

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université BLIDA 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologie.

Thème

*Corrélation entre les auto-anticorps et les formes cliniques de la  
maladie lupique dans la région centre d'Algérie.*

Présenté par

*M<sup>me</sup>. Hazam Islah*

Soutenu le 25.06.2016

Devant le jury composé de :

<i>M<sup>me</sup> Zerouti K,</i>	<i>MAA</i>	<i>UDB1</i>	<i>Présidente</i>
<i>M<sup>me</sup> CHAKHMA A.</i>	<i>MAA</i>	<i>UDB1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr BOUCHDOUB Y.</i>	<i>MCA</i>	<i>UDB1</i>	<i>Promoteur</i>
<i>Dr. SAADI L.</i>	<i>MCA</i>	<i>UDB1</i>	<i>Co-Promotrice</i>

## REMERCIEMENTS

*Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience durant mes études.*

*Ma grande considération et mes vives reconnaissances vont au **Professeur MEGHLAOUI** pour son accueil au sein de laboratoire de l'unité d'immunologie au CHU Hassiba Benbouali de Blida.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à mon promoteur **Dr Bouchedoub Y.** de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un tel sujet, pour son aide, ses orientations et sa disponibilité.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude à ma co-promotrice et notre responsable d'option, Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, **Dr. SAADI L.**, Maitre de conférences au département de Biologie et Physiologie Cellulaire, pour son soutien, ses orientations, sa confiance et ses précieux conseils.*

*Je remercie **M<sup>me</sup> ZEROUTI K.**, Maitre assistante au département Biologie et Physiologie Cellulaire, d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à **Mme CHAKHMA A.**, Maitre assistante au département Biologie et Physiologie Cellulaire, d'avoir accepté l'examination de ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sûrement à son perfectionnement.*

*Mes respects et mes remerciements vont également à mes camarades de l'option Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire ainsi qu'à l'équipe du laboratoire de biologie du CHU Hassiba Benbouali-Blida (unité d'immunologie).*



## *Dédicaces*

*En témoignage de mon amour, ma reconnaissance et mon estime, je tiens à faire une dédicace très exceptionnelle pour trois personnes qui me sont les plus chères au monde : mon mari, ma mère et mon père qui ont toujours fait preuve d'un grand sacrifice et d'une extrême patience pour me voir réussir. Ils n'ont jamais cessé de me prodiguer avec leur amour, soutien et encouragement même dans les moments les plus difficiles de la vie. Que Dieu me les protège.*

*Je tiens aussi à exprimer mes profonds sentiments de reconnaissance et de gratitude à ceux qui n'ont su et ne sauront épargner aucun effort pour me voir réussir :*

*A ma petite fille et princesse Hiba Arrahmane.*

*A mes frères : Abderrahmane et Amine*

*A ma bien aimée sœur: Hadjer et ses enfants.*

*A Nadia: ma cousine, je la remercie pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils.*

## Résumé

Le lupus érythémateux systémique survient suite à une accélération d'apoptose et libération des auto-antigènes qui sont à l'origine de l'activation des lymphocytes auto-réactifs qui génèrent les effecteurs lésionnels responsables des manifestations clinico-biologiques. Le présent travail a pour objectif de déterminer les caractéristiques cliniques et le profil en auto-anticorps de 107 patients algériens lupiques recrutés à l'unité d'immunologie de l'Hôpital Hassiba Benbouali de Blida. Les auto-anticorps anti-nucléaires(AAN) sont recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte sur frottis de cellules Hep-2 et les auto-anticorps anti-ADNn (natif) par la technique d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia lucilliae*. La technique du dosage d'immunoabsorption par enzyme liée est utilisée pour rechercher les auto-anticorps anti-nucléosome et les auto-anticorps anti antigènes nucléaires extractibles (anti-ENA: anti-Sm, anti-Rnp, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl-70, anti-Jo-1).

Les résultats obtenus montrent une nette prédominance féminine (103 femmes/4 hommes) avec un sexe ratio de 26/1. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les formes ostéo-articulaires retrouvées chez 81.13% des malades suivies par l'atteinte cutanée, les avortements et l'atteinte rénale chez 41.90%, 38.88% et 36.79% des patients respectivement. Les anticorps anti-nucléaires sont présents chez tous les patients. Alors que le pourcentage des auto-anticorps anti-nucléosomes, des auto-anticorps anti-ADNn, des anti-Sm, des anti-RNP, des anti-SSA, des anti-SSB, des anti-Scl-70 et des auto-anticorps anti-Jo-1 est variable : 82%, 49%, 35%, 47%, 57%, 23%, 5% et 3% respectivement. Notre étude a révélé une fréquence élevée des auto-anticorps anti-nucléosome (82%) au moment du diagnostic et une prédominance des auto-anticorps anti-SSA (57%) pour ce qui est des Anti-ENA. Plusieurs associations sont retrouvées entre les différents auto-anticorps et entre les auto-anticorps et les formes ainsi que les signes cliniques. D'après nos résultats, notre étude semble attribuer au lupus algérien un profil immunophénotypique plus ou moins distinct.

**Mots clés :** Cellules Hep-2 ; *Crithidia lucilliae* ; Lupus érythémateux systémique; Manifestations clinico-biologiques ; Profil en auto-anticorps.

## Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) occurs following an apoptosis acceleration and release of self-antigens that are responsible for the activation of self-reactive lymphocytes which generate lesional effector responsible for clinical and biological events. The aim of the present work is to determine the clinical characteristics and the profile of autoantibody of 107 SLE Algerian patients enrolled to immunology unit of the Hospital Hassiba Benbouali Blida. The anti-nuclear auto antibodies were detected by the technique of indirect immunofluorescence on smears of Hep-2 cells while indirect immunofluorescence technique on *Crithidia luciliae* was used for the anti-dsDNA auto antibodies (native). The technique of immune absorption assay related enzyme is used to test for anti-nucleosome auto antibodies and auto antibodies anti extractable nuclear antigens (anti-ENA: anti-Sm, anti-Rnp, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl-70, and anti-Jo-1).

The results show a female predominance (103 women / 4 men) with a sex ratio of 26/1. The most common clinical manifestations are bone and joint forms found in 81.13% of patients followed by skin disease, the abortion and renal disease in 41.90%, 38.88% and 36.79% of patients respectively. Antinuclear antibodies are present in all patients. While the percentage of anti-nucleosomal auto antibodies, anti-dsDNA auto antibodies, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl-70 and self anti-Jo-1 antibody is variable: 82%, 49%, 35%, 47%, 57%, 23%, 5% and 3% respectively. Our study revealed a high frequency of anti-nucleosome auto antibodies (82%) at diagnosis and a predominance of anti-SSA auto antibodies (57%) in terms of the Anti-ENA. Several associations are found between the various auto antibodies and between auto antibodies and forms as well as clinical signs.

According to our results, our study seems to attribute to the Algerian lupus a more or less distinct immunophenotypical profile.

**Keywords:** Hep-2 cells; *Crithidia luciliae*; Systemic lupus erythematosus, clinical and biological events; autoantibody profile

## ملخص

تحدث الذئبة الحمراء الجهازية بعد تسارع موت الخلايا المبرمج، والإفراج عن المستضدات الذاتية التي تعتبر مسؤولة عن تنشيط الخلايا الليمفاوية ذاتية التفاعل التي تولد الآفة المسؤولة عن العلامات السريرية والبيولوجية. يهدف هذا العمل إلى تحديد الخصائص السريرية ومظهر الأجسام المضادة عند 107 مريض جزائري بالذئبة الحمراء تم استقبالهم بوحدة المناعة بمستشفى حسيبة بن بوعلي بالبلدية. تم الكشف عن الأجسام المضادة للأجسام النووية بواسطة تقنية الاشعاع المناعي الغير المباشر على خلايا مصابة بالتهاب الكبد-2 والأجسام المضادة للحمض النووي (الأصلية) بواسطة تقنية الاشعاع المناعي غير المباشر على الخشف الشعروية (*Crithidia luciliae*). تستخدم تقنية انزيم للفحص المناعي لاختبار الأجسام المضادة لمكافحة الجسيم النووي ومضادات الأجسام النووية القابلة للذوبان ( المضادة ENA: المضادة Sm ، المضادة RNP ، المضادة SSA ، المضادة SSB ، المضادة Sci 70 والمضادة Jo-1).

تظهر النتائج المحصل عليها غلبة الإناث (103 النساء / 4 رجال) مع نسبة جنس 1/26. تتمثل العلامات السريرية الأكثر شيوعا بالتهاب العظمي المفصلي عند 81.13% من المرضى تليها الأمراض الجلدية، وحالات الإجهاض و الفشل الكلوي عند 41.90%، 38.88% و 36.79% من المرضى على التوالي. لاحظنا وجود الأجسام المضادة للنواة عند كل المرضى. في حين بلغت نسبة الأجسام المضادة nucléosome، و المضادة dsDNA ، و Sm و المضادة RNP و المضادة SSA و المضادة SSB و المضادة Sci-70 المضادة Jo-1 بالنسب المتتالية : 82%، 49%، 35%، 47%، 57%، 23%، 5% و 3%. كشفت دراستنا وتيرة عالية من الأجسام المضادة للجسيم النووي (82% nucléosome عند التشخيص و هيمنة الأجسام المضادة SSA 57% بالنسبة للأجسام المضادة ENA. كما تم العثور على العديد من الارتباطات بين الأجسام المضادة المختلفة وبين الأجسام المضادة الذاتية والأشكال والعلامات السريرية. وفقا لنتائجنا، يبدو أن دراستنا تنسب إلى مرض الذئبة الجزائري ملامح مظهرية مناعية نوعا ما متميزة.

**كلمات المفتاح:** خلايا مصابة بالتهاب الكبد-2 ، الخشف الشعروية، الذئبة الحمراء الجهازية، العلامات السريرية والبيولوجية؛ ومظهر الأجسام المضادة الذاتية.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>Chapitre I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>I-1-GENERALITES SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE</b>	
I-1-1-Introduction.....	3
I-1-2- Epidémiologie.....	3
I-1-3- Facteurs étiologiques.....	3
I-1-4- Mécanisme physiopathologique.....	5
I-1-5- Source principale des auto-antigènes.....	7
I-1-6- Types et rôles des auto-anticorps.....	7
I-1-7- Circonstances cliniques évocatrices.....	11
I-1-8- Signes biologiques évocateurs.....	13
<b>I-2-DIAGNOSTIC DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE</b>	
I-2-1-Critères de classification.....	15
I-2-2-Diagnostic immunologique.....	16
I-2-3-Surveillance biologique.....	20
I-2-4-Traitement.....	20
<b>Chapitre II : MATERIEL ET METHODES</b>	
<b>II-1-MATERIEL</b>	
II-1-1-Patients.....	21
II-1-2-Appareillage, consommable et réactifs.....	21
<b>II-2-METHODES</b>	
II-2-1- Prélèvement sanguin.....	22
II-2-2-Technique.....	23
II-2-3-Etude statistique.....	29
<b>Chapitre III : Résultats et Discussion</b> .....	30
<b>Conclusion et Perspectives</b> .....	50
<b>Références bibliographiques.</b>	
<b>Annexes.</b>	

**Anorexie** : Perte totale ou partielle de l'appétit (Hervais, 2015).

**Antigène Sm (Smith)** : Il s'agit d'une glycoprotéine non histone soluble saline, non dépendante de l'ADN ou de l'ARN quant à son antigénicité (Tan et Kunkel, 1966).

**Arthralgies** : sont les douleurs articulaires multiples (Orphanet, 2008).

**Arthrites** : c'est l'inflammation de certaines articulations qui deviennent rouge, chaudes et gonflées (Orphanet, 2008).

**Ascite** : est l'accumulation anormale de liquide dans l'abdomen, plus particulièrement la cavité péritonéale (Collin, 1992).

**CH50** : Dosage hémolytique 50 permettant de mesurer l'activité fonctionnelle des protéines du complément. Il apprécie l'activité fonctionnelle globale de la voie classique (Frémeaux-Bacchi, 2003).

**Connectivites** : sont un ensemble de maladies auto-immunes, avec manifestations systémiques, pouvant toucher plusieurs organes (Gabay et So, 2013).

**Embolie pulmonaire** : Obstruction d'une ou de plusieurs branches de l'artère pulmonaire secondaire à la migration d'un caillot détaché d'un thrombus des veines profondes des membres inférieurs (Varet, 2012).

**Glomérulonéphrite** : Néphropathie caractérisée par une atteinte glomérulaire exclusive ou prédominante dont l'évolution revêt une allure aiguë, subaiguë ou chronique (Bonfils et Couloigner, 2011).

**Hémopéritoine** : Epanchement de sang dans la cavité péritonéale (Varet, 2012).

**Hépatomégalie** : Augmentation du volume du foie (Varet, 2012).

**Hypotrophie** : Défaut de développement ou diminution de volume d'un tissu, d'un organe ou d'un membre par trouble de sa nutrition, de sa vascularisation ou de son innervation (Varet, 2012).

**Ictère**: est l'un des signes rencontrés lors d'un mauvais fonctionnement du foie (Collin, 1992).

**Leucopénie** : Diminution du nombre de leucocytes circulants dans le sang (Guillevin, 2014).

**Livédo réticulaire** : Cette maladie rare se manifeste par d'importantes marbrures des membres inférieurs, associées à des nodules et des ulcérations (Vivier, 1996).

**Phénomène de Raynaud** : affection des vaisseaux sanguins qui touche les extrémités (Belaich et Crickx, 2013).

**Polymyosite** : Atteinte chronique inflammatoire d'origine indéterminée (Chaine et *al.*, 2014).

**Prévalence** : est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné (Orphanet, 2008).

**Purpura** : éruption de taches rouges à la surface de la peau, des muqueuses et des conjonctives, due à des petites hémorragies consécutives à la rupture de capillaires dans le derme (Cadiou, 2009).

**SLEDAI** : mesure l'activité du Lupus Systémique Erythémateux (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 2014).

**Syndrome de Gougeront-Sjögren** : affection inflammatoire chronique d'origine auto-immune qui se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires et lacrymales (Staub, 2004).

**Syndrome de Sharp ou connectivite mixte** : est une association chez un patient des signes d'au moins deux connectivites (Perrot, 2002).

**Test au latex** : technique d'agglutination utilisée pour mettre en évidence et titrer les facteurs rhumatoïdes IgM anti-IgG humaines (GEAI).

**Test immuno-dot** : (tests ELISA multiples, dirigés contre divers antigènes, réunis sur une bandelette) (Turgeon, 2013).

**Thérapies géniques** : est l'insertion de gènes bénéfiques dans des cellules et des tissus d'un individu pour traiter une anomalie chromosomique (Berdaguet-Boutet et al., 2009).

**Thrombopénie** : Diminution du nombre des plaques circulant dans le sang (Orphanet, 2008)

**Thromboxane A2** : son effet biologique étant un agrégat plaquettaire à action vasoconstrictrice (Maclouf et Belluci, 1986)

**Vespertilio** : est une variété de pathologie cutanée appartenant aux lupus érythémateux (Meyer, 2013).

## ABREVIATIONS

---

**AAN:** Anticorps anti-nucléaires.

**ABRT:** Avortement.

**AC Anti-ADNn:** Anticorps Anti-désoxyribonucléique natif.

**AC Anti-Jo-1:** Anticorps Anti-hystidyl-t-RNA-synthetase.

**AC Anti-Rnp:** Anticorps Anti-ribonucleoprotein.

**AC Anti-Scl-70:** Anticorps Anti-Sclérodemie.

**AC Anti-Sm:** Anticorps Anti-Smith.

**AC Anti-SSA:** Anticorps Anti-sicca syndrome A

**AC Anti-SSB :** Anticorps Anti-Sicca syndrome B.

**Ac:** Anticorps.

**ACL:** Anticorps Anti-cardiolipine.

**ACR:** American college of rheumatology.

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**Ag:** Antigène.

**APL:** Anticorps antiphospholipides

**ARN:** Acide ribonucléique.

**ARN<sub>t</sub>:** Acide ribonucléique de transfert.

**Auto-AC:** Auto-Anticorps.

**AVC:** Accident Vasculaire cérébral.

**BLyS:** B lymphocyte Simulator.

**C :** Complément.

**CRP:** C Réactive protéine.

**db:** Double brin

**DCm:** Cellules Dendritiques médullaire.

**DCp:** Cellules Dendritiques plasmocytoides.

**EBV:** Virus Epstein Barr.

**ELISA:** Enzyme linked immuno-sorbent assey.

**ENA:** Extractble Nuclear Antigen.

**Hep-2:** Human epithelial cell line type 2.

**HTA:** Hypertension artérielle

**IDM:** Infarctus du myocarde.

**IFI:** Immunofluorescence indirecte.

**LES:** lupus érythémateux systémique.

**M. Int:** Médecine interne.

## **ABREVIATIONS**

---

**NET:** Neutrophil Extracellular Trap.

**OD :** odd's ratio.

**OPHT:** Ophtalmologie

**PBR:** Ponction biopsie rénale.

**PCNA:** Proliferating cell nuclear antigen.

**SAPL:** Syndrome des antiphospholipides

**SGS:** Syndrome de Gougeront-Sjögren.

**SLEDAI:** Systemic lupus erythematosus disease activity index.

**SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

**UV:** Rayons Ultraviolets.

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

**Figure 01** : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique

**Figure 02** : Principaux complexes supramoléculaires reconnus par les Auto-Anticorps dans le lupus érythémateux systémique.

**Figure 03** : Main de Jaccoud : déformation des doigts sans synovite.

**Figure 04** : Lupus cutané chronique.

**Figure 05** : Vespertilio (éruption cutanée en ailes de papillon).

**Figure 06** : Gangrène distale digitale.

**Figure 07** : érythème des pulpes des doigts et paumes des mains.

**Figure 08**: livédo réticulaire des cuisses.

**Figure 09** : Algorithme proposé pour la recherche d'anticorps antinucléaires.

**Figure 10** : Détection des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte.

**Figure 11** : Aspect des anticorps antinucléaires à l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2.

.....

## Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

**Figure12** : Schéma de crithidia luciliae.

**Figure 13**: Aspect de la Fluorescence des auto-anticorps anti-ADNn positifs par la technique d'IFI sur *Crithidia Luciliae* .

**Figure 14**: Principe de la technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.

## **CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

**Tableau I :** Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anti cytoplasme au cours du LES.

**Tableau II :** Classification internationale de L'ISN/RPS des glomérulonéphrites.

**Tableau III :** Manifestation neuro-psychiatriques observés dans LES.

**Tableau IV:** Diagnostic du lupus érythémateux systémique.

**Tableau V :** Critères de la classification de la maladie lupique.

**Tableau VI :** Critère de classification SLICC du LES.

**Tableau VII :** Eléments de surveillance biologique d'un lupus érythémateux systémique.

**Tableau VIII :** Traitements des différentes manifestations du LES.

.....

## **Chapitre II : MATERIEL ET METHODES**

**Tableau IX :** Aspect des Auto Anticorps Antinucléaires sur cellule Hep-2 à L'IFI.

.....

## **Chapitre III : RESULTATS ET DESSCUSSION**

**Tableau X :** Répartition des patients en fonction du sexe.

**Tableau XI:** Répartition des patients en fonction de l'âge de début de la maladie.

**Tableau XII:** Répartition des patients en fonction de l'âge du diagnostic.

**Tableau XIII:** Répartition des patients selon les services

**Tableau IVX :** Nombre et fréquence des formes clinique selon les tranches d'âge.

**Tableau XV:** Répartition des sujets lupiques en fonction des formes cliniques.

**Tableau XVI:** Fréquence des signes cliniques chez patients lupiques

**Tableau XVII:** Nombre et Fréquence des aspects obtenus chez les patients

**Tableau XVIII :** Nombre et pourcentage des titres des auto-anticorps anti-nucléaires

**Tableau XIX:** Fréquences des auto-anticorps obtenus chez les patients

**Tableau XX :** Profil d'association entre les AAN insolubles.

**Tableau XXI :** Fréquences des associations entre les principaux auto-anticorps ENA obtenus chez les patients.

**Tableau XXII:** Associations Auto-Anticorps/Signes cliniques

**Tableau XXIII:** les Nombres d'Association entre les auto-AC et signes cliniques chez 107 patients.

**Tableau XXIV:** Corrélation ADN-néphropathie lupique par logiciel statistica

**Tableau XXV :** Fréquence d'association auto anticorps/formes cliniques.

**Tableau XXVI:** Association auto anticorps/formes cliniques chez nos 107 patients.

**Tableau XXVII:** Corrélation ADN-atteinte rénale par logiciel statistica.

**Tableau XXVIII:** Répartition des patients en fonction des associations entre certains auto anticorps et l'atteinte rénale



*INTRODUCTION*

Le lupus érythémateux disséminé (LED), également appelé lupus érythémateux systémique (LES) ou lupus systémique (LS) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique systémique non spécifique d'organe, caractérisée par une grande variété d'expression aussi bien clinique que biologique (Tan, 1989 ; Louzir et *al.*, 2003).

Le LES est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjogren. Dans une population caucasöide, la prévalence est évaluée de 10 à 60 pour 100 000 habitants. Il touche électivement l'adulte jeune, en particulier la femme avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme. L'incidence est maximale entre quinze et quarante-cinq ans. Cette affection est plus fréquente et souvent plus sévère en Asie, en Amérique du Sud et chez les Afro-Américains (Haddouk et *al.*, 2005 ; Arnaud et *al.*, 2014). Cependant, les données épidémiologiques concernant le lupus en Algérie reste absentes.

Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette affection restent méconnus et font intervenir de nombreux facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et d'environnement (Meyer et *al.*, 2000 ; Louzir et *al.*, 2003). Ils résultent d'une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents auto anticorps et de diverses lésions tissulaires. Parmi les auto-anticorps, les Ac anti-ADN natif représentent un marqueur utile pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic (Goetz, 2005). Les Ac anti-ADN natif sont présents chez pratiquement tous les patients (Contin-Bordes et *al.*, 2009 ; Mathian et *al.*, 2014).

Un grand nombre d'auto-anticorps a été décrit chez les patients présentant un LES. La plupart de ces auto anticorps sont dirigés contre les constituants du noyau cellulaire, en particulier l'ADN et les nucléoprotéines associés (Nucléosome) ou contre les protéines associées aux ARN nucléaire (SSA, SSB, etc.) (Amoura et *al.*, 2000 ; Bruns et *al.*, 2000).

Le LED est caractérisé par un important polymorphisme clinique qui est marqué essentiellement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques. Ces manifestations cliniques sont variables dans leur expression et leur durée. Elles sont diversement associées d'un patient à l'autre

et au cours du temps chez un même patient. Chaque signe clinique peut être le premier signe du lupus (Tan, 1989 ; Mathian et *al.*, 2014) ; ce qui empêche la description d'une forme typique du lupus (Mathian et *al.*, 2014).

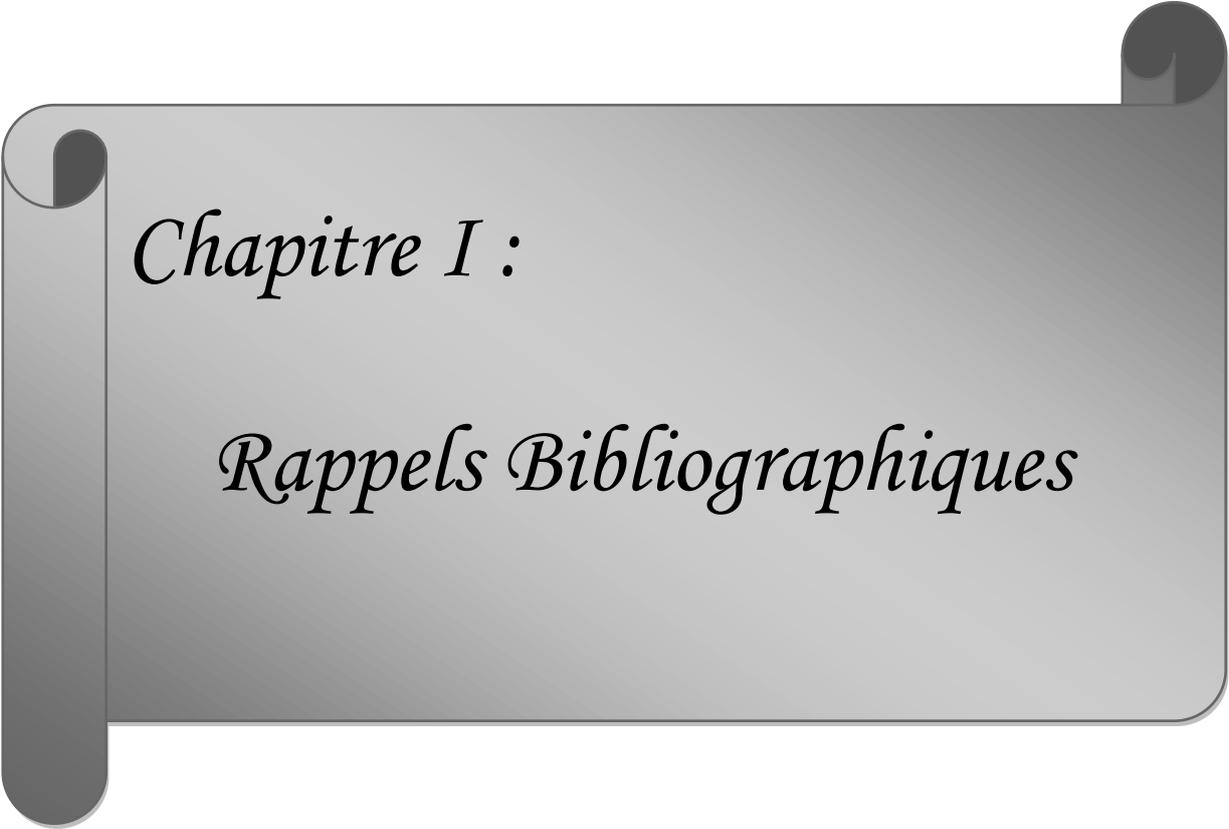
De ce qui précède, on peut déduire que le LES est une maladie polymorphe aussi bien sur le plan biologique que clinique. Les difficultés rencontrées dans le diagnostic du LES, généralement établi dans un stade avancé de la maladie, compliquent la prise en charge convenable des patients. A cet effet, des efforts de recherche doivent être entrepris afin de faciliter le diagnostic précoce du LES notamment moyennant les profils sérologiques et cliniques et éviter les complications de cette maladie.

Le présent travail a pour objectif d'explorer le sérum de 107 patients algériens lupiques afin de :

- Décrire le profil en auto anticorps ;
- Déterminer les caractéristiques cliniques du lupus ;
- Etablir une corrélation entre les auto-anticorps et les formes cliniques retrouvées.
- Recherche d'éventuelles particularités du lupus algérien.

Ce travail est subdivisé en trois chapitres, le premier chapitre présente une synthèse bibliographique qui consiste à étudier des généralités sur le lupus et les auto anticorps. Le deuxième chapitre est consacré pour la partie expérimentale.

Et enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats obtenus dans ce travail et on suggère quelques perspectives.



*Chapitre I :*

*Rappels Bibliographiques*

## **I-1-GENERALITES SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

### **I-1-1 Introduction**

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire qui évolue par poussées. Il est caractérisé sur le plan biologique par la production de multiples auto-anticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certains composants du noyau tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) natif et les nucléosomes (Tan, 1989). Il est démontré que certains de ces auto anticorps interviennent dans la pathogénie de la maladie, soit en se fixant directement sur leur cible et en activant le complément, soit par l'intermédiaire de complexes immuns circulants ou formés *in situ* (Meyer, 2005).

### **I-1-2- Epidémiologie**

Le lupus érythémateux systémique est une des connectivites les plus fréquentes mais demeure une maladie rare. Il touche environ neuf femmes pour un homme. L'âge de début se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies (Petrie, 2002). L'incidence de cette maladie varie selon les pays, de 0,2 à 10/100 000. Elle est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux États-Unis ou dans les pays de zone caraïbes que chez les sujets blancs (Deligny et *al.*, 2002). Le LES est également trois fois plus fréquent chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les européens (Lopez et *al.*, 2003 ; Mok et Lau, 2003). La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12% selon les séries (Michel et *al.*, 2001). Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 25% à 58%.

### **I-1-3- Facteurs étiologiques**

#### **I-1-3-1- Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux joueraient un rôle important dans la genèse de LES (Duran et *al.*, 2007 ; Borchers et *al.*, 2010). Les facteurs les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets (UV), capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la

maladie. Les facteurs toxiques (tartrazine par exemple qui est un colorant alimentaire E102) ou des médicaments (Hydralazine, procaïnamide) peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques. Le rôle d'agents infectieux, en particulier viraux (rétrovirus), est suggéré par l'étude de modèles animaux et est toujours étudié (Dieudé et *al.*, 2015).

#### **I-1-3-2- Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la survenue d'une maladie lupique. La prévalence des formes familiales est estimée à plus de 5 % et la concordance de la maladie est observée chez environ 40 % des jumeaux monozygotes. Différents facteurs génétiques ont été précisément décrits dans le lupus, en particulier les gènes des protéines du complément (C1Q, C2, C4), les gènes associés à l'haplotype A1 B8 DR3 (Mathian et *al.*, 2014). Il existe vraisemblablement d'autres gènes intervenant dans la réaction immunitaire dont certains sont portés par le chromosome 1 (Perdigier et *al.*, 2003).

#### **I-1-3-3- Facteurs endocriniens**

Les facteurs hormonaux constituent le facteur endogène prédominant (Colangelo et *al.*, 2011). Au cours du lupus érythémateux, une hyperprolactinémie est identifiée chez 15 à 33 % des patients. Certaines études corrént l'hyperprolactinémie à une atteinte spécifique d'organe (Orbach et *al.*, 2012), d'autres la corrént positivement avec des marqueurs sérologiques de lupus érythémateux (Jacobi et *al.*, 2001 ; Pacilio et *al.*, 2001).

D'autres recherches ont montré que les œstrogènes jouent un rôle important dans la survie des lymphocytes B auto-réactifs et la sécrétion d'interférons- $\alpha$  par les cellules dendritiques, mécanismes étroitement impliqués dans la physiopathologie des maladies auto-immunes (Grimaldi et *al.*, 2002 ; Seillet et *al.*, 2012).

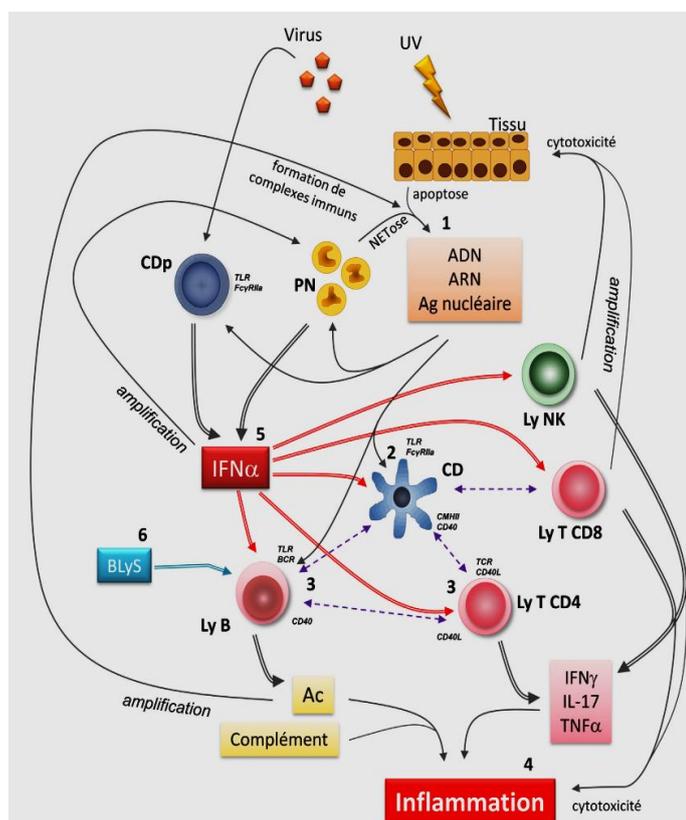
#### **I-1-3-4- Facteurs immunologiques**

Différents facteurs immunologiques favorisent le lupus. On citera notamment des anomalies de l'apoptose, avec un déficit de clairance des corps apoptotiques ;

des anomalies de signalisation intracellulaire des cellules T, une persistance de clones auto-réactif ainsi que des anomalies du réseau cytokinique avec notamment une surexpression de l'interféron de type I et une diminution de la production d'interleukine 2 (Cofer, 2011).

#### I-1-4- Mécanisme physiopathologique

Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'évènements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale. Sur la base de plusieurs recherches, les mécanismes cellulaires en cause dans la physiopathologie du LES peuvent être résumés ainsi (Figure 1) :



NET : *neutrophil extracellular trap* ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; FcγRIIa : récepteur pour le fragment Fc gamma IIa ; BlyS : B-Lymphocyte Stimulator ; IFNα : interféron alpha ; IFNγ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNFα : *tumor necrosis factor alpha* ; Ac : anticorps.

**Figure 1 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique (Mathian et al., 2014).**

- le lupus érythémateux comme résultant d'un défaut quantitatif d'apoptose et/ou d'un défaut qualitatif et/ou d'une anomalie de la clairance des corps apoptotiques (Nagata et *al.*, 2010). Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs (Nétose) ;

- les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ;

-le dépôt tissulaire de complexes immuns active la voie classique du complément (C1q). La cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ;

- les complexes immuns activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron alpha et gamma, tumor necrosis factor *alpha*, interleukine-17 et IL-8 (Couzi et *al.*, 2007 ; Roumenina et *al.*, 2011).

Certaines cytokines sont clés dans la physiopathologie du LES. Il s'agit en particulier des IFN $\gamma$  et  $\alpha$ , de l'IL 10, de BlyS et de CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont, ou ont été, la cible de biothérapies.

- l'IFN $\alpha$  est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune (Ronblom et *al.*, 2011). Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T et B et NK exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. L'IFN $\alpha$  joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B (Mathian et *al.*, 2005; Mathian et *al.*, 2011);

- Le facteur stimulant les lymphocytes B (b- BlyS), une cytokine membre de la superfamille du TNF, augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune (Mathian, 2007 ; Vincent et *al.*, 2012 ; Mathian et *al.*, 2014).

## I-1-5- Types et rôles des auto-anticorps

### I-1-5-1- Types des auto-anticorps

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est quasi constante chez les patients atteints d'un LES. Ces Ac peuvent être dirigés contre :

-La chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-histone et anti-nucléosome ;

-Certains antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

- Les auto anticorps anti-ADN natif : sont très spécifiques du lupus en particulier s'ils sont à taux élevé. Néanmoins, ils ne sont pas constants, présents uniquement dans 50 à 80 % des cas. Ils sont identifiés par des techniques immunoenzymatiques (ELISA), radioimmunologique (test de Farr) ou en immunofluorescence (*Crithidia luciliae*) (Hahn, 1998).
- Les auto anticorps anti-histones : Les histones sont des protéines basiques, riches en arginine et en lysine qui, avec la double hélice d'ADN, constituent la majeure partie de la chromatine. Il existe différentes classes d'histones (H1, H2B, H2A, H3 et H4). Les auto anticorps anti-histones sont plus fréquents dans le LES (Burlingame et *al.*, 1994). Ils sont détectés chez 80% des patients en phase active de la maladie. Les auto anticorps anti-histones sont retrouvés au cours de très nombreuses pathologies et donc leur intérêt diagnostique est faible. Leur dosage se fait par ELISA (Meyer, 2005).
- Les auto anticorps anti nucléosomes (figure 2 de l'annexe 1): sont présents chez 60 à 80% des malades, d'où leur intérêt diagnostique est supérieur à celui des auto anticorps anti-ADN natif (Simon et *al.*, 2004). Ces anti-anticorps sont considérés comme associés à la néphropathie lupique, en particulier quand il s'agit d'IgG3. Aucune corrélation n'ayant pu être clairement établie entre le titre des Auto Ac anti-nucléosome et l'évolutivité du lupus systémique. Leur dosage se fait par ELISA (Amoura et *al.*, 2000).

- Les auto anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) : Ils sont dirigés contre des constituants extractibles du noyau, et sont responsables des différents types de fluorescences mouchetées. Ils portent des noms en rapport avec le premier patient décrit (Sm), ou la pathologie associée (SS pour syndrome de Sjögren). Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont détectés par immunodiffusion par immuno-empreinte ou ELISA.

- Les auto anticorps anti-Sm sont décrits exclusivement dans le lupus, mais ne sont présents que dans 10 à 20% des cas. Ils constituent un des critères biologiques de classification ou de diagnostic de la maladie (Goetz, 2005).
- Les auto anticorps anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B (figure 2 de l'annexe 1): sont des auto-anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur de petits ARN appelés YRNA, préférentiellement cytoplasmiques (70 %), mais également nucléaires (30 %). Ces complexes ribonucléoprotéiques peuvent s'exprimer sur la membrane cytoplasmique ou les vésicules d'apoptose à la suite de stimulations diverses : UV-B, 17- $\beta$ -estradiol, infection virale, production de TNF $\alpha$  et autres stimulants de l'apoptose cellulaire (Goulvestre, 2006).

Les anti-SSA/Ro sont détectés dans le sérum de 30 % des lupus systémiques, souvent très précocement à un stade pré-clinique, Les auto anticorps anti-SSB sont rares dans le lupus (10 %), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé (Arbuckle et *al.*, 2003).

D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti- $\alpha$ -actinine). Les Ac anti-phospholipides et anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires (Mathian et *al.*, 2014). Les auto Ac anti-U1-RNP sont observés chez 40% des lupus. En l'absence d'auto Ac anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave (Meyer, 2005) (figure 2 de l'annexe 1). **Les auto-anticorps Anti-PCNA** sont très spécifiques du lupus mais sont très rares. Ils sont dirigés contre la protéine auxiliaire de l'ADN polymérase delta (Meyer et Kahn, 2000).

**Tableau I : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anti cytoplasme au cours du LES (Meyer, 2005).**

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN :	70	+++
- natif	70-100	0
- dénaturé		
Histones (H2A-H2B)	50-80	+ (médicament)
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Protéine P ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/phospholipides	40	0

#### **I-1-5-2- Rôles des auto-anticorps**

Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie et des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des cytopénies hématologiques (Kowal et *al.*, 2006). Les Auto Ac Anti-SSA pourraient détruire directement le tissu conjonctif cardiaque fœtal (Ambrosi et *al.*, 2012).

En effet, dans la majorité des cas, les Auto-Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns (CI). L'accumulation des CI peut être favorisée par le défaut de nettoyage par le système du complément comme c'est le cas dans les déficits génétiques en C1q. Ces mécanismes sont particulièrement importants dans la glomérulopathie lupique qui se caractérise dans sa forme classique par des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines. La fixation d'Auto Ac anti-ADN ou d'Auto Ac anti-nucléosomes sur des nucléosomes ou de l'ADN glomérulaire, sur d'autres antigènes (Ag) glomérulaires, forme des CI, initie l'inflammation glomérulaire et le recrutement de cellules inflammatoires (Rahman, Isenberg, 2008).

Une autre partie des lésions tissulaires rencontrées dans le LES est d'origine vasculaire.

- les anticorps anti-phospholipides (aPL) activent les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et le complément. Ils induisent notamment une surproduction de thromboxane A2 et de facteur tissulaire. L'ensemble de ces anomalies crée un état favorable à la coagulation (Pierangeli et *al.*, 2006).
- Des lésions endothéliales et une atteinte de la microcirculation artérielle sont fréquemment retrouvées dans les atteintes rénales et cérébrales du LES (Ellis et Verity, 1979). Cette agression endothéliale chronique, due à l'activation du système immunitaire et les médiateurs inflammatoires solubles, favorise aussi la formation accélérée des plaques d'athérosclérose au niveau cérébral (Mathian et *al.*, 2014).

### **I-1-6- Circonstances cliniques évocatrices**

#### I-1-6-1- Signes cliniques

L'expression clinique de LES est très polymorphe et chaque symptôme peut être inaugural. La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80 % des cas), elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain. Elle s'accompagne de fatigue de façon constante et parfois de perte de poids (Meyer, 2013).

#### I-1-6-2- Atteintes rhumatologiques (ostéoarticulaire)

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution 8 à 9 fois sur 10 (Meyer, 2013).

##### ➤ Arthralgies et arthrites

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique (figure 3 de l'annexe 1):elles sont présentes chez 50-80% des malades au moment du diagnostic avec des variations de prévalence selon l'origine ethnique des patients ; fréquence plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Asiatiques (Grossman, 2009).

### I-1-6-3- Atteintes cutanées

Les lésions cutanées (figures 4, 5, 6,7 et 8 annexe 1) sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire, ce qui explique leur localisation caractéristique dans les zones photo exposées (visage, décolleté, mains). Si l'atteinte du visage est caractéristique (Gronhagen et *al.*, 2011 ; Meyer, 2013).

### I-1-6-4-Atteintes rénales

L'atteinte rénale est glomérulaire. Elle se traduit par des anomalies biologiques urinaires (protéinurie, hématurie, leucocyturie). Elle survient souvent au cours des premières années d'évolution. Dans les formes sévères, l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale associée ou non à une hypertension artérielle (10 à 30 % des cas) (tableau II de l'annexe 1) (Meyer, 2013).

### I-1-6-5- Atteintes pleuropulmonaires

Les atteintes les plus fréquentes sont des pleurésies souvent serofibrineuses (15 à 40 % des cas). Les autres atteintes pulmonaires (atteintes interstitielles) sont exceptionnelles (1 à 10 % des cas). Une hypertension artérielle pulmonaire secondaire post embolique ou primitive peut être parfois observée (Kadouch et Labojka, 2014).

### I-1-6-6- Atteintes neuro-psychiatriques

Les atteintes neurologiques constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40%, mais seules 15 à 25% sont réellement dues au lupus (tableau III de l'annexe 1) (Roldan et Brey, 2007 ; Unterman et *al.*, 2010 ; Meyer, 2013).

### I-1-6-7 -Atteintes cardiovasculaires

La péricardite (figure 14.6) est la complication la plus fréquente, souvent asymptomatique, révélée par l'échographie. La tamponnade est rare mais possible.

La myocardite, également rare (5 à 15 % des cas), ne se traduit souvent que par des signes électriques. Les risques de troubles du rythme et/ou de la conduction ou d'insuffisance cardiaque sont faibles (moins de 10 % des cas) (Cervera et *al.*, 2002).

#### I-1-6-8- Atteintes digestives

L'Anorexie, les nausées, les vomissements accompagnent habituellement une poussée du lupus (10 à 50 %). Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale, hémopéritoine. L'atteinte hépatique est classiquement rare avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3% des cas, souvent lié à une hémolyse (Schultz et Derk, 2009).

#### I-1-6-9- Atteintes oculaires

Des atteintes oculaires à type de rétinite (5 à 20 % des cas) ou d'atteinte des nerfs oculomoteurs ou du nerf optique existent (Unterman et *al.*, 2010).

### **I-1-7- Signes biologiques évocateurs**

Différentes anomalies biologiques détectables dans des examens de routine peuvent orienter vers un lupus, même si elles ne sont pas spécifiques :

- une élévation de la Vitesse de sédimentation, habituellement sans élévation des protéines de l'inflammation (protéine C réactive et fibrinogène) (Meyer, 2005).
- une cytopénie périphérique (anémie hémolytique, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) est très évocatrice à partir du moment où il n'y a pas de cause toxique ou infectieuse (virale) (Meyer, 2005).

## **I-2-DIAGNOSTIC DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

Le diagnostic de lupus se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La classification diagnostique de l'ACR («American college of rheumatology») est utilisée depuis 1997 (Hochberg, 1997); elle est basée sur 11 critères cliniques et biologiques. Le diagnostic de lupus est retenu si le patient présente à un moment donné 4 des 11 critères (tableau IV) (Baron, 2013).

**Tableau IV : Diagnostic du lupus érythémateux systémique**

Bilan biologique	Hémogramme, VS, CRP et Electrophorèse des protéines sériques (principalement albuminémie et gammaglobulinémie), créatininémie, ECBU (leucocyturie, hématurie, bactériurie) et protéinurie des 24 heures,
Bilan immunologique	- Au moment du diagnostic : Fraction C3 et C4 du complément, anticorps anti-noyaux, anti-ADN, anti-Ag nucléaires solubles, anti-phospholipides  - Ré-évaluation chez patient préalablement négatif :  anti-phospholipides : avant une grossesse, une chirurgie, une transplantation, l'introduction d'un traitement contenant des œstrogènes, lors d'un nouvel épisode neurologique ou vasculaire
Atteinte articulaire	Interrogatoire : arthralgies et/ou arthrite  Clinique : nombre d'articulations touchées
Atteinte cutanéomuqueuse	Caractérisation des lésions :  - spécifiques - non spécifiques - mimant des lésions lupiques - iatrogènes
Atteinte rénale	Protéinurie des 24 heures, ECBU et tests immunologiques (complément et anti-ADN)  Tension artérielle
Atteintes du système nerveux central	Recherche d'antécédents neuro-psychiatriques (convulsion, paresthésie, parésie, céphalées, épilepsie, dépression ...)
Atteinte pulmonaire	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, toux  Clinique : râles ou crépitants dans les champs pulmonaires, épanchement pleural
Atteinte cardiaque	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, facteurs de risque d'athérosclérose  Clinique : œdème des membres inférieurs, tension artérielle, souffle cardiaque ou carotidien, rythme cardiaque
Atteinte ophtalmologique	Examen par un ophtalmologiste
Atteinte vasculaire	Recherche d'un syndrome de Raynaud, de facteurs de risque de thrombose, et d'une claudication intermittente
Atteinte digestive	Interrogatoire : recherche de symptômes digestifs

**(Baron, 2013)****I-2-1-Critères de classification**

Les premiers critères de classification du lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988 (Costedoat-Chalumeau et *al.*, 2014). Ils ont été révisés en 1982 (Tan et *al.*, 1982) puis en 1997 (Hochberg, 1997).

Les critères sont classés en trois groupes : cutanés, systémiques, biologique. La présence de 4 critères successifs ou simultanés est nécessaire et suffisant pour classer les patients comme ayant un LES (Guillevin, 2014) (tableau V).

**Tableau V: Critères de la classification de la maladie lupique**

Signes cutanéomuqueux	1. Érythème malaire en ailes de papillon 2. Éruption de lupus discoïde 3. Photosensibilité 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
Signes systémiques	5. Polyarthrite non érosive 6. Pleurésie ou péricardite 7. Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindres urinaires cellulaires 8. Crises comitiales ou psychose sans autre cause
Signes biologiques	9. Anémie hémolytique, ou leucopénie (< 4 000/mm <sup>3</sup> ), ou lymphopénie (< 1 500/mm <sup>3</sup> ) ou thrombopénie (< 100 000/mm <sup>3</sup> ) 10. Présence d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm, ou test VDRL faussement positif (syphilis) ou présence d'un anticoagulant circulant, ou d'anticorps anticardiolipine en IgG ou en IgM 11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

**(Guillevin, 2014)**

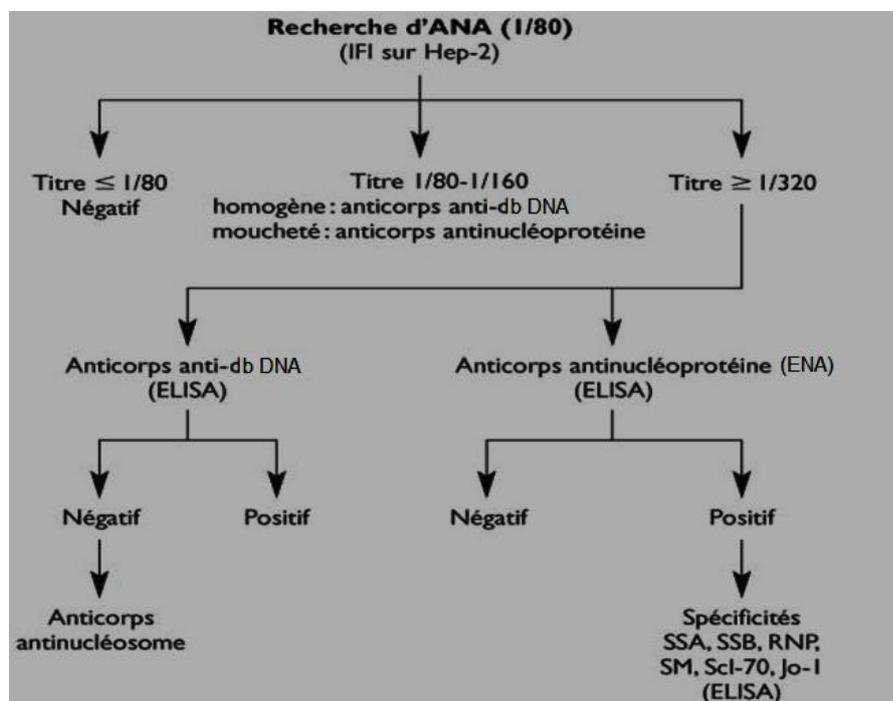
Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 (Petri et al., 2012). Selon les critères de SLICC, un patient peut être classé comme ayant un LES s'il remplit au moins quatre critères, dont au moins un critère clinique et un critère immunologique ou il a une glomérulonéphrite lupique prouvée histologiquement associés à la présence d'AAN ou d'Auto Anticorps Anti-ADNdb (Guillevin, 2014) (tableau VI de l'annexe 1).

## I-2-2-Diagnostic immunologique

### I-2-2-1-Dépistage des anticorps anti-nucléaires

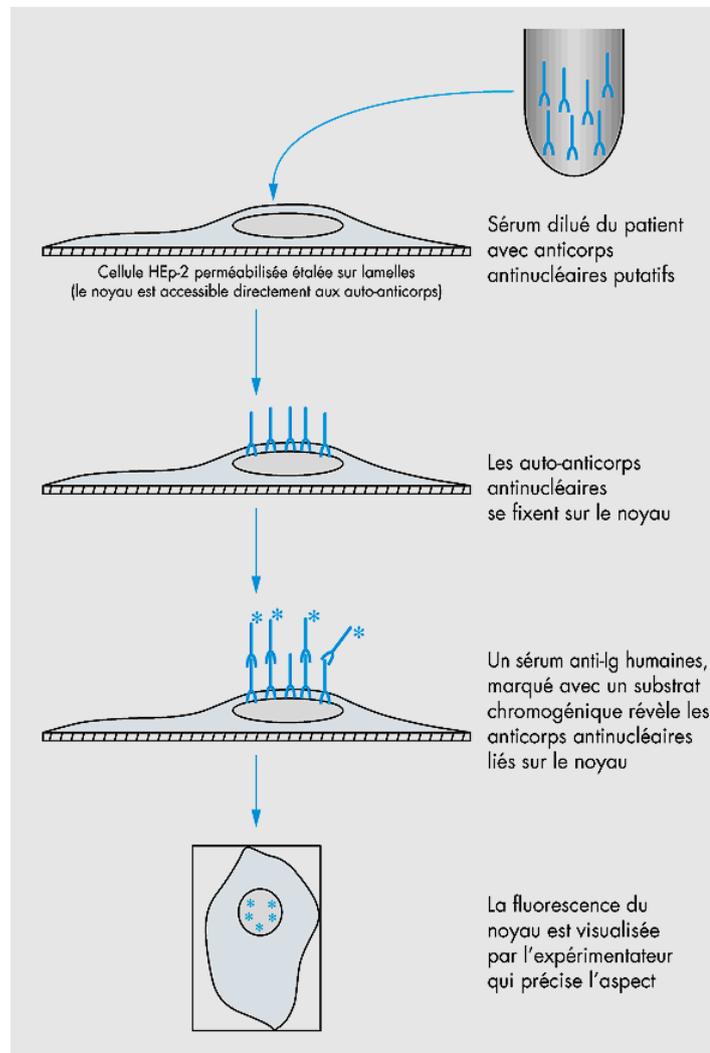
Les antigènes contre lesquels sont dirigés les AAN se trouvent dans les noyaux cellulaires et font partie des nucléoprotéines qui sont des protéines associées à de l'acide nucléique, ADN ou ARN. Plus précisément, les ribonucléoprotéines sont des protéines associées à de l'ARN.

Deux méthodes sont habituellement utilisées pour rechercher les AAN : l'immunofluorescence indirecte (IFI), et l'*enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). De manière générale, l'IFI est considérée comme une méthode très sensible, mais peu spécifique, alors que l'ELISA, qui permet de détecter les anticorps spécifiquement dirigés contre des nucléoprotéines bien caractérisées, est plus spécifique mais moins sensible. Au vu de sa grande sensibilité, l'IFI est utilisée comme test de dépistage ; en cas de positivité, des auto anticorps plus spécifiquement associés à certaines pathologies auto-immunes sont alors recherchés au moyen de l'ELISA (figure 9).



**Figure 9** : Algorithme proposé pour la recherche d'anticorps antinucléaires (Pardon et al., 2013).

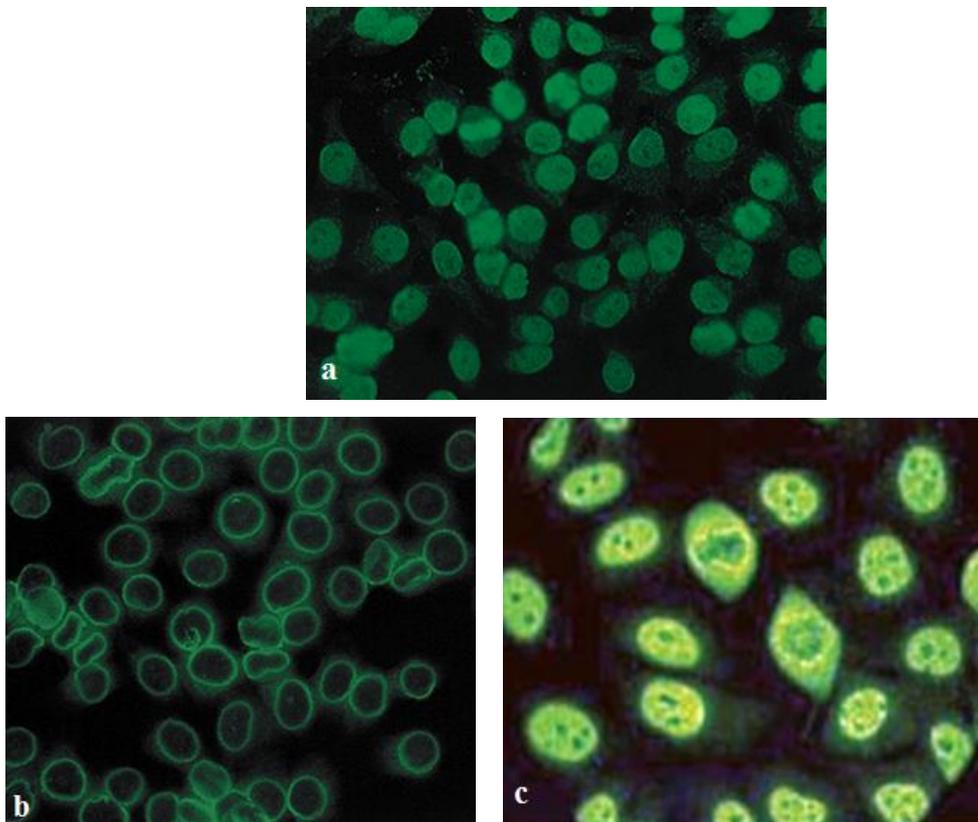
Pour l'IFI, on utilise des cellules Hep-2 (*human epithelial cell line type 2*), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines, qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient ; de plus, ces cellules étant tumorales, elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification d'anticorps particuliers. Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules Hep-2 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. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence (Haddouk et *al.*, 2005) (figure 10).



**Figure 10 : Détection des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte (Haddouk et *al.*, 2005).**

La fluorescence observée peut avoir différents aspects, notamment : homogène ou diffus, périphérique, moucheté ou nucléolaire (Goetz, 2005) (figure 11).

Les différents types de fluorescence correspondent généralement à différentes spécificités des anticorps du patient pour des composants cellulaires, qui sont eux-mêmes associés à différentes connectivites. Par exemple, l'aspect homogène est typiquement associé à la présence d'anticorps anti-dsDNA (*double-stranded DNA*), très évocateurs d'un lupus érythémateux systémique, alors que l'aspect moucheté correspond à la présence d'auto anticorps ENA rencontrés dans de nombreuses maladies auto-immunes. On décrit parfois aussi une fluorescence de type nucléolaire rencontrée notamment dans un contexte de sclérodémie.



a. Aspect homogène ou diffus ; b. périnucléaire ; c. Exemple d'aspect moucheté.  
**Figure 11:** Aspect des anticorps antinucléaires à l'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 (Petitpierre et *al.*, 2009).

Bien que les cellules Hep-2 aient été développées pour la recherche d'anticorps dirigés contre le noyau cellulaire, on peut occasionnellement observer une fluorescence de type cytoplasmique. Celle-ci peut être associée à la présence d'auto anticorps anti-ribosomes (Petitpierre et *al.*, 2009).

**I-2-2-2-Identification des auto anticorps anti-ENA** : les anticorps anti-ENA utiles au diagnostic du LES sont les Auto Ac anti-Sm, anti-PCNA, anti-U1 RNP, Ro/SS-A, et La/SS-B. Si les deux premiers sont spécifiques du LES, les autres ne le sont pas mais leur présence se traduit par une recherche d'ANA positive à titre élevé par IFI sur cellules Hep-2 évocatrice d'une connectivité (Meyer et Kahn, 2000).

### **I-2-3-Surveillance biologique**

La surveillance des patients est fondée sur la clinique, aidée de la biologie, avec l'évaluation régulière des signes d'activité du lupus et la recherche des effets indésirables des traitements. Le rythme de surveillance clinique sera quotidien lors d'une poussée sévère, puis mensuel, bimestriel, trimestriel et enfin semestriel en période de quiescence. La fréquence des consultations variera en fonction de la sévérité initiale, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents (tableau VII de l'annexe 1) (Mathian et Amoura, 2013).

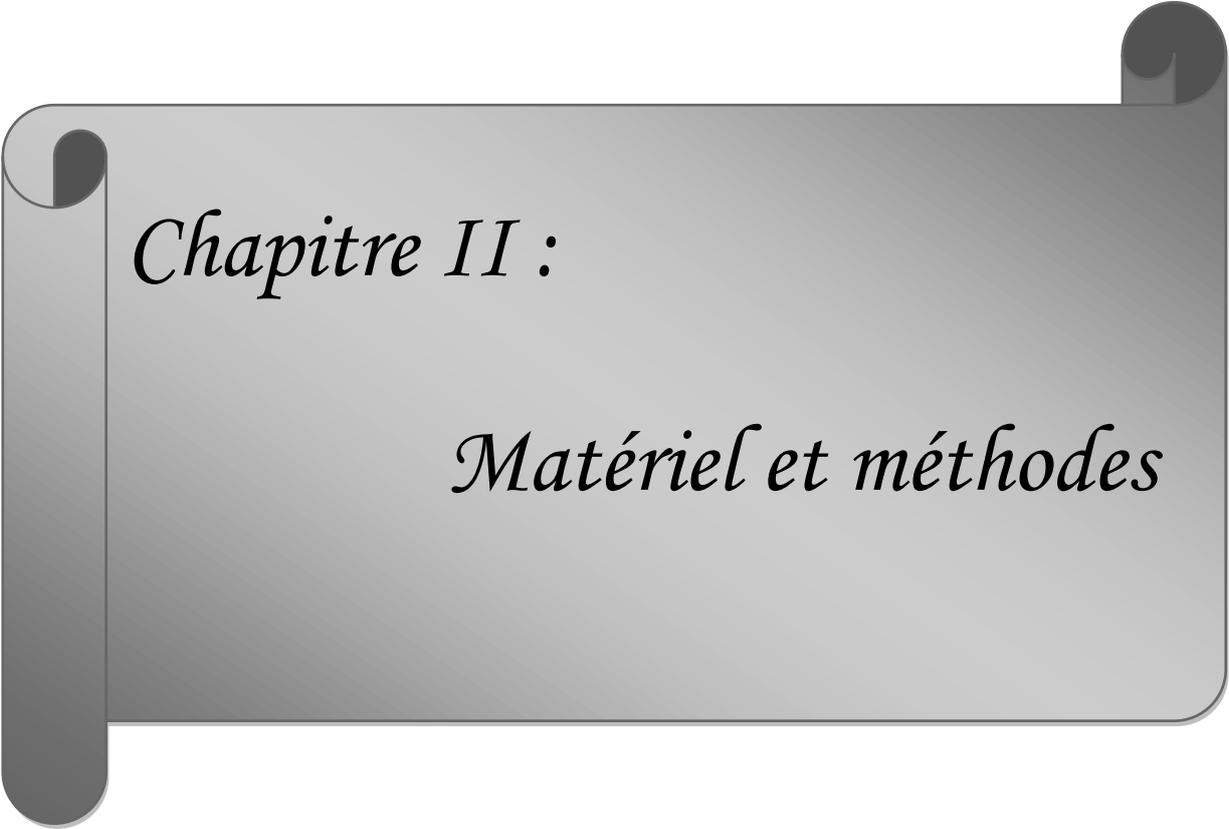
### **I-2-4-Traitement**

Le traitement a plusieurs objectifs :

- A court terme : assurer le confort quotidien et préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- A moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques et préserver l'insertion socioprofessionnel ;
- A long terme : limiter les séquelles de LES et les effets délétères des traitements.

L'éducation thérapeutique est un élément clé de la prise en charge (tableau VIII de l'annexe 1) (Mathian et Amoura, 2013). En outre, plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques, en développement, sont plus adaptées à la physiopathologie de LES

que les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés. Elles devraient permettre de diminuer les effets secondaires des traitements (Mathian et *al.*, 2014).



*Chapitre II :*

*Matériel et méthodes*

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés à la détermination des caractéristiques cliniques et le profil en auto-anticorps des patients algériens atteints d'un lupus érythémateux systémique. Ce travail est basé sur :

- la détermination de la fréquence et la spécificité des différents types d'auto-anticorps chez les patients lupiques.
- Etablir une corrélation entre les différents auto-anticorps et entre ces auto-anticorps et les signes et les formes cliniques.

## **II-1-MATERIEL**

### **II-1-1-Patients**

Au cours de notre étude, nous avons collecté :

- 77 patients lupiques, d'âge et de sexe différents, qui font l'objet d'une étude rétrospective qui concerne la durée allant de septembre 2011 à novembre 2015.
- 30 patients lupiques, d'âge et de sexe différents, qui font l'objet d'une étude prospective couvrant la période allant de novembre 2015 à mai 2016. Certaines femmes étaient en enceintes.

Les patients recrutés sont soit externes venus des wilayas de Blida, Médéa, Tipaza, Ain Defla et Chlef, soit provenant des différents services: Cardiologie, chirurgie générale, Hématologie, Médecine interne, Néphrologie, Neurologie, Orthopédie, pédiatrie, pneumonie et rhumatologie du CHU Blida. Tous ces patients ont bénéficiés d'un test d'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 pour la détection des anticorps antinucléaires dans ses sérums. Ce test est réalisé au niveau du laboratoire de biologie de CHU Hassiba BenBouali-Blida (unité d'immunologie). Une fiche de renseignements cliniques a été établie pour chaque patient.

### **II-1-2-Appareillage, consommable et réactifs**

L'ensemble d'appareillage, du consommable et des réactifs (annexe 2) fournis sont destinés à la réalisation des techniques d'immunofluorescence indirecte et d'ELISA. Deux différents substrats sur des lames sont utilisés :

- Lames Hep-2 ANA substrat ; 5 puits/lame, de marque EUROIMMUN, Allemagne. Les cellules Hep-2 sont des cellules épithéliales. Elles sont caractérisées par des noyaux de

très grande taille. Leur utilisation présente plusieurs avantages : c'est un substrat antigénique standardisé présentant peu de variation d'un lot à l'autre. Ces cellules de grande taille permettent une meilleure sensibilité et les nombreuses cellules en division, permettent de détecter des antigènes qui ne sont pas exprimés par les cellules au repos (Miyachi et *al.*, 1978).

-Lames substrats de 5 puits recouverts de cellules dsDNA *Crithidia luciliae*, de marque EUROIMMUN, Allemagne.

*Crithidia luciliae*, hémoflagellé à cellule unique, possède une mitochondrie géante qui contient une masse fortement condensée d'ADN double brin circulaire (Figure 12). Il semble que cette masse d'ADN double brin, connue sous le nom de kinétoplaste, soit exempte d'histones ou d'autres antigènes nucléaires mammaliens. Elle sert de substrat sensible et spécifique pour la détection d'auto anticorps anti-ADN double brin (Goetz, 2005).

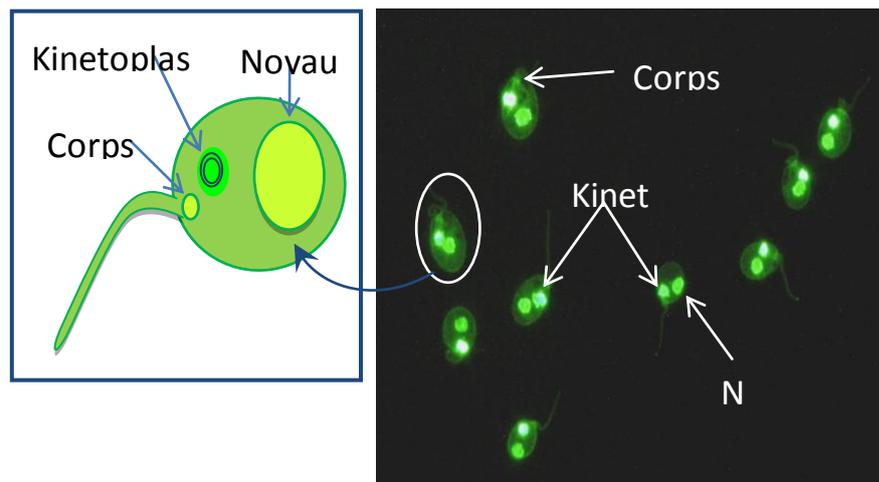


Figure 12: Schéma de *Crithidia luciliae* (Goetz, 2005).

## II-2-METHODES

### II-2-1- Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin s'effectue de façon stérile par ponction veineuse. Le sang récupéré dans des tubes secs est centrifugé à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes. Les sérums obtenus sont conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'au jour des explorations.

## II-2-2-Technique :

La caractérisation des Auto-Ac, se fait généralement en 2 étapes. La première étape implique généralement un examen de dépistage par la technique d'IFI sur les lames de cellules Hep-2. La seconde étape est orientée par les résultats de la première étape et fait appel à des méthodes ayant la capacité de caractériser précisément le ou les antigènes cibles de ces auto-anticorps. Il s'agit de techniques immuno-enzymatiques de type ELISA pour les auto-anticorps anti nucléosomes et les auto-anticorps anti antigènes nucléaires extractibles (ENA) et de la technique IFI sur les lames *Crithidia luciliae* pour les auto-anticorps anti-ADNn.

### II-2-2-1-Technique de dépistage :

#### -Recherche des anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte

##### - Principe de test

L'IFI utilise généralement des cellules tumorales humaines Hep-2 qui sont incubées avec le sérum des patients. Les anticorps non spécifiques sont éliminés par lavage. Un marquage fluorescent permet de révéler les auto anticorps spécifiques. La lecture des lames s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence. La positivité des échantillons se traduit par un marquage fluorescent de certaines régions des cellules HEp-2 sur lesquelles sont accrochés les auto-anticorps (Fournell et Muller, 2000).

##### -Mode opératoire

- Amener tous les réactifs et les échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
- Nous diluons le concentré PBS à 1/40 en ajoutant au concentré 975 ml d'eau distillée. Le tampon PBS est bien mélangé qui sera utilisé pour diluer les échantillons des patients et comme tampon de lavage. Le tampon dilué peut être conservé jusqu'à 4 semaines à une température comprise entre 2 et 8°C.
- Diluer les échantillons des patients :

- Dépistage initial : les sérums des patients sont dilués à 1/80 avec la solution tampon PBS (nous ajoutons 10 µl de sérum à 790 µl de solution tampon PBS).
- titrage : une gamme de dilutions du sérum sont réalisées avec le tampon PBS (1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280).
- Préparation des lames substrats : Nous ramenons les lames à température ambiante pendant 30 minutes avant de les sortir de leur emballage. Après leur étiquetage, nous les déposons dans la chambre humide .Ajouter une goutte (20 à 25 µl) du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte de (20 à 25 µl) de l'échantillon du patient sur les puits restants.
- Nous plaçons les lames dans l'incubateur pendant 30+/-5minutes dans une chambre humide en évitant le séchage du substrat pendant la procédure d'analyse.
- Après l'incubation, Nous rinçons les lames rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS dilué. Nous plaçons les lames dans une cuvette de Coplin contenant du PBS dilué ou sur un portoir immergé dans du tampon PBS pendant 5 minutes maximum.
- Addition du conjugué fluorescent : Après élimination de l'excès de la solution tampon PBS, les lames sont rapidement recouvertes d'une goutte de conjugué fluorescent dans chaque puit et incubées pendant 30+/-5minutes dans la chambre humide.
- Après le rinçage avec le tampon PBS dilué, les lames sont sorties une par une du tampon. Le pourtour des puits est rapidement séché. Une goutte de milieu de montage est déposée dans chaque puits. L'excès de milieu de montage est ensuite essuyé.
- La lecture des lames se fait à l'aide d'un microscope fluorescent.

- Interprétation des résultats

- 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.

**Tableau IX** : Aspect des auto-anticorps antinucléaires sur cellule Hep-2 à l'IFI.

Aspects	Antigènes	Maladies associées
<b>Homogène</b>	dsDNA, histones	LES, lupus induit
<b>Moucheté</b> • Grossier • Moyen • Fin • Discret	RNP, Sm SSA, SSB Scl-70 Centromère	MCTD, LES Sjögren, LES Sclérodémie CREST
<b>Nucléolaire</b>	ARN polymérase I	Sclérodémie

LES: lupus érythémateux systémique; MCTD: mixed connective tissue disease; CREST: calcinose, phénomène de Raynaud, dysmotilité œsophagienne, sclérodactylie, tégangiectasies; RNP: ribonucléoprotéines; dsDNA: double-stranded DNA; ARN: acide ribonucléique; Sm: (anti-) Smith; IFI: immunofluorescence indirecte.

(Pardon et al., 2013)

### II-2-2-2-Technique d'identification

En cas de positivité des AAN, leur identification sera réalisée par la technique d'IFI sur *Crithidia luciliae* pour les auto-anticorps anti-ADNn et par ELISA pour les auto-anticorps anti-ENA.

#### -Technique immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*:

##### -Principe

C'est le même principe de l'IFI sur cellules Hep-2 ou Hep-2000. Les échantillons ayant une réaction positive à l'auto anticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou des noyaux où l'auto-anticorps s'est lié.

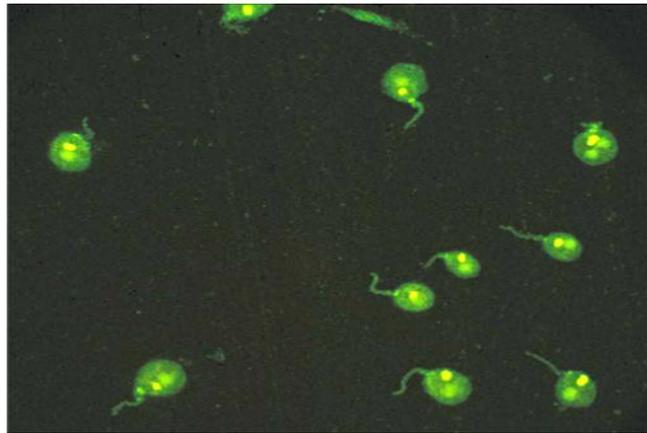
##### - Mode opératoire

C'est le même mode opératoire des recherches des AAN par IFI. Sauf que la dilution des sérums est à 1/10 avec la solution de tampon PBS diluée.

##### -Interprétation des résultats

- Résultats négatif : est caractérisé par une absence de marquage du kinétoplaste.

- Résultats positif : est caractérisé par une coloration spécifique du kinétoplaste ou une coloration kinétoplaste et nucléaire est notée et est plus forte que celle du contrôle négatif. Tous les sérums positifs seront titrés à partir de la dilution de départ 1/10 en réalisant des dilutions croissantes (1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640).
- Nous déterminons le grade ou l'intensité de la fluorescence à l'aide des critères suivants :
  - 4+ Fluorescence éclatante vert pomme ;
  - 3+ Fluorescence vive vert pomme ;
  - 2+ Fluorescence positive bien visible ;
  - 1+ Fluorescence spécifique la plus basse possible qui permettra à la coloration kinétoplaste d'être bien différenciée de la fluorescence de fond.



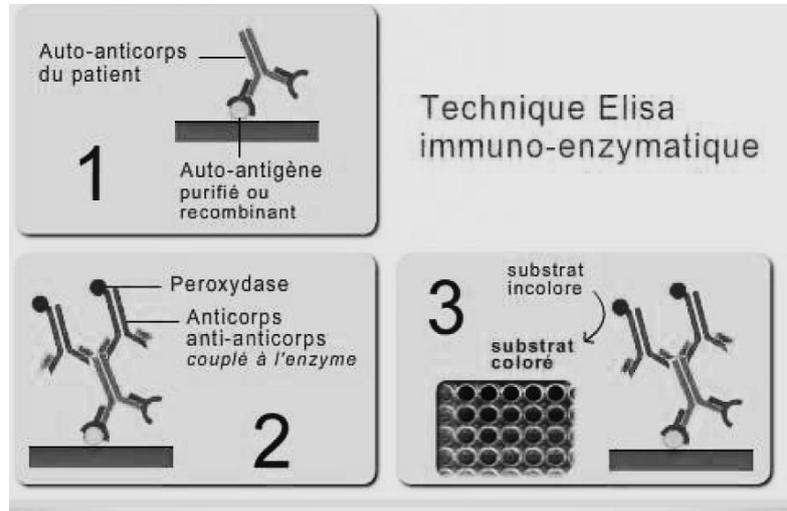
**Figure 13 : Aspect de la Fluorescence des auto-anticorps anti-ADNn positifs par la technique d'IFI sur *Crithidia Luciliae* (Goetz, 2005).**

- Technique immuno-enzymatique
- Principe du test

Le principe de la technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA) consiste à détecter la présence des auto-anticorps humains de classe IgG dirigés contre des antigènes différents : ADNdb, Nucléosome, Rnp, Sm, SSA, SSB, Scl70, JO1.

Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits sécables recouvertes avec un pool de ces antigènes. Dans la première étape de la réaction, les échantillons dilués des patients sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les

anticorps spécifiques de la classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixent sur les antigènes. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humain couplé à une enzyme (conjugué enzymatique). Ce conjugué est capable de générer une réaction colorée.



**Figure 14 : Principe de la technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (Rakotoharivelo, 2013).**

#### - Mode opératoire

-Les sérums sont dilués à 1/201 avec du tampon échantillon. Exemple : nous ajoutons 5 µl de sérum à 1ml de tampon échantillon et nous le mélangeons soigneusement sur un vortex. Cependant, les calibrateurs et les contrôles sont pré dilués et prêts à l'emploi. Ne pas diluer.

-Incubation des échantillons : nous transférons 100 µl des calibrateurs, des contrôles positifs et négatifs ou des sérums dilués dans les puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Nous les incubons 30 minutes à température ambiante (+18°C à 25 °C).

-Les puits sont vidés puis lavés 3 fois de suite avec 300 µl de tampon de lavage par cycle de lavage. Le tampon de lavage est gardé dans chaque puit pendant 30 à 60 secondes pour chaque cycle de lavage, puis les puits sont vidés.

Après le lavage, toutes traces de liquide sont éliminées minutieusement dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas, afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

-Incubation du conjugué : Nous pipetons 100 µl de conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplée à la peroxydase) dans chacun des puits de la microplaque et nous les incubons 30 minutes à température ambiante (+18°C à 25 °C).

- Les puits sont vidés puis lavés de la même manière.

-Incubation du substrat : Nous pipetons 100 µl de la solution du chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque. Nous les incubons 15 minutes à température ambiante en protégeant la plaque de la lumière directe du soleil.

- Nous pipetons 100µl de solution d'arrêt dans chacun des puits de la microplaque.

Dans le même ordre et avec la même cadence que lors de l'étape d'incubation du chromogène/substrat.

- Lecture

La mesure photométrique de l'intensité de coloration est faite à une longueur d'onde de 450nm, avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620nm et 650 nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. Avant de mesurer, nous agitons soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.

#### - Interprétation des résultats

Les valeurs unitaires obtenues lors de ce dosage font répartir les patients dans les trois grands groupes suivants.

- Les puits d'échantillon de patient dont les valeurs sont supérieures à 30 unités/ml ENA sont considérés comme positifs.
- Les puits d'échantillon de patient dont les valeurs sont inférieures à 20 unités/ml ENA sont considérés comme négatifs.
- Les valeurs comprises entre 20 et 30 unités/ml sont considérées comme étant limites.

#### **II-2-3-Etude statistique**

Nous avons utilisé le test statistique de Khi 2 pour l'étude des éventuelles associations. La significativité de ces dernières est retenue pour des valeurs de  $p < 0,05$  associée à un intervalle de confiance de 95%.

Les études statistiques préliminaires sont effectuées grâce au logiciel « Excel », et les études comparatives sont réalisées par le logiciel « statistica ». En outre, pour déterminer OD (odd's ratio) qui est une mesure d'association qui permet la détermination s'il y a un risque d'apparition des anticorps donnés par une forme donnée (OD > 1 il existe une relation épidémiologique), nous avons utilisé le logiciel « SPSS » (statistical package for the social science).



*Chapitre III:*

*Résultats et Discussion*

### III-1.RESULTATS

Les résultats de notre étude sont répartis en plusieurs volets.

#### III-1-1-Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée

L'étude concerne 107 patients dont le diagnostic de LES est établi selon les critères de l'ACR établis 1982 puis actualisés en 1997.

##### III-1-1-1-Répartition des patients en fonction du sexe

Selon la répartition des patients, nous constatons que le nombre de femmes (n=103) lupique est largement supérieur à celui des hommes (n=4) (Tableau X). Le sexe ratio F/M est de 26/1.

**Tableau X : Répartition des patients en fonction du sexe.**

Nombre et %	Nombre des patients	% des patients
<b>Sexe</b>		
<b>Féminin</b>	103	96,26%
<b>Masculin</b>	4	3,74%
<b>Total</b>	107	100%

##### III-1-1-2-Répartition des patients en en fonction de l'âge de début de la maladie et en fonction de l'âge du diagnostic

Selon les résultats obtenus (TableauXI), nous remarquons que les premiers signes de la maladie apparaissent dans 78.14% des cas avant l'âge de 40 ans. 26.05% des cas avaient un âge strictement inférieur à 20 ans, 28.13% des cas étaient jeunes entre 20 à 30 ans, 3.12% avaient un âge strictement supérieur à 50 ans. L'âge moyen de début de la maladie était de  $30,75 \pm 12,31$  avec des extrêmes de 9 et 72 ans.

**Tableau XI: Répartition des patients en fonction de l'âge de début de la maladie.**

Tranche d'âge	[0-10]	]10-20]	]20-30]	]30-40]	]40-50]	]50-60]	]60-70]	]70-80]
Pourcentage	3,13%	22,92%	28,13%	23,96%	18,75%	1,04%	1,04%	1,04%
Nombre	3	22	27	23	18	1	1	1

Nous avons réparti nos patients en huit tranches d'âge en fonction de l'âge de diagnostic (tableau XII). D'après cette répartition, nous avons obtenu les résultats suivants :

- 76.19% des cas les patients étaient âgés entre 21-50 ans.
- 10.47% des patients avaient un âge inférieur à 20 ans ;
- 13.34% des patients avaient un âge supérieur à 50

-L'âge moyen au diagnostic de notre série est de 37,85±13,83 ans avec des extrêmes de 10 et 75 ans.

Le calcul du délai moyen entre le début de la symptomatologie et le diagnostic est en moyenne de 7 ans (30,75 - 37,85) soulignant le fait que nos patients soit n'accordent pas d'importance à la symptomatologie initiale soit lorsqu'ils consultent en ambulatoire, le diagnostic de la maladie n'est pas évoqué.

**Tableau XII: Répartition des patients en fonction de l'âge du diagnostic.**

Tranche d'âge	[0-10]	]10-20]	]20-30]	]30-40]	]40-50]	]50-60]	]60-70]	]70-80]
Pourcentage	0,95%	9,52%	24,76%	20,95%	30,48%	7,62%	2,86%	2,86%
Nombre	1	10	26	22	32	8	3	3

### **III-1-1-3-Répartition des patients selon les services de recrutement**

Le tableau XIII montre que la majorité des patients, soit 41%des cas ont été adressés par le service de rhumatologie de l'EPH Brahim TERICHINE de Blida, 24% par le service de médecine interne du CHU de Blida, suivi par les consultations externes (19%). Les autres patients soit 17% ont été adressés par les autres services (services de neurologie, de pédiatrie et de chirurgie (unité de transplantation rénale) du CHU Blida et de l'hématologie du CAC Blida.

Le pourcentage élevé des patients du service rhumatologie peut être expliqué par le fait que le lupus se manifeste le plus souvent par des atteintes ostéo-articulaires ce qui fait que le diagnostic est établi le plus souvent par cette spécialité médicale. Concernant les patients externes soit ils avaient fait leurs consultations hors CHU, ou bien dans les services du CHU mais qu'ils n'étaient pas hospitalisés.

**Tableau XIII: Répartition des patients selon les services**

Service	Pourcentage	Nombre
Cardiologie	1%	1
Chirurgie Générale	2%	2
EPH	2%	2
Externes	19%	20
Hématologie	4%	4
M. Int	24%	25
Néphrologie	2%	2
Neurologie	2%	2
Orthopédie	1%	1
Pédiatrie	1%	1
Pneumonie	2%	2
Rhumatologie	41%	43

#### III-1-1-4-Répartition des patients selon les formes cliniques en fonction des tranches d'âge

La répartition des patients a montré les résultats suivants (tableau IVX):

- [0-20] ans, les formes les plus fréquemment retrouvées sont la forme ostéo-articulaire (41%) suivie par les formes rénale (18%) et cutanée (14%).
- ]20-40] ans, les formes les plus fréquemment retrouvées sont la forme ostéo-articulaire (28%) suivie par les formes cutanée (18%) et rénale(14%).
- ]40-60]ans, les formes les plus fréquemment retrouvées sont la forme ostéo-articulaire (28%) suivie par les formes cardiovasculaire (14%) et rénale (13%).
- >60 ans, les formes les plus fréquemment retrouvées sont la forme ostéo-articulaire (36%) suivie par la forme Neuropsychiatrique (27%) et la forme cardiovasculaire (18%).

**Tableau IVX : Nombre et fréquence des formes clinique selon les tranches d'âge.**

Tranche d'âge	Ostéo-articulaire		cutanée		Neuropsychiatrique		cardiovasculaire		obstétricale		rénale		digestif		pulmonaire		oculaire		total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
[0-20]	9	41%	3	14%	1	5%	1	5%	0	0%	4	18%	2	9%	2	9%	0	0%	22
]20-40]	39	28%	26	18%	18	13%	16	11%	4	3%	20	14%	6	4%	1 1	8%	1	1%	141
]40-60]	32	28%	14	12%	14	12%	16	14%	10	9%	15	13%	5	4%	6	5%	1	1%	113
>60	4	36%	1	9%	3	27%	2	18%	0	0%	0	0%	1	9%	0	0%	0	0%	11

Selon la répartition, nous remarquons aussi que la forme ostéo-articulaire est la forme la plus fréquente (81.13%) suivie par la forme cutanées (41.90%), la forme obstétricales (38.88%) et la forme rénale (36.79%) (Tableau15).

**Tableau XV: Répartition des sujets lupiques en fonction des formes cliniques.**

Formes cliniques	Pourcentage	Nombre
Forme ostéo-articulaire	81.13%	86/106
Forme cutanée	41.90%	44/105
Forme neuropsychiatrique	35.23%	37/105
Forme cardiovasculaire	34.28%	36/105
Forme Obstétricales	38.88%	14 /36
Forme Rénale	36.79%	39/106
Forme Digestif	13.33%	14/105
Forme Pulmonaire	19.04%	20/105
Forme Oculaire	1.90%	2/105

### III-1-1-5-Fréquence des signes cliniques chez les patients lupiques

Comme le confirme les résultats de notre étude (Tableau XVI), les manifestations ostéo-articulaires sont les plus fréquentes et sont souvent inaugurales. Il s'agit d'arthralgies dans 75.47% des cas, et d'arthrite dans 33.01% des cas.

**Tableau XVI : Fréquence des signes cliniques chez patients lupiques**

<b>Signes cliniques</b>	<b>pourcentage</b>	<b>nombre</b>
Arthralgie	75.47%	80/106
Arthrite	33.01%	35/106
Vespertilion	21%	22/105
Autres éruption cutanée	16.19%	17/105
Livido	5.71%	6/105
Purpura	2.85%	3/105
Chute de cheveux	9.52%	10/105
Céphalées	21.90%	23/105
Photosensibilité	12.38%	13/105
AVC	4.76%	5/105
Thrombose	6.66%	7/105
ABRT	38.33%	14/36
Trouble psychiatrique	14.28%	15/105
Phénomène de Raynaud	19.04%	20/105
Troubles Neurologique	8.57%	9/105
Syndrome Néphrotique	14.28%	15/105
Néphropathie lupique	17%	18/106
Protéinurie	35%	28/80
Œdème	10.47%	11/105
HTA	20%	21/105
Trouble digestive	9.52%	10/105
Hépatique	3.80%	4/105
Pneumonie	9.52%	10/105
Pleurésie	10.47%	11/105
IDM	3.80%	4/105
Fièvre	16.19%	17/105
Péricardite	10.47%	11/105
Trouble cardiaque	4.76%	5/105
OPHT	1.90%	2/105

L'atteinte cutanée concerne 41.90% de nos patients. Elle est la deuxième atteinte par ordre de fréquence après l'atteinte ostéo-articulaire. Elle est dominée par l'érythème de vespertilio (21%), la photosensibilité (12.38%), l'alopecie (chute de cheveux) (9.52%), le livido réticularis (5.71%) et le purpura (2.85%). Les autres manifestations dermatologiques sont plus rares.

Notre étude a aussi révélé une fréquence élevée d'atteinte respiratoire. Cette dernière est retrouvée chez 19.04% des cas, dominée surtout par la pleurésie dans

10.47% et la pneumonie dans 9.52% des cas. L'atteinte cardiovasculaire est dominée par la péricardite lupique chez 10.47% des cas, associée à un phénomène de Raynaud qui a été observé chez 19.04% des cas. Nous avons observé des thromboses veineuses chez 6.66% des cas. L'hypertension artérielle systémique qui complique en général l'évolution rénale du lupus et pouvant être majorée par la corticothérapie, est retrouvée chez 20% de nos patients.

L'atteinte rénale qui constitue la deuxième cause de mortalité de LES, est retrouvée chez 36.79 % des cas. Alors que la néphropathie glomérulaire ressort chez 17% cas. Le diagnostic de néphropathie lupique s'est appuyé sur l'examen anatomopathologique de la PBR. Le syndrome néphrotique est observé chez 14.28% cas. Les 28 autres malades (35%) présentent une protéinurie de 24 heures qui est supérieure à 1 g et 11 cas (10.47%) présentent un œdème.

Les manifestations neuropsychiatriques sont observées chez 35.23 %. Elles sont dominées surtout par les céphalées chez 21.90% et le trouble psychiatrique chez 14.28% cas. Nous avons observé au moment du diagnostic d'AVC chez 5 cas (4.76%).

Les manifestations digestives sont observées chez 13.33% patients et l'atteinte hépatique n'est relevée que chez 4% des cas.

Enfin les manifestations obstétricales dominées par les avortements et les accouchements prématurés sont notées chez 14 femmes sur 36 (38.88%). La fièvre est observée chez 16.19% des cas suivie par l'atteinte oculaire chez 1.90% des cas.

### III-1-2-Données biologiques

#### II-1-2-1- Bilan d'auto-immunité

##### -Dépistage et titrage des auto-anticorps anti-nucléaires

- Aspect obtenus sur les cellules Hep-2

Le tableau XVII montre les fréquences des aspects obtenus par l'IFI sur Hep-2 chez nos patients. La recherche d'anticorps antinucléaires est positive chez tous les patients (100%) avec un aspect le plus souvent homogène avec une fréquence de 53%. L'aspect moucheté vient en deuxième position avec une fréquence de 46%.

**Tableau XVII : Nombre et Fréquence des aspects obtenus chez les patients**

Aspect sur Hep-2	homogène	moucheté	Nucléolaire
Nombre	57	49	1
Pourcentage	53%	46%	1%

- Titres des auto-anticorps anti-nucléaires

Les fréquences de positivité des AAN sont : de 10,58% au 1/80, de 23,08% au 1/160, 19,23% au 1/320, de 25% au 1/640 et de 22,12% au 1/1280 (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : Nombre et pourcentage des titres des auto-anticorps anti-nucléaires**

Titre des AAN	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280
Nombre	11	24	20	26	23
Pourcentage	10,58%	23,08%	19,23%	0,25	22,12%

##### -Fréquences des auto-anticorps

Rappelons que les anti-ADN sont recherchés par la technique d'IFI sur *Crithidia luciliae* et les autres auto-Ac sont recherchés par ELISA.

D'après les résultats (Tableau XIX), les auto-anticorps anti-nucléosome sont les plus fréquemment, suivis par les auto-anticorps anti-SSA et les auto-anticorps anti-ADNn.

Par rapport aux auto-anticorps anti-antigènes insolubles, les auto-anticorps anti-nucléosome et les auto-anticorps anti-ADNn sont retrouvés respectivement chez 82% et 49% des cas. Les auto-anticorps anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA sont les plus fréquemment retrouvés avec des fréquences qui sont respectivement de 35%, 47%, 57%, par contre les auto-anticorps anti-SSB sont moins retrouvés avec une fréquence de 23%. Les auto-anticorps anti-Scl70 et les auto-anticorps anti-JO1 sont moins fréquents avec 5% et 3% respectivement.

**Tableau XIX: Fréquences des auto-anticorps obtenus chez les patients**

Auto-anticorps	Effectif	Pourcentage
Anti-ADN	52/107	49%
Nucléosome	67/82*	82%
Anti-Sm	37/107	35%
Anti-RNP	50/107	47%
Anti-SSA	61/107	57%
Anti-SSB	25/107	23%
Anti-Scl70	5/107	5%
Anti-JO1	3/107	3%

\* les nombre des patients est 107 dont uniquement 82 ont fait le sujet d'identification des auto anticorps anti-nucléosomes par manque d'information sur les fiches de renseignement.

**-Principales associations entre les auto-anticorps anti-nucléaires insolubles**

Le Tableau XX résume le profil d'association entre l'auto Ac anti-ADN et l'auto Ac anti-nucléosome. Nous observons que 31 malades (37,80%) ont des auto Ac anti-nucléosomes sans auto Ac anti-ADNn et 50% des malades ont des auto Ac anti-ADNn négatif. En revanche, 15 malades (18,28%) sont sans anti-nucléosome dirigés contre le nucléosome et ses constituants. Par contre l'association entre l'auto Ac anti-ADNn et l'auto Ac anti-nucléosome est retrouvé chez 36 patients (43,90%).

**Tableau XX : Profil d'association entre les AAN insolubles.**

Anti-ADN	Anti-nucléosome	Nombre	%
+	+	36/82	43,90
+	-	5/82	6,09
-	-	10/82	12,19
-	+	31/82	37,80

Effectif des patients=82

-Association entre les principaux auto-AC-ENA

Les résultats des associations sont figurés dans le tableau XXI

33% des patients présentent à la fois des auto-anticorps anti-RNP et des auto-anticorps anti-SSA. L'association auto-anticorps anti-Sm avec l'auto-anticorps anti-RNP est observée chez 30% suivie de l'association d'Auto-anticorps anti-Sm avec l'auto-anticorps anti-SSA. 21% des patients présentent à la fois des auto-anticorps anti-Sm des auto-anticorps anti-RNP et des auto-anticorps anti-SSA. Les auto-anticorps anti-SSB sont toujours associés avec les auto-anticorps anti-SSA. L'auto-anticorps anti-Sm n'est jamais retrouvé seul.

**Tableau XXI : Fréquences des associations entre les principaux auto-anticorps ENA obtenus chez les patients.**

<b>Association entre les auto-AC-ENA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Nombre</b>
Anti RNP-Anti-SSA	33%	35
Anti Sm-Anti Rnp	30%	32
Anti Sm-Anti RNP- Anti SAA	21%	23
Anti Sm-Anti SSA	26%	28
Anti SSA-Anti RNP	33%	35
Anti SSA-Anti Sm	26%	28
Anti SSA-Anti SSB	23%	25

-Associations auto-anticorps/signes cliniques

En vue d'établir une corrélation (association) entre les signes cliniques du LES et la présence d'auto-AC, nous avons réalisé les tableaux XXII et de l'annexe 3.

Nous notons plusieurs associations significatives entre les auto-anticorps et les signes cliniques.

Une association significative est retrouvée entre l'auto anticorps anti-SSB (P=0,02 ; OD=2,90) et les auto-anticorps anti-ADNn (p=0,02 ; OD=2,77) avec les arthrites.

Nous avons retrouvé une corrélation significative des auto-anticorps anti-SSA avec le purpura (p=0,04 ; avec OD=0,93).

Une association significative est retrouvée entre l'AVC et les auto anticorps anti-RNP (p=0,01 ; OD=1,11), l'auto-anticorps anti-Sm (p=0,03 ;OD=8,12) et l'auto-anticorps anti-SSB (p=0,04 ;OD=5,64).

Pour ce qui concerne l'avortement et l'auto-anticorps anti-Sm, une association significative est retrouvée avec ( $p=0,02$  ; avec  $OD=0,13$ ). Le phénomène de Raynaud est associé à l'auto-anticorps anti-Sm ( $p=0,04$  ;  $OD=2,77$ ) et l'auto-anticorps anti-SSA ( $p=0,02$  ;  $OD=3,72$ ).

Nous avons établi une corrélation significative entre la néphropathie lupique et l'auto-anticorps anti-ADNn ( $p=0,03$  ;  $OD=3,627$ ) et l'auto-anticorps anti-RNP ( $p=0,02$  ;  $OD=0,27$ ).

Un résultat significatif est retrouvé avec l'auto anticorps anti-ADN et la protéinurie (0,02). Concernant l'hypertension, nous avons retrouvé une association avec deux auto anticorps, l'auto-anticorps anti-Sm ( $p=0,02$  ;  $OD=3,147$ ) et l'auto anticorps anti-RNP ( $p=0,01$  ;  $OD=3,67$ ). Une association significative est retrouvée entre l'auto anticorps anti-RNP et la pleurésie ( $p=0,05$  ;  $OD=0,22$ ). Le même résultat est retrouvé entre les auto-anticorps anti-Sm et la fièvre ( $p=0,03$  ; avec  $OD=3,22$ ), entre les auto-anticorps anti-SSB et la thrombose ( $p=0,03$  ; avec  $OD=5,20$ ), entre l'ophtalmologie et l'auto-anticorps anti-SSB ( $p=0,01$  ;  $OD=1,09$ ) et l'auto-anticorps anti-SM ( $p=0,05$  ;  $OD=1,05$ ).

**Tableau XXII: Associations Auto-Anticorps/Signes cliniques**

Signe	ADN		Nucléosome		Sm		Rnp		SSA		SSB	
	%	p	%	P	%	P	%	p	%	p	%	P
Arthgie	37%	0,91	62%	0,37	28%	0,33	36%	0,90	44%	0,66	19%	0,55
Arthrite	22%	<b>0,02</b>	24%	0,79	14%	0,23	20%	0,06	20%	0,72	12%	<b>0,02</b>
Vespertilion	9%	0,36	11%	0,06	10%	0,26	11%	0,72	10%	0,21	3%	0,25
Autres éruption cutanée	9%	0,76	16%	0,58	3%	0,10	8%	0,97	11%	0,22	6%	0,18
Livido	5%	0,09	4%	0,40	3%	0,44	3%	0,87	5%	0,18	0%	0,17
Purpura	1%	0,57	2%	0,49	2%	0,25	2%	0,48	0%	<b>0,04</b>	0%	0,34
Chute de cheveux	5%	0,97	4%	0,72	5%	0,30	5%	0,82	7%	0,39	2%	0,82
Céphalée	9%	0,26	20%	0,45	5%	0,13	8%	0,20	11%	0,59	7%	0,33
Photosensibilité	8%	0,35	7%	0,22	5%	0,79	8%	0,25	10%	0,12	5%	0,15
AVC	2%	0,66	2%	0,50	4%	<b>0,03</b>	5%	<b>0,01</b>	4%	0,29	3%	<b>0,04</b>
Thrombose	2%	0,25	5%	0,32	3%	0,66	5%	0,17	6%	0,11	4%	<b>0,03</b>
ABRT	19%	1,00	12%	0,43	6%	<b>0,02</b>	6%	0,13	6%	0,34	6%	0,53
Trouble psychiatrique	6%	0,43	11%	0,06	4%	0,45	6%	0,58	9%	0,81	3%	0,78
Raynaud	8%	0,34	16%	0,24	11%	<b>0,04</b>	11%	0,18	15%	<b>0,02</b>	6%	0,40
Trouble Neurale	5%	0,71	9%	0,66	2%	0,39	2%	0,12	4%	0,42	1%	0,38
Syndrome Néphrotique	40%	0,15	12%	0,27	3%	0,18	6%	0,58	6%	0,15	1%	0,11
Néphropathie lupique	37%	<b>0,03</b>	16%	0,96	4%	0,22	4%	<b>0,02</b>	10%	0,92	1%	0,06
Protéinurie	26%	<b>0,02</b>	33%	0,34	11%	0,69	11%	0,16	17%	0,37	6%	0,59
Œdème	7%	0,32	9%	0,75	2%	0,21	6%	0,58	5%	0,41	3%	0,71
HTA	9%	0,49	18%	0,72	11%	<b>0,02</b>	14%	<b>0,01</b>	13%	0,32	6%	0,49
Trouble digestive	6%	0,49	10%	0,16	3%	0,72	3%	0,27	4%	0,25	2%	0,82
Hépatite	2%	0,98	4%	0,40	3%	0,09	3%	0,25	4%	0,08	0%	0,27
Pneumonie	5%	0,97	6%	0,91	4%	0,74	7%	0,12	7%	0,39	4%	0,17
Pleurésie	8%	0,10	7%	0,77	2%	0,21	2%	<b>0,05</b>	6%	0,85	1%	0,25
IDM	3%	0,30	4%	0,40	0%	0,13	0%	0,06	3%	0,46	2%	0,19
Fièvre	11%	0,06	11%	0,20	10%	<b>0,03</b>	10%	0,27	11%	0,22	6%	0,18
Péricardite	8%	0,10	7%	0,23	3%	0,56	3%	0,17	7%	0,65	2%	0,70
Trouble cardiaque	3%	0,63	4%	0,40	1%	0,46	2%	0,76	3%	0,89	1%	0,88
OPHT	0%	0,16	1%	0,63	2%	<b>0,05</b>	2%	0,13	2%	0,22	2%	<b>0,01</b>

-Association auto anticorps/formes cliniques

Les résultats des corrélations entre les principales manifestations cliniques du LES et la présence d'auto-AC sont présentés dans les tableaux XXVet de l'annexe 3.

**Tableau XXV : Fréquence d'association auto anticorps/formes cliniques**

manifestation clinique	Anti-ADN		Anti-Nucléosome		Anti-Sm		Anti-Rnp		Anti-SSA		Anti-SSB	
	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P
Ostéoarticulaire	42%	0,36	66%	0,24	30%	0,30	39%	0,83	47%	0,80	22%	0,11
Cutanée	20%	0,75	32%	0,57	14%	0,83	20%	0,85	22%	0,39	8%	0,33
Neuropsychiatrique	17%	0,89	30%	0,50	11%	0,66	15%	0,60	21%	0,72	10%	0,22
Cardiovasculaire	16%	0,73	27%	0,33	15%	0,15	18%	0,36	26%	<b>0,01</b>	10%	0,17
Obstétricales	19%	1,00	34%	0,43	6%	<b>0,02</b>	17%	0,13	17%	0,34	6%	0,53
Rénale	25%	<b>0,01</b>	33%	0,98	9%	0,13	13%	0,10	20%	0,66	7%	0,38
Digestif	8%	0,54	13%	0,09	6%	0,52	6%	0,76	8%	1,00	2%	0,41
Pulmonaire	12%	0,12	12%	0,87	6%	0,59	8%	0,51	12%	0,43	5%	0,80
Oculaire	0%	0,16	1%	0,63	2%	<b>0,05</b>	2%	0,13	2%	0,22	2%	0,08

Selon ces résultats, nous avons noté une association significative entre :

- l'atteinte cardiovasculaire et l'auto anticorps anti-SSA (p=0,01 ; avec OD=3,27) ;
- l'atteinte rénale et l'auto anticorps anti-ADN (p=0,01 ; avec OD=3,15).
- la forme Obstétricale et l'auto anticorps anti-Sm (p=0,02 ; OD=0,13).
- la forme oculaire et l'auto anticorps anti-Sm (p=0,05 ; avec OD=1,05).

-Répartition des patients en fonction des associations entre certains auto anticorps et l'atteinte rénale

Nous avons établi une corrélation significative entre l'auto Ac anti ADNn et l'atteinte rénale (p=0,01 ; OD=0,48) par contre aucune corrélation significative n'est retrouvée entre l'atteint rénale et l'auto Ac anti nucléosome et entre l'auto Ac anti ADNn, anti nucléosome (Tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII: Répartition des patients en fonction des associations entre certains auto anticorps et l'atteinte rénale**

Association des auto-anticorps et l'atteinte rénale	Nombre	%	OD	IC à 95%	P
Anti-ADN	26	25	<b>0,48</b>	[0,27-0,83]	<b>0,01</b>
Anti-Nucléosome	27	33	0,99	[0,50-1,96]	0,98
Anti ADN-Anti Nucléosome	20	83,33	0,93	[0,63-1,38]	0,71

OD : odd's ratio ; IC : Intervalle de confiance.

### III-2-DISCUSSION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune qui touche plus les femmes que les hommes. D'après notre étude, nous avons noté une prédominance féminine très nette dont les femmes sont jeunes. L'âge moyen de survenue est de 37,85 ans. Ces résultats sont corroborés avec ceux retrouvés par Ghedira et *al.* (2002), Louzir et *al.* (2003) et Al Mekaimi et *al.* (1997). Cependant, Salah et *al.* (2013) ont trouvé un âge moyen de 33,6 ans. Cela revient probablement à l'effectif relativement élevé de leurs patients (284).

La prédominance féminine est classique, le sex-ratio femme sur hommes est de 6,1 au Liban (Uthman et *al.*, 1999), 10 en Europe (Cervera et *al.*, 1993), 11 au Japon (Johnson et *al.*, 1996), 11 en Algérie (Salah et *al.*, 2013) et 26 dans notre étude. Cette prédominance féminine soutient l'hypothèse de l'implication de facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie (Vilarinho et Lavras-Costallat, 1998), dont la principale hormone est l'œstrogène, qui est abondante chez la femme durant l'activité génitale et diminue considérablement après la ménopause expliquant la variation de risque en fonction de l'âge.

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES en Algérie et sa grande similitude avec les autres régions du monde. Les signes cliniques recensés au moment du diagnostic sont comparables quelle que soit la région étudiée (Haddouk et *al.*, 2005).

Nos résultats ont montré des fréquences variables des formes cliniques de LES. Alors, les manifestations ostéo-articulaires sont les plus fréquentes (81.13% des cas). Ces résultats se rapprochent à ceux de Hochberg (1997) et de Al Jarallah et *al.* (1998) qui ont reporté des pourcentages de 85% en Inde, 84% en Europe et de 87% en Koweït. Néanmoins, de véritables arthrites sont notées chez 33.01 % de nos patients. Ces résultats sont en accord avec les résultats des travaux de Salah et *al.* (2013) (32%). Alors que leur fréquence est plus élevée en Europe où les arthrites sont observées chez 71 % des cas au stade initial de la maladie (Bujan et *al.*, 2003). Les manifestations cutanées viennent en deuxième position dans notre travail avec une fréquence de 41.90%. Nos résultats corroborent avec ceux de Salah et *al.* (2013) (47%). La fréquence est moins élevée chez des patients lupiques à l'Arabie saoudite, où cette atteinte ne concerne que 37% des patients (Heller et *al.*, 2007). Alors qu'elle est importante selon Haddouk et *al.* (2005) montrant que 75% des

patients lupiques ont l'atteinte cutanée tout en restant toujours en deuxième position après l'atteinte ostéo-articulaire conformément avec la littérature.

Il ressort de notre étude une prédominance par ordre décroissant de l'érythème de vespertilion (21% des cas), la photosensibilité (12.38% des cas), l'alopecie (chute de cheveux) (9.52% des cas), le livedo dans (5.71% des cas) et le purpura chez 2.85% des cas. Les autres atteintes dermatologiques sont plus rares.

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du LES. Ces signes cliniques varient de la protéinurie asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive. Son apparition est souvent précoce dans les 5 premières années d'évolution de la maladie (Amoura et Piette, 2000).

L'atteinte rénale, dominée par l'atteinte glomérulaire, constitue la deuxième cause de mortalité de LES. Sa fréquence, dans notre étude, est de 36.79%. Elle est comparable à celle trouvée au Koweït (37%) mais nettement moins importante que celle trouvée en Amérique du nord (51%) ou en Brésil (52%). L'atteinte rénale est trouvée appréciée par l'existence d'une protéinurie à 35%. Ceci rejoint les résultats de Ghedira et *al.* (2002) et Louzir et *al.* (2003) qui ont démontré que cette dernière varie entre 13 et 73 %. Cependant, la généralisation des biopsies rénales montre que la fréquence anatomique est plus élevée (70 à 80%) (Meyer, 1997).

Dans notre étude, une néphropathie lupique est notée chez 17% des cas. Ce pourcentage est comparable à celui retrouvé dans les deux études menées au Koweït (13 et 37%) (Al Mekaimi et *al.*, 1997 ; Al Jarallah et *al.*, 1998) mais il est significativement moins important que celui reporté en Tunisie (59,5%) et chez les asiatiques indiens (73%) (Malaviya *al.*, 1997).

Les manifestations obstétricales sont les complications foetales (avortement et accouchement prématurées) sont notées chez 38.88% des cas. Ce résultat comparable corrobore à celui de l'étude de Louzir et *al.* (2003).

La fréquence des manifestations cardiovasculaires se situe à 34.28%. Ces manifestations semblent être dominées par la HTA (20%) et le phénomène de Raynaud (19.04%). Les travaux de Haddouk et *al.* (2005) suggèrent que les manifestations cardiovasculaires sont dominées par la péricardite lupique à 17,8%.

Chez nos patients, la péricardite est représentée par 10.47% de cas, qui n'est pas loin de l'intervalle 14 à 31% des cas reporté par Ghedira et *al.* (2002) et Louzir et *al.* (2003).

La fréquence de la thrombose retrouvée dans notre étude est de 6.66%. Elle est proche de celle reportée par Louzir et *al.* (2003) et Chahade et *al.* (1995) (10 à 26 % des cas). Les fréquences de la pleurésie sont notées chez 10.47% nos cas. Ces fréquences rejoignent ceux de Louzir et *al.* (2003) et Malaviya et *al.* (1997), qui varient entre 10 à 52 % des cas.

Les manifestations neuropsychiatriques dans notre série ont une fréquence de 35.23%. Ceci est en rapport avec les résultats retrouvés dans la littérature où cette fréquence variait de 25 à 60% (Meyer, 1997 ; Malaviya et *al.*, 1997). Ce qui confirme qu'il s'agit des complications tardives observées au terme d'un suivi de plusieurs années et pour certaines d'entre elles, notamment les psychoses et la conséquence d'une corticothérapie de longue terme.

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus : un intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur consacré et un intérêt pronostic car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif pour le suivie.

Le LES est caractérisé par la présence de nombreux auto-Ac dont la détection est tributaire de la sensibilité des différentes techniques disponibles. Un grand nombre d'auto-Ac est décrit chez les patients présentant un LES. La plupart de ces auto-Ac sont dirigés contre les constituants du noyau cellulaires, en particulier l'ADN et les nucléo protéines associées (nucléosome) ou contre des protéines associées aux ARN nucléaires et cytoplasmiques (Ribosomes, SSA/SSB, etc...) (Lipsker et Sabilia, 2013).

D'après l'analyse du profil des Auto-Ac de 107 patients lupiques, les AAN étaient recherchés par la technique d'IFI sur les cellules Hep-2, les Auto-Ac Anti-ADNn par IFI sur *Crithidia luciliae*. Les autres Auto-Ac sont recherchés par la technique d'Elisa.

Au cours du LES, et depuis l'utilisation de substrats de plus en plus sensibles comme les cellules Hep-2, les AAN sont quasi-constants : 99% chez les Nord-américains, 98% en Inde et 96% dans les études européennes et brésiliennes (Haddouk et *al.*, 2005). Dans le cas de notre étude, la totalité (100%) des patients atteints de LES ont eu des AAN positifs sur les cellules Hep-2. Ce qui corrobore avec les résultats de Renaundineau et *al.* (2008).

Pour le cas des patients composant notre étude, les aspects constatés sont :

-53% présentent un aspect homogène qui évoque la présence des auto-AC anti-ADN, anti-histone et anti-Nucléosome ;

-46% présentent un aspect moucheté présentant l'apparition des auto-AC ENA.

La recherche des AAN s'est révélée positive chez nos patients pour un titre=1/80. Selon l'immunoconcept le 1/80 est considéré comme un titre faible. Les résultats ont montré que 47,12% des patients avaient des AAN au titre élevé (plus ou égal à 1/640) et 10,58% des patients avaient des AAN au titre faible. Selon la classification de l'ACR considère que seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 sont positifs (Meyer, 2005). Youinou et al. (1999) ont montré qu'un titre faible en AAN dans un contexte clinique évocateur conserve une valeur diagnostique forte, à l'inverse, d'un titre faible considéré isolément peut conduire à des erreurs diagnostiques graves.

La fréquence des auto AC anti-ADNn, dont la spécificité pour le LES est mieux définie, varie selon les séries de 36 à 98 % Ghedira et al. (2002) ; Louzir et al. (2003) et Salah et al. (2013). Dans notre étude, ils sont présents chez 49% des malades et les corrélations que nous avons établies avec l'activité de la maladie et l'atteinte rénale ( $P=0,01$  ;  $OD=3,15$ ) sont retrouvées dans de nombreuses études (Haddouk et al., 2005) . Aussi, nous avons établi une relation des auto AC anti-ADNn avec les signes cliniques suivants : Arthrite ( $P=0,02$  ;  $OD=2,77$ ), néphropathie lupique ( $P=0,03$  ;  $OD=3,62$ ), protéinurie ( $P=0,02$ ).

82 % de nos malades avaient des auto Ac anti-Nucléosomes restreints, dont la fréquence varie dans la littérature de 56 à 88% (Burlingame et al., 1994 ; Min et al., 2002). À l'image de notre étude, les Ac anti-nucléosomes restreints sont principalement présents au moment du diagnostic de l'affection, avant tout traitement corticoïde ou immunosuppresseur (Goetz, 2002). Leur fréquence est sensiblement supérieure aux auto Ac anti-ADNn. Ce qui suggère que leur apparition précéderait chez l'homme, celle des Ac dirigés contre les constituants du nucléosome. Cette rapidité d'apparition leur conférerait un intérêt pour le diagnostic précoce de la maladie. Par ailleurs, la recherche des Ac anti-nucléosomes est particulièrement intéressante chez les patients ayant un lupus systémique sans auto Ac anti-ADNn puisque selon Haddouk et al. (2005) nous les retrouvons chez 10 à 65 % (50 % dans notre travail) des patients lupiques sans auto Ac anti-ADNn.

Concernant la spécificité des Auto AC Anti-nucléosomes pour le LES, il existe une certaine ambiguïté: si (Amoura et al., 2000) les retrouvent chez 45 % des

sclérodermies et des connectivites mixtes, de nombreux travaux rapportent des fréquences inférieures à 5 % des anti-nucléosomes dans les autres maladies auto-immunes (Bruns., 2000). La corrélation établie avec la néphropathie lupique, plus prononcée lorsque la présence des anti-nucléosomes est couplée à une hypocomplémentémie conforte leur incrimination dans la physiopathologie des lésions rénales : certains modèles pathogéniques suggèrent l'intervention de ces Ac dans l'activation du complément par interaction au niveau de la membrane basale glomérulaire avec leurs cibles libérées par excès d'apoptose cellulaire (Haddouk et al., 2005) . Tout comme Amoura et al. (2000) ou encore Min et al. (2002).

La fréquence des auto Ac anti-ENA varie au cours du LES selon la technique utilisée mais aussi pour certains d'entre eux, notamment les auto Ac anti-Sm, selon l'origine ethnique des malades. Cette incidence variable en fonction de l'ethnie et de la technique utilisée pour leur mise en évidence est remarquablement illustrée par les observations de Meyer. (1999): une sensibilité des auto Ac anti-Sm de 30% chez les Afro-Américains et de 3 à 7 % dans les séries européennes par technique d'immunoprécipitation devient respectivement de 52 et 19% par technique immunoenzymatique. La sensibilité des auto Ac anti-Sm est particulièrement élevée chez les sujets de race noire, de l'ordre de 50% par rapport aux populations caucasiennes où les auto Ac anti-Sm sont retrouvés dans 10 à 20% seulement (Haddouk et al., 2005).

Les sensibilités de 35% observée chez nos cas et de 30% dans l'étude koweïtienne réalisée par Al Mekaimi et al. (1997) semblent définir les populations maghrébines et arabes comme intermédiaires. De plus, le pourcentage de 35% d'anti-Sm positifs que nous avons retrouvé est similaire au pourcentage de 33,3% rapporté par Gorgi et al. (2000) dans une précédente étude tunisienne qui a utilisé comme dans notre cas une technique d'immunodot. Cela, semble refléter beaucoup plus la réalité des choses pour le lupus en Algérie.

Similairement à Al Jarallah et al. (1998) qui ont trouvé une corrélation entre auto Ac anti-Sm et atteinte des séreuses, nous avons trouvé une association significative entre cet auto Ac et l'atteinte oculaire ( $P=0.05$  ; $OD=1.05$ ) et obstétricale ( $P=0.02$  ; $OD=0.139$ ) ainsi qu'une association significative entre cet auto Ac avec les signes clinique suivants : AVC ( $P=0.03$  ; $OD=8.12$ ), ABRT ( $P=0.02$  ; $OD=0.139$ ),

Raynaud (P=0.04 ;OD=2.77), HTA (P=0.02 ;OD=3.14), Fièvre (P=0.03 ;OD=3.22), OPHT (P=0.05 ;OD=1.05).

La fréquence des Auto AC Anti-SSA trouvée dans notre étude est de 57%. Elle varie au cours du LES de 20 à 60 % selon Ghedira et *al.* (2002) et Louzir et *al.* (2003) qui ont démontré que les plus fortes prévalences étant enregistrées dans les études ayant utilisé des techniques immunoenzymatiques de type Elisa ou immunodot. D'autre part, cette fréquence semble se situer autour de 63% si la technique Multiplex (luminex) est utilisée (Salah et *al.*, 2013). Les auto Ac anti-SSA ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, particulièrement pour les patients positifs en AAN mais sans auto Ac anti-ADNn ou auto Ac anti-Sm (Peene et *al.*, 2002).

L'étude de Haddouk et *al.* (2005) a démontré une fréquence plutôt élevée de la photosensibilité chez les malades avec auto Ac anti-SSA, donc une corrélation significative est établie entre ces deux paramètres et qui peut être expliquée par la physiopathologie de l'atteinte cutanée : par exemple, l'exposition solaire est responsable d'une accélération de l'apoptose et une translocation des antigènes nucléaires à la surface des kératinocytes y compris SSA. Par la suite, le dépassement des capacités de la clairance est responsable d'une persistance des auto-Ag qui aboutissant au développement des auto-ac et activation des différents mécanismes responsables des manifestations cutanée. Par contre dans notre étude nous avons trouvé une relation entre auto ac anti-SSA et le signe purpura (P=0,04 ; OD=0,93), phénomène de Raynaud (P=0,02 ; OD=3,72) et entre l'auto Ac anti-SSA et la forme cardiovasculaire (P=0,01 ; OD=3,27). Les auto Ac anti-SSB, que nous avons retrouvés dans 23% des cas leur fréquence dans le LES est variable selon les séries de 5 à 35% (Bujan, 2003 ; Haddouk et *al.*, 2005). Ce résultat concorde parfaitement avec celui de Salah et *al.* (2013) (24%).

Dans notre étude, l'auto Ac anti-SSB est associé aux signes cliniques suivants : Arthrite (P=0,02 ; OD=2,90), AVC (P=0,04 ; OD=5,64), OPHT (P=0,01 ; OD=1,09) et Thrombose (P=0,03 ; OD=5,20). Par contre, dans les études tunisiennes, 1/4 des patients, les auto ac anti-SSB positifs avaient un SGS associé à la maladie lupique, ce qui a permis de supposer que les autres malades développeront à moyen ou à long terme des manifestations cliniques du syndrome sec (Haddouk et *al.*, 2005).

La fréquence des auto Ac anti-RNP est de 47 % chez nos patients. Elle est, supérieure à celle qui trouvée chez les patients tunisien 32,1%, mais aucune corrélation significative n'a été établie avec les manifestations cliniques. Par contre nous avons trouvé une corrélation avec les signes cliniques suivants : AVC (P=0,01 ;OD=1,11), Néphropathie lupique (P=0,02 ;OD=0,27), HTA (P=0,01 ;OD=3,67), pleurésie (P=0,05 ;OD=0,22). Alors que certains travaux ont étroitement corrélié cet auto-Ac au phénomène de Raynaud (Al Jarallah et *al.*, 1998 ; Reichlin, 1991). Concernant le Scl70 et JO1 le nombre des cas positifs est très faible.



*Conclusion  
et  
Perspectives*

## Conclusion et Perspectives

---

Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que le lupus est une maladie auto-immune non spécifique d'organe affecte préférentiellement les femmes jeunes, la moyenne d'âge est de 37,85 ans avec une sex-ratio est de 26F/1M.

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES en Algérie, sa grande similitude avec les grandes séries de la littérature et sa gravité, en raison de l'atteinte ostéoarticulaire, cutanée et rénale. Elle traduit la présence d'Auto Anticorps Anti-ADNn au moment du diagnostic et leur corrélation, déjà suggérée, avec l'atteinte rénale (corrélation établie avec la néphropathie lupique).

Des associations entre l'Auto Anticorps Anti-SSA et l'atteinte cardiovasculaire et entre l'Auto Anticorps Anti-Sm et la forme obstétricales et oculaire sont établies.

Des associations significatives ont été également établies entre les auto AC anti-ADNn et les signes cliniques: arthrite, néphropathie lupique et la protéinurie d'une part, et entre l'auto AC anti-Sm et les signes AVC, ABRT, phénomène de Raynaud, HTA, fièvre et OPHT d'autre part.

L'Auto-AC Anti-Nucléosome pourrait être un meilleur outil pour le diagnostic des patients lupiques sans Auto-AC Anti-ADNdb.

Nous avons constaté que l'auto AC anti-Sm est toujours lié à l'auto Ac anti-SSA ou l'auto AC Anti-Rnp ou les deux en même temps. L'auto AC Anti-SSB est toujours liée aux auto Ac anti-SSA.

L'identification des nucléosomes en tant que cible essentielle de la réponse immune et de la production d'auto-anticorps au cours du LES, ouvre un nouveau champ pour la compréhension de la physiopathologie de cette maladie et débouchera peut être sur des nouvelles perspectives thérapeutiques. Ils constituent dès à présent un réel intérêt en pratique médicale.

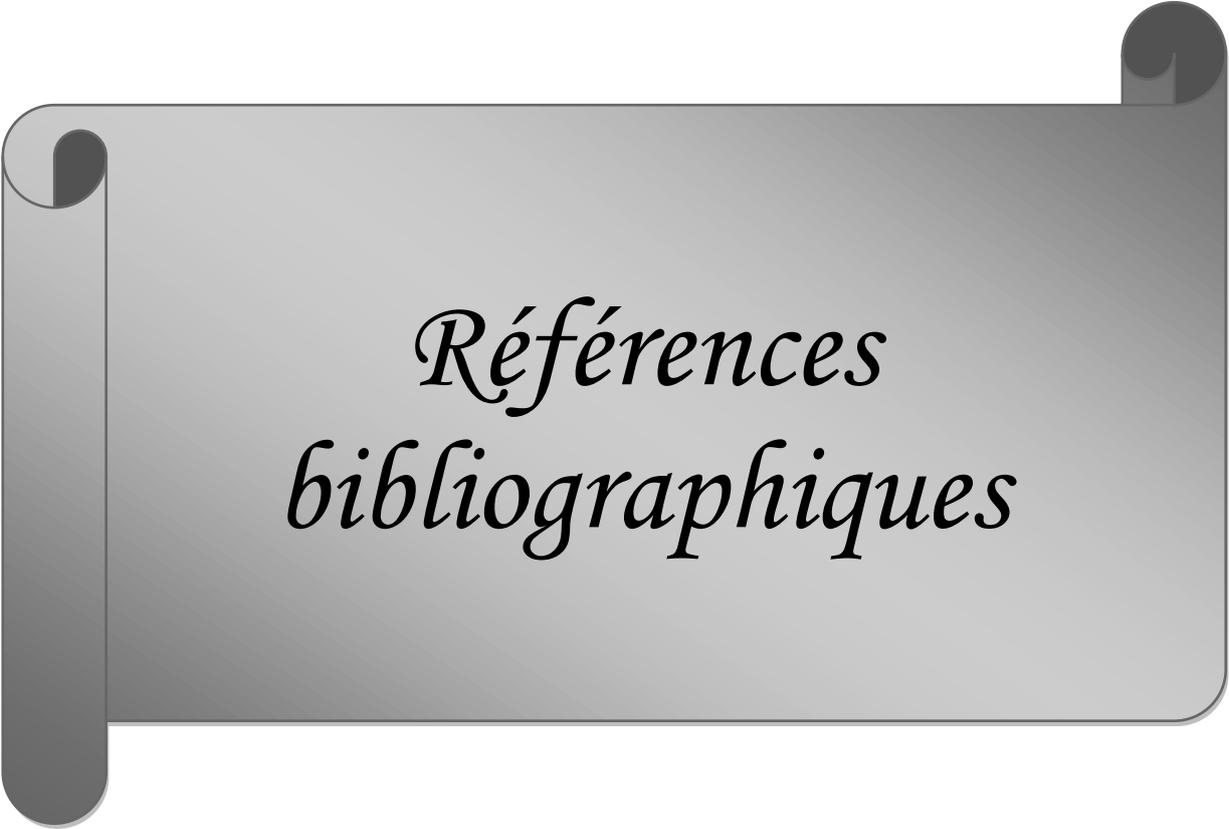
De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour préciser la ou les cause(s) de la maladie lupique. La révolution actuelle que connaît la génomique laisse espoir de connaître de plus en plus les voies de la physiopathologie du LES. Elle permet pour les années à venir de développer plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques plus adaptées à la physiopathologie de LES que les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés. Elles devraient permettre de diminuer les effets secondaires des traitements.

Compte tenu de l'importance du diagnostic, de l'évolutivité et du pronostic du LES, la prise en charge des malades lupiques nécessite une étroite collaboration

## **Conclusion et Perspectives**

---

entre les cliniciens et les biologistes. La recherche des marqueurs immunologiques de l'affection doit être confiée à un laboratoire capable de mettre en œuvre l'ensemble des techniques nécessaires à la détection et la caractérisation des AAN et d'interpréter les résultats. Les biologistes doivent parfaitement connaître les limites des tests utilisés et les cliniciens se rappeler qu'aucun marqueur n'est constant dans la maladie ni spécifique à 100 %.



*Références  
bibliographiques*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Al-Mekaimi A., Malaviya A.N., Serebour F., Umamaheswaran I., Kumar R., al-Saeid K., et Sharma P.N. (1997).** "Serological Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus from a Hospital-Based Rheumatology Clinic in Kuwait." *Lupus* 6, no. 8: 668–74.

**Al-Jarallah K., Al-Awadi A., Siddiqui H., Al-Salim I., Shehab D., Umamaheswaran I., Gaurer S., Al-Saeid K., Kumar R., et Malaviya A.N. (1998).** "Systemic Lupus Erythematosus in Kuwait--Hospital Based Study." *Lupus* 7, no. 7: 434–38.

**Ambrosi A., Dzikaite V., Park J., Strandberg L., Kuchroo V.K., Herlenius E., et Wahren-Herlenius M. (2012).** "Anti-Ro52 Monoclonal Antibodies Specific for Amino Acid 200-239, but Not Other Ro52 Epitopes, Induce Congenital Heart Block in a Rat Model." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71, no. 3: 448–54.

**Amoura Z. et Piette J.C. (2000).** "Le Lupus Érythémateux Systémique: Aspects Cliniques." *Médecine Thérapeutique* 6, no. 7: 547–53.

**Amoura Z., Koutouzov S., Chabre H., Cacoub P., Amoura I., Musset L., Bach JF. et Piette J.C. (2000).** "Presence of Antinucleosome Autoantibodies in a Restricted Set of Connective Tissue Diseases: Antinucleosome Antibodies of the IgG3 Subclass Are Markers of Renal Pathogenicity in Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis and Rheumatism* 43, no. 1: 76–84.

**Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V., Scofield R.H., Dennis G.J., James J.A. et Harley J.B. (2003).** "Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus." *The New England Journal of Medicine* 349, no. 16: 1526–33.

**Arnaud L., Fagot J.P., Mathian A., Paita M., Fagot-Campagna A., et Amoura Z. (2014).** "Prevalence and Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in France: A 2010 Nation-Wide Population-Based Study." *Autoimmunity Reviews* 13, no. 11: 1082–89.

**Baron-Lhéritier E. (2013).** "Les marqueurs biologiques du lupus érythémateux disséminé, intérêt des anticorps anti-ficoline H." *Mémoire de DES, Université Joseph Fourier*, 95 p.

**Belaich S. et Crickx B. (2013).** *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles (3<sup>e</sup> Éd.)*. Le Livre de L'interne. Paris: Lavoisier Médecine Sciences Publications, 592 p.

**Bonfils P. et Couloigner V. (2011).** *ORL. Le Livre de L'interne*. Paris: Lavoisier Médecine Sciences Publications, 898 p.

**Berdaguet-Boutet E., Jaquet F., Kolivanoff N., et Sanchez F. (2009).** *Réussir son concours AS-AP*. Paris :Vuibert-Estem, 377 p.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Borchers A.T., Naguwa S.M., Shoenfeld Y., et Gershwin M.E. (2010).** “The Geoepidemiology of Systemic Lupus Erythematosus.” *Autoimmunity Reviews* 9, no. 5: A277-287.

**Bruns A., Bläss S., Hausdorf G., Burmester G. R., et Hiepe F. (2000).** “Nucleosomes Are Major T and B Cell Autoantigens in Systemic Lupus Erythematosus.” *Arthritis and Rheumatism* 43, no. 10: 2307–15.

**Bujan S., Ordi-Ros J., Paredes J., Mauri M., Matas L., Cortes J., et Vilardell M. (2003).** “Contribution of the Initial Features of Systemic Lupus Erythematosus to the Clinical Evolution and Survival of a Cohort of Mediterranean Patients.” *Annals of the Rheumatic Diseases* 62, no. 9: 859–65.

**Burlingame R.W., Boey M.L., Starkebaum G., et Rubin R.L.(1994).** “The Central Role of Chromatin in Autoimmune Responses to Histones and DNA in Systemic Lupus Erythematosus.” *The Journal of Clinical Investigation* 94, no. 1: 184–92.

**Cadiou L.(2009).** 260 fiches pratiques du sauveteur en mission. Paris:ESTEM, 460p.

**Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P., Doménech I., Aydintug A.O., Jedryka-Góral A., et de Ramón E. (1993).** “Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus.” *Medicine* 72, no. 2: 113–24.

**Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S. et al. (2002).** “Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients.” *Arthritis and Rheumatism* 46, no. 4: 1019–27.

**Chahade W.H., Sato E.I., Moura J.E., Costallat L.T. et Andrade L.E. (1995).** “Systemic Lupus Erythematosus in São Paulo/Brazil: A Clinical and Laboratory Overview.” *Lupus* 4, no. 2: 100–103.

**Chaine G., Nghiễm-Buffet S. et Vignal-Clermont C. (2014).** *Rétine : Volume 5, Oeil et maladies systémiques ; Anomalies et affections non glaucomateuses du nerf optique.* Paris: Médecine Sciences Publications, 184 p.

**COFER.** Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (2011). “Item 117 - Lupus Érythémateux Disséminé. Syndrome Des Antiphospholipides,” <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>.

**Colangelo K., Haig S., Bonner A., Zelenietz C., et Pope J.(2011).** “Self-Reported Flaring Varies during the Menstrual Cycle in Systemic Lupus Erythematosus Compared with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia.” *Rheumatology (Oxford, England)* 50, no. 4: 703–8.

**Collin B.(1992).** *Petit dictionnaire de la médecine du gibier.* Bruxelles :Le gefaut, 280 p.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Contin-Bordes C., Lazaro E., Pellegrin J.L., Viallard J.F., Moreau J.F., et Blanco P. (2009).** “Lupus Érythémateux Systémique: De La Physiopathologie Au Traitement.” *La Revue de Médecine Interne* 30, no. 12: H9–13.

**Costedoat-Chalumeau N., Francès C., Pouchot J., et Piette J.C. (2014).** “Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC).” *La Revue de Médecine Interne* 35, no. 8: 487–90.

**Couzi L., Merville P., Deminière C., Moreau J.F., Combe C., Pellegrin J.L., Viallard J.F. et Blanco P. (2007).** “Predominance of CD8+ T Lymphocytes among Periglomerular Infiltrating Cells and Link to the Prognosis of Class III and Class IV Lupus Nephritis.” *Arthritis and Rheumatism* 56, no. 7: 2362–70.

**Deligny C., Thomas L., Dubreuil F., Théodose C., Garsaud A.M., Numéric P., Ranlin A., Jean-Baptiste G. et Arfi S.(2002).** “Lupus Systémique En Martinique : Enquête Épidémiologique.” *La Revue de Médecine Interne* 23, no. 1: 21–29.

**Dieudé P., Lazaro E. et Richez C.(2015).** “Physiopathologie du lupus érythémateux.” In *Lupus érythémateux*, Dan Lipsker, Jean Sibilia., Paris: Elsevier Masson, p. 7–40.

**Durán S., Apte M. et Alarcón G. S.(2007).** “Poverty, Not Ethnicity, Accounts for the Differential Mortality Rates among Lupus Patients of Various Ethnic Groups.” *Journal of the National Medical Association* 99, no. 10: 1196–98.

**Ellis S.G. et Verity M.A. (1979).** “Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Neuropathologic Findings in 57 Cases, 1955--1977.” *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 8, no. 3: 212–21.

**Frémeaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A., Blouin J., Mouthon L. et Fridman W.H. (2004).** “Le complément en Médecine Interne.” *Annales de Médecine Interne* 154, n° 8: 529-540

**Fournel S. et Muller S., (2000).** “Les Auto-Anticorps Dans Le Lupus.” *Médecine Thérapeutique* 6, no. 7: 537–46

**Gabay C. et So A. (2013).** “Les connectivites, une affaire de spécialistes?” *Revue Médicale Suisse* 9,: 539–40

**GEAI.** Groupe d’Etude de l’Auto Immunité. “Lexique En Auto-Immunité.” Consulté le 18 juin, 2016. <http://geai-lesautoanticorps.fr/112-Lexique-en-auto-immunite>.

**Ghedira I., Sakly W. et Jeddi M. (2002).** “Caractéristiques Cliniques et Sérologiques Du Lupus Érythémateux Systémique : À Propos de 128 Cas.” *Pathologie Biologie* 50, no. 1: 18–24.

**GlaxoSmithKline Pharmaceuticals (2014).** “Guide Pratique Pour Évaluer Les Scores SELENA/SLEDAI et Les Index BILAG D’un Patient Lupique.” *Guide Pratique*.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Belgique, [https://dr-nl.gsk.be/content/dam/global/Health/fr\\_BE/pdf/SELENA-Practical-guide\\_FR.pdf](https://dr-nl.gsk.be/content/dam/global/Health/fr_BE/pdf/SELENA-Practical-guide_FR.pdf).

**Goetz J. (2002).** “Les Anticorps Anti-Nucléosome Dans Le Lupus Systémique.” *Pathologie Biologie* 50, no. 10: 581–83.

**Goetz J.(2005).** “Marqueurs Biologiques Anciens et Modernes Du Lupus Érythémateux Systémique.” *Revue Du Rhumatisme* 72, no. 2: 134–41.

**Gorgi Y., Yalaoui S., Mahfoudh N. et Ayed K.(2000).** “A Study of the Specificity of Antinuclear Antibodies to Extractable Nuclear Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Tunisia.” *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 67, no. 4: 349–50.

**Goulvestre C. (2006).** “Anticorps Antinucléaires.” *La Presse Médicale* 35, no. 2, Part 2: 287–95.

**Grimaldi C.M., Cleary J., Dagtas A.S., Moussai D. et Diamond B. (2002).** “Estrogen Alters Thresholds for B Cell Apoptosis and Activation.” *The Journal of Clinical Investigation* 109, no. 12: 1625–33.

**Grönhagen C.M., Fored C.M., Granath F. et Nyberg F. (2011).** “Cutaneous Lupus Erythematosus and the Association with Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based Cohort of 1088 Patients in Sweden.” *The British Journal of Dermatology* 164, no. 6: 1335–41.

**Guillevin L. (2014).** *Médecine Interne (2<sup>o</sup> Éd.). Le Livre de L’interne.* Paris: Lavoisier Médecine Sciences Publications, 762 p.

**Haddouk S., Ben Ayed M., Baklouti S., Hachicha J., Bahloul Z. et Masmoudi H. (2005).** “Autoanticorps Dans Le Lupus Érythémateux Systémique: Profil et Corrélations Cliniques.” *Pathologie Biologie* 53, no. 6: 311–17.

**Hahn B. H. (1998).** “Antibodies to DNA.” *The New England Journal of Medicine* 338, no. 19 : 1359–68.

**Heller T., Ahmed M., Siddiqi A., Wallrauch C. et Bahlas S.(2007).** “Systemic Lupus Erythematosus in Saudi Arabia: Morbidity and Mortality in a Multiethnic Population.” *Lupus* 16, no. 11: 908–14.

**Hervais C. (2015).** *Boulimie-Anorexie - Guide de survie pour vous et vos proches.* 3e édition. Paris: InterEditions, 208 p.

**Hochberg M.C. (1997).** “Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus.” *Arthritis and Rheumatism* 40, no. 9: 1725.

**Hughes G.R. (1993).** “The Antiphospholipid Syndrome: Ten Years on.” *Lancet* (London, England) 342, no. 8867: 341–44.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Jacobi A.M., Rohde W., Ventz M., Riemekasten G., Burmester G.R. et Hiepe F. (2001).** “Enhanced Serum Prolactin (PRL) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: PRL Levels Are Related to the Disease Activity.” *Lupus* 10, no. 8: 554–61.

**Johnson A.E., Gordon C., Hobbs F. D. et Bacon P. A. (1996).** “Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus in the Community.” *Lancet* (London, England) 347, no. 8998: 367–69.

**Kadouch J. et Labojka D. (2014).** “Nouveaux Éclairages Sur Le LED (Lupus Érythémateux Disséminé).” *SCOR Global Life SE*.

**Kowal C., Degiorgio L.A., Lee J.Y., Edgar M.A., Huerta P.T., Volpe B.T. et Diamond B. (2006).** “Human Lupus Autoantibodies against NMDA Receptors Mediate Cognitive Impairment.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, no. 52: 19854–59.

**Lalani S., Pope J., de Leon F., Peschken C. et Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus (2010).** “Clinical Features and Prognosis of Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Results from the 1000 Faces of Lupus Study.” *The Journal of Rheumatology* 37, no. 1: 38–44.

**Lipsker D. et Sibilia J. (2013).** *Lupus érythémateux*, Paris: Elsevier Masson, 316 p.

**López P., Mozo L., Gutiérrez C. et Suárez A. (2003).** “Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in a Northern Spanish Population: Gender and Age Influence on Immunological Features.” *Lupus* 12, no. 11: 860–65.

**Louzir B., Othmani S. et Ben Abdelhafidh N. (2003).** “Le Lupus Érythémateux Systémique En Tunisie. Étude Multicentrique Nationale. À Propos de 295 Observations.” *La Revue de Médecine Interne* 24, no. 12: 768–74.

**Lu L.J., Wallace D.J., Ishimori M.L., Scofield R.H. et Weisman M.H. (2010).** “Review: Male Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Sex Disparities in This Disease.” *Lupus* 19, no. 2: 119–29.

**Maclouf J. et Bellucci S. (1986).** “Thromboxane A2, Prostacycline Ou Le Duel Plaquettes-Vaisseaux.” *Médecine/sciences* 2, no. 10: 552–57.

**Malaviya A.N., Chandrasekaran A.N., Kumar A. et Shamar P.N. (1997).** “Systemic Lupus Erythematosus in India.” *Lupus* 6, no. 9: 690–700.

**Marieb E. et Hoehn K. (2014).** *Anatomie et physiologie humaines*. Paris: Pearson Education, 1300 p.

**Mathian A. (2007).** “Physiopathologie du lupus systémique.” *La Revue de Médecine Interne* 28: S298–301.

**Mathian A., Arnaud L. et Amoura Z. (2014).** “Physiopathologie Du Lupus Systémique : Le Point En 2014.” *La Revue de Médecine Interne* 35, no. 8: 503–11.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Mathian A. et Amoura E. (2013).** "Traitement du lupus érythémateux systémique." in *Lupus érythémateux*, Dan Lipsker, Jean Sibilia., Paris: Elsevier Masson, p. 73–92.

**Mathian A., Gallegos M., Pascual V., Banchereau J. et Koutouzov S. (2011).** "Interferon- $\alpha$  Induces Unabated Production of Short-Lived Plasma Cells in Pre-Autoimmune Lupus-Prone (NZB $\times$ NZW)F1 Mice but Not in BALB/c Mice." *European Journal of Immunology* 41, no. 3: 863–72.

**Mathian A., Weinberg A., Gallegos M., Banchereau J. et Koutouzov S. (2005).** "IFN-Alpha Induces Early Lethal Lupus in Preautoimmune (New Zealand Black X New Zealand White) F1 but Not in BALB/c Mice." *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 174, no. 5: 2499–2506.

**Meyer O. (1999).** "Biologie Du Lupus Systémique." In *Revue Du Rhumatisme*, 66:75S–80S. Expansion scientifique française.

**Meyer O. (2005).** "Lupus Érythémateux Systémique." *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 2, no. 1: 1–32.

**Meyer O. et Kahn M.F. (2000).** "Lupus Érythémateux Systémique." In *Maladies et Syndromes Systémiques*, Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Paris: Flammarion-Médecine Sciences, p. 131–368.

**Meyer O.** "Lupus Érythémateux Aigu Disséminé. Diagnostic, Évolution, Principes Du Traitement." *Revue Du Praticien*, no. 47 (1997): 821–31.

**Meyer O. (2013).** "Manifestations cliniques et biologiques Diagnostic du lupus érythémateux." In *Lupus érythémateux*, Dan Lipsker, Jean Sibilia., Paris: Elsevier Masson, p. 41–72.

**Michel M., Johanet C., Meyer O., Francès C., Wittke F., Michel C., Arfi S., Tournier-Lasserre E., Piette J. C. et Group for Research on Auto-Immune Disorders (GRAID) (2001).** "Familial Lupus Erythematosus. Clinical and Immunologic Features of 125 Multiplex Families." *Medicine* 80, no. 3: 153–58.

**Min D.J., Kim S.J., Park S.H., Seo Y.I., Kang H.J., Kim W.U., Cho C.S. et Kim H.Y. (2002).** "Anti-Nucleosome Antibody: Significance in Lupus Patients Lacking Anti-Double-Stranded DNA Antibody." *Clinical and Experimental Rheumatology* 20, no. 1: 13–18.

**Mina R. et Brunner H.I. (2010).** "Pediatric Lupus--Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus?" *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 36, no. 1: 53–80, vii–viii.

**Miyachi K., Fritzler M. J. et Tan E. M. (1978).** "Autoantibody to a Nuclear Antigen in Proliferating Cells." *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 121, no. 6: 2228–34.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Mok C.C. et Lau C. S. (2003).** "Lupus in Hong Kong Chinese." *Lupus* 12, no. 9: 717–22.

**Munoz L.E., Gaipf U.S., Franz S., Sheriff A., Voll R.E., Kalden J.R. et Herrmann M.(2005).** "SLE--a Disease of Clearance Deficiency?" *Rheumatology (Oxford, England)* 44, no. 9: 1101–7.

**Nagata S., Hanayama R. et Kawane K.(2010).** "Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells." *Cell* 140, no. 5: 619–30.

**Orbach H., Zandman-Goddard G., Boaz M., Agmon-Levin N., Amital H., Szekanecz Z., Szucs G. et al. (2012).** "Prolactin and Autoimmunity: Hyperprolactinemia Correlates with Serositis and Anemia in SLE Patients." *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 42, no. 2: 189–98.

**Orphanet (2008).** "Le Lupus Systémique." Encyclopédie Orphanet Grand Public. [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf).

**Pacilio M., Migliaresi S., Meli R., Ambrosone L., Bigliardo B. et Di Carlo R. (2001).** "Elevated Bioactive Prolactin Levels in Systemic Lupus Erythematosus-- Association with Disease Activity." *The Journal of Rheumatology* 28, no. 10: 2216–21.

**Pardon A., Bart P.A. et Aubert V. (2013).** "Biomarqueurs En Immunologie Générale." *Revue Médicale Suisse* 9: 1982–91.

**Peene I., Meheus L., Veys E.M. et De Keyser F. (2002).** "Diagnostic Associations in a Large and Consecutively Identified Population Positive for Anti-SSA And/or Anti-SSB: The Range of Associated Diseases Differs according to the Detailed Serotype." *Annals of the Rheumatic Diseases* 61, no. 12: 1090–94.

**Perdriger A., Werner-Leyval S. et Rollot-Elamrani K.(2003).** "Génétique Du Lupus Érythémateux Systémique." *Revue Du Rhumatisme* 70, no. 3: 210–16.

**Perrot S.(2002).** *Rhumatologie.* : 4ème édition. Paris: Editions Estem, 304 p.

**Petitpierre S., Aubert V., Leimgruber A., Spertini F., Bart P.A. (2009).** "Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne". *Revue médicale suisse* 5:823-31

**Petri M.(2002).** "Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus." *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 16, no. 5: 847–58.

**Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N. et al (2012).** "Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus." *Arthritis and Rheumatism* 64, no. 8: 2677–86.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Pierangeli S.S., Chen P.P. et González E.B.(2006).** “Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: An Update on Treatment and Pathogenic Mechanisms.” *Current Opinion in Hematology* 13, no. 5: 366–75.
- Rahman A. et Isenberg D.A. (2008).** “Systemic Lupus Erythematosus.” *The New England Journal of Medicine* 358, no. 9: 929–39.
- Rakotoharivelo H., Andrianjafison F., Raonivelo T. et Ralandison S. (2013).** “Valeur sémiologique des auto-anticorps.”, Soirée Rhumato. [www.madarhumato-apr.org/sites/default/files/valeurs\\_autoanticorps.pdf](http://www.madarhumato-apr.org/sites/default/files/valeurs_autoanticorps.pdf)
- Reichlin M. et Van Venrooij W.J. (1991).** “Autoantibodies to the URNP Particles: Relationship to Clinical Diagnosis and Nephritis.” *Clinical and Experimental Immunology* 83, no. 2: 286–90.
- Renaudineau Y., Renaudineau E., Le Meur Y., Chauveau A. et Youinou P. (2008).** “Intérêt Des Nouveaux Examens Sérologiques Pour La Néphropathie Lupique.” *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 23, no. 3: 137–42.
- Roldan J.F. et Brey R.L.(2007).** “Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome.” *Current Rheumatology Reports* 9, no. 2: 109–15.
- Rönblom L., Alm G.V. et Eloranta M.L. (2011).** “The Type I Interferon System in the Development of Lupus.” *Seminars in Immunology* 23, no. 2: 113–21.
- Roumenina L.T., Sène D., Radanova M., Blouin J., Halbwachs-Mecarelli L., Dragon-Durey M.A., Fridman W.H., et Fremeaux-Bacchi V.(2011).** “Functional Complement C1q Abnormality Leads to Impaired Immune Complexes and Apoptotic Cell Clearance.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 187, no. 8: 4369–73.
- Ruiz-Irastorza G. et Khamashta M.A. (2009).** “Managing Lupus Patients during Pregnancy.” *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 23, no. 4: 575–82.
- Salah S.S., Benidir M., Fodil D., Hakem D., Ladjouze-Rezig A., Dahou C., Acheli D., Debieb C., Snouci N., Abdelaoui N., Bayou M., Djoudi H. et Abbadi M.C., (2013).** “Profil en Auto-Anticorps Anti-Nucléaires chez 284 patients lupiques. In : “26<sup>ème</sup> Congrès français de Rhumatologie”, Paris.
- Schulz S.W.et Derk C.T. (2009).** “The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature.” *The Open Autoimmunity Journal* 1, no. 1: 10–26.
- Seillet C., Laffont S., Trémollières F., Rouquié N., Ribot C., Arnal J.F., Douin-Echinard V., Gourdy P. et Guéry J.C. (2012).** “The TLR-Mediated Response of Plasmacytoid Dendritic Cells Is Positively Regulated by Estradiol in Vivo through Cell-Intrinsic Estrogen Receptor  $\alpha$  Signaling.” *Blood* 119, no. 2: 454–64.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

**Simón J.A., Cabiedes J., Ortiz E., Alcocer-Varela J. et Sánchez-Guerrero J. (2004).** “Anti-Nucleosome Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus of Recent Onset. Potential Utility as a Diagnostic Tool and Disease Activity Marker.” *Rheumatology (Oxford, England)* 43, no. 2: 220–24.

**Staub E. (2004).** Manifestation respiratoire du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif: à propos de 22 cas, 162 p.

**Tan E.M. (1989).** “Antinuclear Antibodies: Diagnostic Markers for Autoimmune Diseases and Probes for Cell Biology.” *Advances in Immunology* 44: 93–151.

**Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J. G., Talal N. et Winchester R.J. (1982).** “The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus.” *Arthritis and Rheumatism* 25, no. 11: 1271–77.

**Tan E.M. et Kunkel H.G.(1966).** “Characteristics of a Soluble Nuclear Antigen Precipitating with Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 96, no. 3: 464–71.

**Trendelenburg M., Marfurt J., Gerber I., Tyndall A. et Schifferli J.A. (1999).** “Lack of Occurrence of Severe Lupus Nephritis among Anti-C1q Autoantibody-Negative Patients.” *Arthritis and Rheumatism* 42, no. 1: 187–88.

**Turgeon M.L. (2013).** *Immunology & Serology in Laboratory Medicine*. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 584 p.

**Unterman A., Nolte J.E.S., Boaz M., Abady M., Shoenfeld Y. et Zandman-Goddard G. (2011).** “Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis.” *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41, no. 1: 1–11.

**Uthman I., Nasr F., Kassak K. et Masri A.F. (1999).** “Systemic Lupus Erythematosus in Lebanon.” *Lupus* 8, no. 9: 713–15.

**Varet B. (2012).** *Hématologie (3<sup>e</sup> Éd.)*. Le Livre de L’interne. Paris: Lavoisier Médecine Sciences Publications, 711 p.

**Vilarinho S.T. et Costallat L.T.(1998).** “Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Males with Systemic Lupus Erythematosus.” *The Journal of Rheumatology* 25, no. 6: 1097–1103.

**Vincent F.B., Morand E.F. et Mackay F.** “BAFF and Innate Immunity: New Therapeutic Targets for Systemic Lupus Erythematosus.” *Immunology and Cell Biology* 90, no. 3: 293–303.

**Vivier A. (1996).** *Atlas de dermatologie clinique*. 2e éd. Paris: De Boeck, 568 p.

**Wallace D.J. et Hahn B.H. (2007).** *Dubois’ Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1440 p.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

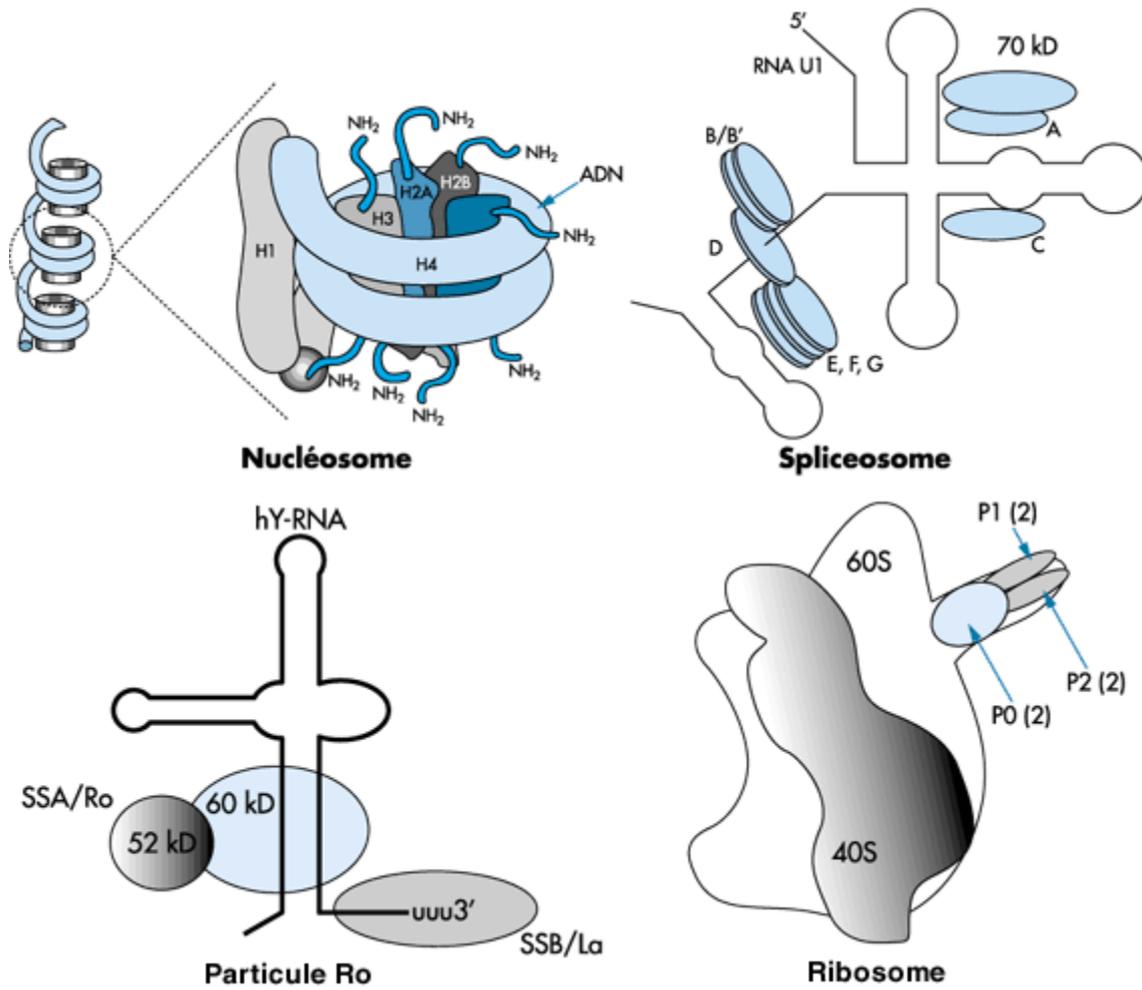
**Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., Lockshin M.D., Branch D.W., Piette J.C., Brey R. et al. (1999).** "International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop." *Arthritis and Rheumatism* 42, no. 7: 1309–11.

**Youinou P., Sarraux A. et Le Goff P.(1999).** "Les Anticorps Anti-Nucléaires." *Cahier de formation de biologie medicale*, no. 13: 25–36.



*ANNEXE*

## ANNEXE 1



**Figure 2 :** Principaux complexes supramoléculaires reconnus par les Auto-Anticorps dans le lupus érythémateux systémique (Canonne, 2001).

## **Autre auto AC de valeur de diagnostique ou pronostique**

### **⊕ Auto Anticorps Antiphospholipides :**

Les APL regroupent une grande famille d'Auto Ac dirigés non seulement contre des phospholipides anioniques (comme les Auto Ac anticardiolipides et les anticoagulants lupiques) ou neutres, mais aussi contre des protéines plasmatiques isolées ou complexées à ces phospholipides. Des APL sont retrouvés chez 20 à 30% des patients souffrant de LES, qu'il s'agisse d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA) et/ou de d'Auto Ac anticardiolipides (ACL). À l'heure actuelle, les premiers sont détectés par des tests de coagulation, les seconds par ELISA (Meyer et Kahn, 2000 ; Wilson et *al.*, 1999). Dans le LES, la présence des APL est liée d'une part à la maladie : pendant longtemps, les APL ont été considérés comme critère de classification de l'affection, soit sous forme d'une sérologie syphilitique dissociée ,soit en tant qu'ACL ou LA proprement dits.

Ces APL ne sont cependant pas spécifiques du LES, ils ont été décrits au cours de diverses infections, d'affections néoplasiques, de différents traitements, et surtout au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL) (Meyer et Kahn, 2000; Hughes, 1993). La présence d'APL ne peut donc plus être considérée comme critère de classification du LES qui est devenu une des étiologies possibles du SAPL (Cervera et *al.*, 2002). Elle est d'autre part liée à la survenue de thromboses et/ou de complications obstétricales (Goetz, 2005).

### **⊕ Facteurs rhumatoïdes :**

Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes (Meyer, 2005).

### **⊕ Le complément sérique :**

L'activité fonctionnelle du système du complément peut être mesurée globalement par dosage de l'activité hémolytique classique (CH 50) ou de façon plus précise sur l'une des deux voies d'activation du complément, voie classique ou voie alterne, par des méthodes immunochimiques qui permettent le dosage pondéral des différentes fractions (C3 et C4 surtout) (Meyer, 2005).

⊕ **Anticorps anti-C1q :**

Ils reconnaissent la partie «collagène-like» de la molécule C1q. Retrouvés chez 50 % des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère (Trendelenburg et *al.*, 1999).



**Figure 3: Main de Jaccoud : déformation des doigts sans synovite (Meyer, 2013).**



**Figure 4: Lupus cutané chronique (Kadouch et Labojka, 2014).**



**Figure 5 : Vespertilio (éruption cutanée en ailes de papillon) (Meyer, 2013).**



**Figure 6 : Gangrène distale digitale (Meyer, 2013)**



**Figure 7:érythème des pulpes des doigts et paumes des mains (Meyer, 2013).**



**Figure 8 : livédo réticulaire des cuisses (Meyer, 2013).**

**Tableau II : Classification internationale de L'ISN/RPS des glomérulonéphrites lupiques (Meyer, 2013).**

<b>Classe I</b>	<b>Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes</b> Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
<b>Classe II</b>	<b>Glomérulonéphrite proliférative mésangiale</b> Hypercellularité mésangiale pure ou expansion de la matrice mésangiale en microscopie optique avec dépôts mésangiaux immuns. Quelques dépôts sous-épithéliaux ou sous-endothéliaux peuvent être visibles en microscopie électronique, mais pas en IF.
<b>Classe III</b>	<b>Glomérulonéphrite focale</b> Atteinte, active ou inactive, focale segmentaire ou globale, extracapillaire ou endocapillaire typiquement avec des dépôts immuns sous-endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales, touchant moins de 50 % des glomérules.
<b>Classe III (A)</b>	Lésions actives : glomérulonéphrite focale proliférative.
<b>Classe III (A/C)</b>	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite focale proliférative et scléreuse.
<b>Classe III (C)</b>	Lésions chroniques inactives avec cicatrice glomérulaire : glomérulonéphrite focale scléreuse.
<b>Classe IV</b>	<b>Glomérulonéphrite diffuse</b> Glomérulonéphrite diffuse active ou inactive, segmentaire ou globale, endo ou extracapillaire touchant > 50 % des glomérules avec dépôts diffus immuns subendothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales. Cette classe est divisée en : – glomérulonéphrite diffuse segmentaire (IV-S) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions segmentaires ; – glomérulonéphrite diffuse globale (IV-G) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions globales. Le terme segmentaire (S) définit des lésions glomérulaires qui intéressent moins de la moitié du flocculus glomérulaire. Cette classe inclut les cas avec des dépôts de complexes immuns diffus en « wire-loop » mais avec peu ou pas de prolifération glomérulaire.
<b>Classe IV-S(A)</b>	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse segmentaire proliférative.
<b>Classe IV-G (A)</b>	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse globale proliférative.
<b>Classe IV-S (A/C)</b>	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse segmentaire proliférative et scléreuse.
<b>Classe IV-G (A/C)</b>	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse globale proliférative et scléreuse.
<b>Classe IV-G (C)</b>	Lésions inactives et chroniques cicatricielles : glomérulonéphrite diffuse globale scléreuse.
<b>Classe IV-S (C)</b>	Lésions inactives et chroniques cicatricielles ; glomérulonéphrite diffuse segmentaire scléreuse.
<b>Classe V</b>	<b>Glomérulonéphrite extramembraneuse</b> Dépôts sous-endothéliaux, globaux ou segmentaires, en microscopie optique ou en immunofluorescence ou en microscopie électronique, avec ou sans altérations mésangiales. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules. La classe V peut s'associer à une classe III ou IV. La classe V peut comporter des signes de sclérose avancée.
<b>Casse VI</b>	<b>Sclérose glomérulaire avancée</b> 90 % ou plus des glomérules sont globalement scléreux, sans activité résiduelle

**Tableau III : Manifestation neuro-psychiatriques observés dans LES (Meyer, 2013).**

**Système nerveux central :**

1. méningite aseptique
2. maladie cérébrovasculaire
3. syndrome démyélinisant
4. céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne)
5. mouvements anormaux (chorée)
6. myélite transverse
7. convulsions
8. état confusionnel aigu
9. état anxieux
10. atteinte des fonctions cognitives
11. troubles de l'humeur
12. psychose

**Système nerveux périphérique :**

13. polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré)
  14. atteinte du système nerveux autonome
  15. mononévrite/multinévrite
  16. myasthénie
  17. atteinte des nerfs crâniens
  18. plexopathie
  19. polynévrite
-

## **Formes cliniques**

### **A/-Selon l'âge de début**

#### **Lupus à début pédiatrique :**

Environ 10 % des malades ont un début clinique remontant à la première décennie. Le sex-ratio est alors de 7 femmes pour 3 hommes environ (4/3 avant 10 ans, 4/1 entre 10 et 20 ans). Le diagnostic est souvent retardé à cet âge devant un début en général viscéral, rénal, neurologique ou hématologique, mais aussi cutané muqueux (Mina et Brunner, 2010).

#### **Lupus néonatal :**

Le lupus cutané néonatal est une éventualité rare. Il se développe alors que la mère est porteuse d'anti-SSA et/ou d'anti-SSB et se traduit par une éruption cutanée des zones photo exposées, débutant souvent quelques jours ou semaines après la naissance, parfois une thrombopénie et/ou une hépatite cytolytique (Meyer, 2013)

#### **Lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans :**

Elles représentent environ 10% des maladies lupiques. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec 5 femmes pour 1 homme. Les manifestations générales et la polyarthrite dominent l'expression clinique, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune, du moins au début. Les pleuropéricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. (Lalani et *al.*, 2010).

### **B/-Selon le sexe :**

#### **Lupus masculins :**

Environ 10 % des sujets atteints de lupus érythémateux systémique sont de sexe masculin, plus chez l'enfant et après 55 ans. La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. (Lu et *al.*, 2010).

#### **Lupus et grossesse :**

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus, inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse (Meyer, 2013).

### **✚ Le risque maternel de la grossesse :**

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas lupiques, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post-partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre (Ruiz-Irastorza et Khamashta, 2009).

### **✚ Le risque fœtal de la grossesse**

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 % environ; la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale (Meyer, 2013).

### **C/-Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides :**

On désigne sous le terme de syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires ou associées (ce qui implique une relation statistiquement significative) à la présence d'aPL et/ou de leurs cofacteurs. Le SAPL est défini initialement par Harris en 1987 par l'association de manifestations cliniques thrombotiques veineuses ou artérielles ou d'avortements répétés avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides : LAC (anticoagulant lupique) ou aCL (anticardioline). Une thrombopénie périphérique est souvent associée (Cervera et *al.*, 2002).

**Tableau VI: Critère de classification SLICC du LES(Guillevin, 2014).**

<p>1. <i>Lupus cutané aigu</i>, incluant au moins l'un des critères suivants :</p> <p>Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)</p> <p><u>Lupus bulleux</u></p> <p><u>Nécrolyse toxique épidermique lupique</u></p> <p><u>Éruption maculopapuleuse lupique</u></p> <p><u>Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite</u></p> <p><u>Ou <i>lupus cutané subaigu</i> (lésions psoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)</u></p>
<p>2. <i>Lupus cutané chronique</i>, incluant au moins l'un des critères suivants :</p> <p>Lupus discoïde classique</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– <u>localisé (au-dessus du cou)</u></li><li>– <u>généralisé (au-dessus et au-dessous du cou)</u></li></ul> <p><u>Lupus hypertrophique ou verruqueux</u></p> <p><u>Panniculite lupique ou lupus cutaneus profundus</u></p> <p><u>Lupus chronique muqueux</u></p> <p><u>Lupus tumidus</u></p> <p><u>Lupus engelure</u></p> <p><u>Forme frontière lupus discoïde/lichen plan</u></p>
<p>3. <i>Ulcères buccaux</i></p> <p>Palatins</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– bouche</li><li>– langue</li></ul> <p><i>Ou</i> ulcérations nasales</p> <p>En l'absence d'autres causes comme une vascularite, la maladie de Behçet, une infection (herpèsvirus), une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), une arthrite réactionnelle et les aliments acides</p>
<p>4. <i>Alopécie non cicatricielle</i> (<u>éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés</u>) en l'absence <u>d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique</u></p>
<p>5. <i>Synovite</i> impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement</p> <p><u>Ou arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 min</u></p>
<p>6. <i>Sérites</i></p> <p>Pleurésie typique &gt; 24 h</p> <p><i>Ou</i> épanchement pleural</p> <p><i>Ou</i> frottement pleural</p> <p>Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) &gt; 24 h</p>

<p>6. <i>Sérites (suite)</i>  Ou épanchement péricardique  Ou frottement péricardique  Ou signes électriques de péricardite  En l'absence d'autres causes (infectieuses, urémiques, syndrome de Dressler...)</p>
<p>7. <i>Atteinte rénale</i>  <u>Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) &gt; 500 mg/24 h</u> (la bandelette urinaire est enlevée)  Ou cylindres hématiques</p>
<p>8. <i>Atteinte neurologique</i>  Convulsions  Psychose  <u>Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive</u>  <u>Myélite</u>  <u>Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, une infection et un diabète</u>  <u>Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autre cause (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)</u></p>
<p>9. <i>Anémie hémolytique</i></p>
<p>10. <i>Leucopénie</i> (&lt; 4 000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)  Ou lymphopénie (&lt; 1 000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)</p>
<p>11. <i>Thrombopénie</i> (&lt; 100 000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...)</p>
<p><i>Critères immunologiques :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Titre de facteurs antinucléaires (FAN) supérieur à la norme du laboratoire</li> <li>2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (<u>&gt; 2 fois la dilution de référence si test ELISA</u>)</li> <li>3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm</li> <li>4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> <li>– présence d'un anticoagulant circulant</li> <li>– sérologie syphilitique faussement positive</li> <li>– anticorps anticardioline (IgA, IgG ou IgM) <u>à un titre moyen ou fort</u></li> <li>– anticorps anti-β<sub>2</sub>-glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM)</li> </ul> </li> <li>5. <u>Diminution du complément</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>C3 bas</u></li> <li>– <u>C4 bas</u></li> <li>– <u>CH50 bas</u></li> </ul> </li> <li>6. <u>Test de Coombs direct positif</u> (en l'absence d'anémie hémolytique)</li> </ol>

### Lupus systémique si :

-  Quatre critères (dont au moins un critère clinique + au moins un critère immunologique).
-  Ou glomérulonéphrite lupique + FAN (ou + Auto Anticorps Anti-ADN).

**Tableau VII: Éléments de surveillance biologique d'un lupus érythémateux systémique (Meyer, 2005).**

---

NFS, plaquettes

VS, fibrine, CRP

Protéinurie/24 h

HLM

Créatinine

FAN, anti-ADN natif

Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB (si grossesse)

Antiphospholipides, anticoagulant circulant

CH50, C3, C4, cryoglobulinémie

Cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides (dépistage facteurs de risque biologiques d'athérome)

Glycémie

---

NFS, numération-formule sanguine ; VS, vitesse de sédimentation ; CRP, protéine C réactive ; HLM, hématies-leucocytes-minutes ; FAN, facteur antinucléaire ; ADN, acide désoxyribonucléique ; HDL, *high density lipoprotein*.

**Tableau VIII : Traitements des différentes manifestations du LES.**

<b>Manifestations</b>	<b>Traitement</b>
Prise en charge commune	<ul style="list-style-type: none"><li>■ ALD 21</li><li>■ Protection solaire</li><li>■ Prévention du risque cardiovasculaire</li><li>■ Prévention du risque infectieux et vaccination</li><li>■ Éducation thérapeutique</li><li>■ Surveillance clinico-biologique (protéinurie)</li><li>■ APS (sauf contre-indication)</li><li>■ AAS dose antiagrégante (surtout en cas d'aPL)</li></ul>
Fièvre	APS + AAS/AINS + pred 0,5 mg/kg/j
Arthralgies	APS + antalgiques/AINS
Arthrites	APS + antalgiques/AINS + pred 1/3 mg/kg/j + MTX
Atteinte cutanée	APS (+ dermocorticoïdes) + tacrolimus topique + thalidomide (ou MTX)
Pleurésie, péricardite	APS + pred 1/2 mg/kg/j
Atteinte rénale proliférative	APS + pred 0,7 à 1 mg/kg/j + MMF ou CYC en traitement d'attaque, relais par MMF ou AZA
Atteinte du système nerveux central	APS + corticoïdes + immunosuppresseurs (bolus IV de cyclophosphamide)
Thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"><li>■ APS + pred 1 mg/kg/j (IgIV si sévère)</li><li>■ 2<sup>e</sup> ligne : rituximab, splénectomie</li><li>■ 3<sup>e</sup> ligne : immunosuppresseur</li></ul>
Anémie hémolytique auto-immune	<ul style="list-style-type: none"><li>■ APS + pred 1-2 mg/kg/j</li><li>■ 2<sup>e</sup> ligne : rituximab, splénectomie, immunosuppresseur</li></ul>
Thrombose liée au syndrome des antiphospholipides	Anticoagulation au long cours
Forme résistante	Essai thérapeutique

AAS = acide acétylsalicylique ; APS = antipaludéen de synthèse ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; pred = prednisone ; MTX = méthotrexate ; MMF = mycophénolate mofétil ; CYC = cyclophosphamide ; AZA = azathioprine.

## ANNEXE 2

---

### **Les cellules Hep-2 : (cellules de carcinome du pharynx humain) :**

Les cellules Hep-2, issues de la culture de cellules tumorales d'origine humaine (carcinome laryngé), ont pour avantage :

- ✚ De posséder des noyaux proéminents, rendant plus facile la détection et l'analyse des anticorps antinucléaires.
- ✚ De permettre, grâce à la présence de nombreuses cellules en cours de division, la mise en évidence des auto-anticorps dirigés contre des structures mitotiques.

### ***Crithidia Luciliae* :**

*Crithidia luciliae* est un protozoaire flagellé de la mouche qui possède une mitochondrie géante, le kinétoplaste, riche en ADN natif, circulaire. Des frottis de ce parasite peuvent être utilisés pour rechercher par immunofluorescence indirecte les Auto Ac anti-ADN natif marqueur du LES. Un résultat positif se traduit par une fluorescence nette du kinétoplaste qu'il faut savoir différencier d'une fluorescence nucléaire (plus centrale) ou du corps basal situé à la base du flagelle (Figure 21). C'est la technique la plus spécifique mais la moins sensible : selon les auteurs, cette sensibilité varie entre 25 et 60 %. Elle détecte les Ac anti-ADN de forte et faible avidité (Goetz, 2005).

### **Appareillage**

- **Pour IFI** : Microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss.
- **Pour ELISA** : Lecteur ELISA à microplaque de type MRXe, marque Dinex bioscience.
- Centrifugeuse Jouan de type BR3.11.
- Congélateur Jouan ( -20°C, -80°C).
- Bain marie, Micro pipettes (à volume fixe 100µl, 10µl, et à volume variable de 10µl à 100 l).
- Tube à essai.
- Porteur pour les micropipettes.
- Portoirs pour tube à essai
- Agitateur magnétique

- Epprouvettes en verre
- Bécher
- Cuve en verre pour lavage.
- Plaque Elisa a 96 puits(voire annexe 2)..
- Chronomètre

### **Réactifs : Kits utilisés**

**Pour IFI :** sur lames Hep-2 est sur lames de crithidia luciliae de marque EUROIMMUN.

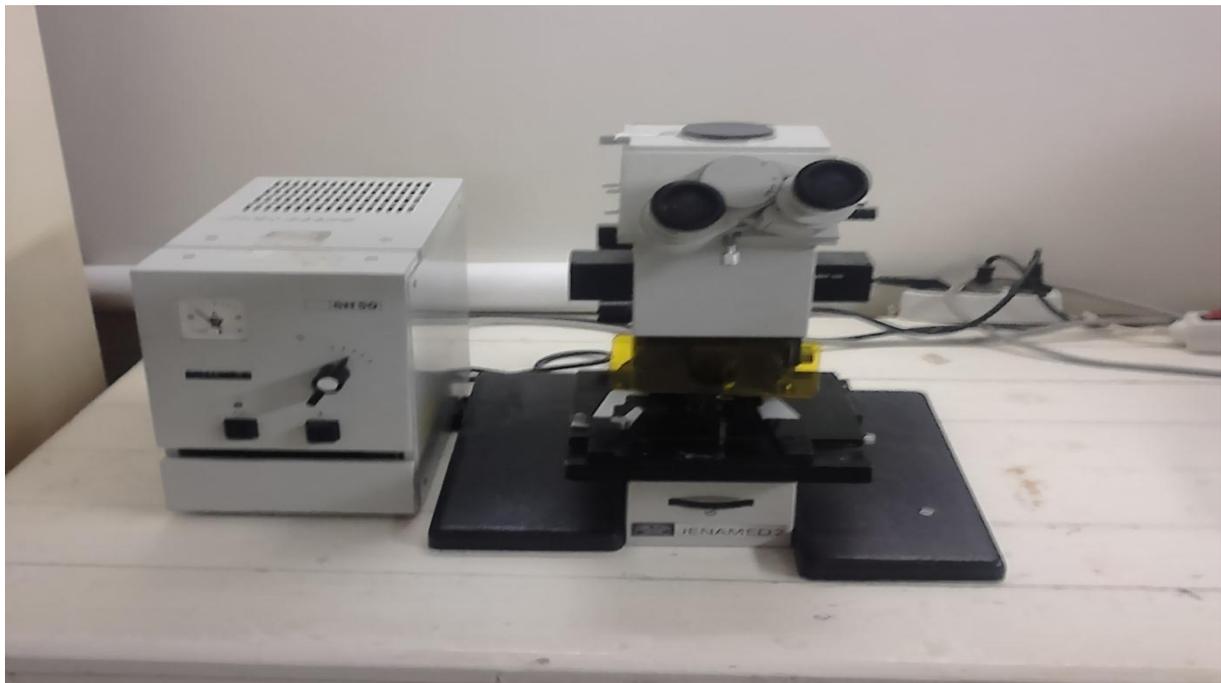
**Pour ELISA :** Kits EUROIMMUN pour les Auto Ac Anti-Nucléosomes et Anti-Antigènes solubles (ENA).

### **Consommables**

Eppendorfs, embouts, papier absorbant, étiquette, gants.

### **Dossiers des malades**

Composés d'une fiche de renseignements sur laquelle sont mentionnées des informations relatives à chaque malade, une fiche de résultats sur la détection et l'identification des Auto-Ac



**Microscope IFI type JENAMED 2**



**Technique ELISA**



**Plaque d'Elisa**



**Lame des cellules *Crithidia luciliae***

**Composition du Kit pour la technique d'IFI sur lames Hep-2 de marque EUROIMMUN**

**Utilisation:** Tous les composants sont prêts à l'emploi et ne requièrent ni aliquotage ni reconstitution (sauf pour le tampon PBS qui doit être dissous dans une eau désionisée ou distillée avant utilisation).

**Conservation:** Tous les composants doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après reconstitution, le tampon PBS doit être conservé dans des récipients à bouchon à vis, au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

**Stabilité:** Tous les composants sont stables pendant 12 mois à partir de la date de fabrication. Ne pas utiliser les composants au-delà de leur date de péremption.

**RÉACTIFS**

**Lames de substrat:**

Lames, contenant chacune 5 BIOCHIPs coatés avec un frottis de cellule Hep-2(10 lames).Lames de substrat ANA utilisant des cellules HEp-2 (avec figures mitotiques) dont la culture et la stabilisation sont directement effectuées sur les puits de test. Le concept unique de lame recouverte de téflon (Moat) évite toute contamination croisée entre les puits pendant le test. Le sachet de la lame contient un gaz inerte non toxique qui contribue à la stabilité des cellules. Si le sachet ne semble pas gonflé lorsque la lame est sortie du kit, il a sans doute été endommagé et la lame ne doit pas être utilisée.

**Contrôle positif homogène:**

Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif riche en anticorps spécifiques aux antigènes nucléaires ADN. On observe une coloration homogène du sérum sur le substrat de cellules Hep-2 d'Immuno Concepts, que l'on retrouve dans la région chromosomique des cellules mitotiques.

**Contrôle positif moucheté:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif riche en anticorps spécifiques aux antigènes nucléaires Sm et/ou RNP. Ce sérum présente l'une des fluorescences mouchetées les plus courantes observées sur le substrat de cellules HEp-2 d'Immuno Concepts. On note une fluorescence négative dans la région chromosomique des cellules mitotiques.

**Contrôle positif nucléolaire:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif riche en anticorps spécifiques aux antigènes nucléolaires. Ce sérum présente une fluorescence nucléolaire sur le substrat de cellules HEp-2 d'Immuno Concepts.

**Contrôle positif centromérique:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif riche en anticorps spécifiques aux centromères chromosomiques (kinétochore). Ce sérum présente une fluorescence mouchetée discrète sur le substrat de cellules HEp-2 d'Immuno Concepts, que l'on retrouve dans la région chromosomique des cellules mitotiques.

**Sérum de contrôle titrable:** Flacon prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif, qui doit être traité comme un échantillon patient pur (non dilué). Voir l'étiquette du flacon pour connaître le titre.

**Sérum de contrôle négatif:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain négatif. Bien que le sérum de contrôle négatif puisse présenter une faible fluorescence du cytoplasme et une fluorescence plus vive de la région non chromosomique de la cellule mitotique, on n'observe aucune fluorescence nucléaire.

**Réactif immunofluorescent:** (9,0 ml), 2075 (23 ml), 2009CS (9,0 ml), 2075CS (23 ml). Anti-IgG humaine conjuguée à de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC). Les kits de test complets comprennent des flacons compte-gouttes de précision prêts à l'emploi. Chaque flacon contient 9,0 ml de réactif, soit la quantité suffisante pour 10 lames.

**Composition non réactifs :**

**Poudre tampon PBS:** Solution saline en poudre tamponnée au phosphate (0,01 M, pH 7,4 ± 0,2).

Chaque sachet contient une quantité suffisante de poudre tampon pour préparer 1 litre de solution. (Chaque kit de test complet contient un sachet de poudre tampon pour cinq lames.)

**Préparation:** Dissoudre un sachet de poudre tampon dans 1 litre d'eau désionisée ou distillée, couvrir puis conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C pendant quatre semaines maximum ou jusqu'à ce que des signes de contamination ou de modifications visibles apparaissent.

**Milieu de montage semi-permanent:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 5,0 ml de milieu de montage à base de glycérol.

**Lamelles couvre-objet:** Chaque paquet contient dix lamelles couvre-objet en verre n°1 de 24 x 60 mm.

**Matériels supplémentaires :**

- Pipettes volumétriques permettant de prélever 20 à 25 µl
- Jarres Coplin ou cuves à coloration
- Pissette en plastique ou pipettes Pasteur
- Pipettes sérologiques
- Récipients d'un litre (pour tampon PBS)
- Eau désionisée ou distillée
- Tubes à essai pour préparer les dilutions de sérum
- Papier absorbant ou serviettes en papier
- Chambre d'incubation
- Gants jetables
- Chronomètre de laboratoire
- Microscope à fluorescence équipé d'un filtre d'excitation de 495 nm et d'un filtre d'émission de 515 nm

## **Composition du Kits pour IFI sur lames *Crithidia luciliae* de marque EUROIMMUN**

### **Composition du Kit:**

**Utilisation:** Tous les composants sont prêts à l'emploi et ne requièrent ni aliquotage ni reconstitution (sauf pour le tampon PBS qui doit être dissous dans une eau désionisée ou distillée avant utilisation).

**Conservation:** Tous les composants doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 10°C. Après reconstitution, le tampon PBS doit être conservé dans un récipient à bouchon à vis au réfrigérateur entre 2 et 10°C.

**Stabilité:** Tous les composants sont stables pendant 12 mois à partir de la date de fabrication. Ne pas utiliser les composants au-delà de leur date de péremption.

### **RÉACTIFS :**

**Lames de substrat:** lames, contenant chacune 5 BIOCHIPs coatés avec un frottis de *Crithidia luciliae*. Lames de substrat d'ADNn utilisant des *Crithidia luciliae* stabilisées directement sur les puits du test. Le concept unique de la lame recouverte de téflon (Moat) évite toute contamination croisée entre les puits pendant le test. Le sachet de la lame contient un gaz inerte non toxique qui contribue à la stabilité des cellules. Si le sachet ne semble pas gonflé lorsque la lame est sortie du kit, il a sans doute été endommagé et la lame ne doit pas être utilisée.

**Contrôle positif:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif riche en anticorps spécifiques aux antigènes ADNn. On observe une image fluorescente positive brillante sur le kinétoplaste du sérum sur le substrat *Crithidia luciliae* d'Immuno Concepts.

**Sérum de contrôle titrable:** Flacon prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain positif, qui doit être traité comme un échantillon patient pur (non dilué). Voir l'étiquette du flacon pour connaître le titre.

**Sérum de contrôle négatif:** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 1,0 ml de sérum de contrôle humain négatif. Le sérum de contrôle négatif ne présente pas de fluorescence spécifique du kinétoplaste sur le substrat *Crithidia luciliae* d'Immuno Concepts.

**Réactif immunofluorescent:** (9,0 ml), 3075 (23 ml). Globuline de chèvre anti-IgG humaine (chaînes lourdes et légères) conjuguée à de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC). Les kits de test complets comprennent des flacons compte-

gouttes de précision prêts à l'emploi. Chaque flacon contient 9,0 ml de réactif, soit la quantité suffisante pour 10 lames.

**Composants non réactifs :**

**Poudre tampon PBS:** Solution saline en poudre tamponnée au phosphate (0,01 M, pH 7,4 ± 0,2).

Chaque sachet contient une quantité suffisante de poudre tampon pour préparer 1 litre de solution. Chaque kit de test complet contient un sachet de poudre tampon pour cinq lames.

**Préparation:** Dissoudre un sachet de poudre tampon dans 1 litre d'eau désionisée ou distillée, couvrir puis conserver au réfrigérateur entre 2 et 10°C pendant quatre semaines maximum ou jusqu'à ce que des signes de contamination ou de modifications visibles apparaissent.

**Milieu de montage semi-permanent :** Flacon compte-gouttes prêt à l'emploi contenant 5,0 ml de milieu de montage à base de glycérol.

**Lamelles couvre-objet:** Chaque paquet contient 10 lamelles couvre-objet en verre n°1 de 24 x 60 mm.

Matériel supplémentaire:

- Pipettes volumétriques permettant de prélever 20 à 25 µl
- Jarres Coplin ou cuves à coloration
- Pissette en plastique ou pipettes Pasteur
- Pipettes sérologiques
- Eau désionisée ou distillée
- Tubes à essai pour préparer les dilutions de sérum
- Papier absorbant ou serviettes en papier
- Gants jetables
- Récipients à bouchon à vis d'un litre (pour tampon PBS)
- Chronomètre de laboratoire
- Microscope à fluorescence équipé d'un filtre d'excitation de 495 nm et d'un filtre d'émission de 515 nm .

**Substances interférentes:** Les sérums présentant un degré élevé d'hémolyse, d'ictère, de lipémie ou de prolifération microbienne doivent être écartés car ces anomalies peuvent engendrer des résultats aberrants. Les échantillons contenant des particules visibles doivent être clarifiés par centrifugation avant de procéder au test.

**Conservation:** Les sérums peuvent être conservés entre 2 et 10°C pendant une semaine maximum. Si le test est reporté, ils doivent être congelés à -20°C minimum. Le sérum ne doit pas être conservé dans un réfrigérateur ou un congélateur à dégivrage automatique.

**ATTENTION:** Les congélations et décongélations successives des échantillons de patient peuvent induire des résultats faussement positifs ou faussement négatifs.

### **Composition du kits utilisés pour ELISA de marque EUROIMMUN**

b/ Composition du Kit :

**Conservation:** Tous les composants doivent être conservés au réfrigérateur entre + 2 et + 8°C. Ne pas congeler.

**Stabilité:** Tous les composants sont stables pendant 12 mois à partir de la date de fabrication. Ne pas utiliser les composants au-delà de leur date de péremption.

#### **RÉACTIFS**

Barrettes de micropuits recouverts d'antigènes nucléaires solubles: microplaque contenant 12 barrettes de 8 puits recouvertes de solutions stabilisées d'antigènes nucléaires solubles

purifiés par affinité. Une barrette est utilisé par contrôle ou par patient. Conserver les barrettes non utilisées à l'intérieur de la pochette plastique en présence du sachet absorbeur d'humidité, fermer hermétiquement, puis réfrigérer pendant 45 jours maximum.

**Diluant pour échantillon:** Diluant tamponné propriétaire, utilisé pour diluer les échantillons de patient.

#### **Conjugué enzymatique :**

anti-IgG humaine (lapin) couplée à de la peroxydase de raifort (HRP). Le réactif est prêt à l'emploi.

**Solution de substrat:** (15 ml). Solution de substrat enzymatique spécifique à la HRP, contenant de la 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) stabilisés. Le réactif est prêt à l'emploi.

**Réactif d'arrêt:** acide sulfurique 0.5M, Le réactif est prêt à l'emploi.

**Contrôle positif ENA à paramètres multiples :** (IgG, humain), prêt à l'emploi

**Contrôle négatif ENA:** Sérum de contrôle négatif humain qui ne contient pas

d'anticorps anti-antigènes Sm, RNP, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70 ou Jo-1. prêt à l'emploi.

**Composants non réactifs :**

Support pour micro puits

**Solution tampon de lavage:**

**Tampon PBS:** Solution saline tamponnée au phosphate en poudre (0,01 M, pH 7,4 ± 0,2).

Chaque sachet contient une quantité suffisante de poudre tampon pour préparer un litre de tampon. Chaque système complet contient deux sachets de poudre tampon pour chaque plateau de 96 micropuits.

**Concentré tampon de lavage:** Solution Tween 20 à 5% à utiliser dans le tampon de lavage. Chaque système complet contient deux flacons de concentré tampon pour chaque plateau de 96 micropuits.

**Préparation:** Dissoudre un sachet de poudre tampon dans un litre d'eau désionisée ou distillée. Ajouter tout le contenu d'une bouteille de concentré tampon de lavage au PBS dissous. Bien mélanger et conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C pendant 4 semaines maximum ou jusqu'à ce que des signes de contamination ou de modifications visibles apparaissent. La solution tampon de lavage doit être à température ambiante (18-24°C) avant utilisation.

**Matériel supplémentaire :**

- Pipeteurs volumétriques de précision permettant de prélever 25 à 1 000 µl
- Pissette en plastique pour distribuer la solution tampon de lavage dans les micropuits ou système de lavage des micropuits automatisé ou semi-automatisé .
- Récipient d'un litre pour la solution tampon de lavage PBS
- Eau désionisée ou distillée
- Spectrophotomètre lecteur de microplaques capable de lire la densité optique à 450 nm
- Tubes à essai pour préparer les dilutions de sérum
- Papier absorbant ou serviettes en papier
- Pipeteur multicanaux capable de remplir 8 puits à la fois
- Gants jetables
- Chronomètre de laboratoire

## ANNEXE 3

**Tableau XXIII : les Nombres d'Association entre les auto-AC et signes cliniques chez 107 patients.**

Signe clinique	Anti-ADN	Anti-Nucléosome	Anti-Sm	Anti-Rnp	Anti-SSA	Anti-SSB
Arthgie	39	51	30	38	47	20
Arthrite	23	20	15	21	21	13
Vespertilion	9	9	10	11	10	3
Autres éruption cutanée	9	13	3	8	12	6
Livido	5	3	3	3	5	0
Purpura	1	2	2	2	0	0
Chute de cheveux	5	3	5	5	7	2
Céphalée	9	16	5	8	12	7
Photosensibilité	8	6	5	8	10	5
AVC	2	2	4	5	4	3
Thrombose	2	4	3	5	6	4
ABRT	7	10	2	6	6	2
Trouble psychiatrique	6	9	4	6	9	3
Raynaud	8	13	11	12	16	6
Trouble Neurale	5	7	2	2	4	1
Syndrome Néphrotique	42	10	3	6	6	1
Néphropathie lupique	13	13	4	4	10	1
Protéinurie	21	21	9	11	18	5
Oedème	7	7	2	6	5	3
HTA	9	15	12	15	14	6
Trouble digestive	6	8	3	3	4	2
Hépatite	2	3	3	3	4	0
Pneumonie	5	5	4	7	7	4
Pleurésie	8	6	2	2	6	1
IDM	3	3	0	0	3	2
Fièvre	12	9	10	10	12	6
Péricardite	8	6	3	3	7	2
Trouble cardiaque	3	3	1	2	3	1
OPHT	0	1	2	2	2	2

**Tableau XXIV: Corrélation ADN-néphropathie lupique par logiciel statistica**

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (RESU)			
Marked cells have counts > 10			
ADN	neph lup POS	neph lup NEG	Row Totals
POS	13	39	52
NEG	5	49	54
Totals	18	88	106

Statistics: ADN(2) x neph lup(2) (RESUL)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	4,655841	df=1	p=,03095
M-L Chi-square	4,784061	df=1	p=,02872

**Tableau XXVI: Association auto anticorps/formes cliniques chez nos 107 patients.**

Manifestation clinique	Anti-ADN	Anti-Nucléosome	Anti-Sm	Anti-Rnp	Anti-SSA	Anti-SSB
Ostéoarticulaire	44	54	32	41	50	23
Cutanée	21	26	15	21	23	8
Neuropsychiatrique	18	25	12	16	22	11
Cardiovasculaire	17	22	16	19	27	11
Obstétricales	7	10	2	6	6	2
Rénale	26	27	10	14	21	7
Digestif	8	11	6	6	8	2
Pulmonaire	13	10	6	8	13	5
Oculaire	0	1	2	2	2	2

**Tableau XXVII: Corrélation ADN-atteinte rénale par logiciel statistica**

2-Way Summary Table: Observed Frequencies (RES)			
Marked cells have counts > 10			
ADN	rénale POS	rénale NEG	Row Totals
POS	26	26	52
NEG	13	41	54
Totals	39	67	106

Statistics: ADN(2) x rénale(2) (RESULT)			
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	7,65653	df=1	p=,0056
M-L Chi-square	7,76647	df=1	p=,0053

Université Saad Dahleb de Bida  
Faculté de médecine  
Département de médecine  
Hôpital Hassiba Benbouali  
Laboratoire: Unité d'Immunologie

Fiche technique (LED)

Blida le :

Dr Bouchedoub Y

Nom: Prénom: Date de naissance:  
CHU: Service: Médecin traitant:  
Origine: Adresse: N de Tél:

ANTECEDENTS :

Personnels :

1. Maladie auto immune Oui :  non :   
a. Si oui laquelle :   
b. LED :   
c. PR :   
d. Syndrome de sharp :   
e. Syndrome sec :   
f. Thyroidite auto immune :   
g. Hépatite auto immune :   
h. Autres  Préciser :

- Allaitement : Au sein :  artificielle :  mixte :   
- Grossesses : Oui :  non :   
Si oui  
-Grossesse menée à terme :  nombre :  
-Césarienne :  nombre :  
-Mort in utéro:  nombre :  
- ABRT : oui :  nombre : non :   
- Accouchement prématuré :oui  nombre : non ;

Familiaux :

- Maladie auto immune Oui :  non :   
Si oui laquelle :  
LED :   
PR :   
Syndrome de sharp :   
Syndrome sec :   
Thyroidite auto immune :   
Hépatite auto immune :   
Autres :  Préciser :

**Conditions socioéconomiques :**

Profession :

Habitat : Citadin  Rural  Semi-rural

**Histoire de la maladie :**

Date de début :

Date du diagnostic :

Le(s) signes révélateurs :

**Signes cliniques :**

Fievre                      oui                       non

Signes cutanés :                      oui                       non

   livido                     

   vespertino                     

   autres                                            préciser ;

Signes articulaires                      oui                       non

   monoarthrite                     

   polyarthrite                     

   Autres                                            préciser ;

Signes rénaux :                      oui                       non

   Insuffisance rénale                     

   oedèmes des membres

   Autres                                            préciser ;

Signes neuropsychitriques : oui                       non

   céphalées                     

   AVC                     

   Autres                                            préciser ;

Autres signes :                                            préciser ;

Tableau réaliser au moment du diagnostique

- Cutaneo-muqueux
- Ostéoarticulaire
- Rénale
- Neuropsychiatrique
- Cardiovasculaire
- Sapl
- Autres

préciser :

**Index de SLEDAI :**

**EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

**Tubes de prélèvement :**

Tubes EDTA : 02 (soit tubes EDTA 03 sans tube ACD)

Tubes sec :02

Tube ACD :01

Tube citraté :01

**Examens demandés:**

**Bilan non immunologique**

VS : 1<sup>ère</sup> heure :

CRP : préciser le taux :

**Formule FNS**

GB	GR	HB	CCMH	VGM	TCMH	PLAQUETTE	LYMP	NEUTROPH

**Protéinurie des 24/h :**

Urée : créatinine :

**Chimie des urines :**

**Biopsie rénale**

## Bilan immunologique

FR : Taux :  
Anti CCP : Taux :

Anti C1Q : Taux :  
CH50 : Taux :

### Profil protéique

Alb	Trsf	Haptog	Oroso	C3	C4	IgM	IgA	IgG

- AAN (FAN): par IFI sur cellules Hep2 : Aspect et titre:

Homogène :   
Moucheté :   
Homogène périphérique :   
Nucléolaire :   
Centromère :

Antigènes solubles : par ELISA

Sm:  SSA:  SSB:  RNP:

CL70:  JO1:

Anti Ribosomes : par ELISA :  Taux :

Anticorps anti DNA: par IFI sur Crithidia luciliae.

APL : par ELISA

B2GP1 : IgG:  IgM  ANTI CARDIOLIPINES : IgG :  IgM :

ANCA : par ELISA

MPO :  PR3 :

- TYPAGE HLA : par Biologie Moléculaire

HLA I : HLA A : HLA B : HLA C :  
HLA II : HLA DR : HLA DQ :

## Récapitulatif des résultats des 107 patients

No.	Age	Int-Age	Sexe	Service	AAN	TITRE AAN	ADN	Nucleosom	SM	RNP	SSA	SSB	Scl70	JO1	arthgie	arthrite	ves	autres eru
1	10	1	F	Ped	H	160	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
2	14	2	F	rhumato	N		NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
3	18	2	F	Cardio	M	640	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
4	18	2	F	Hemato	H	320	POS		NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
5	18	2	F	MI	M	1280	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
6	19	2	F	rhumato	M	640	POS		POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
7	19	2	H	rhumato	H	320	POS		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
8	20	2	F	EPH	H	1280	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG
9	20	2	F	EXT	H	1280	POS		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
10	20	2	F	rhumato	H	320	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
11	20	2	F	rhumato	H	1280	POS		POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
12	21	3	F	MI	H	640	POS		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
13	21	3	F	nephro	H	80	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
14	22	3	F	Hemato	M	1280	NEG		POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG
15	22	3	F	rhumato	M	640	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS
16	22	3	F	rhumato	M	1280	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
17	23	3	F	chirurgie gle	H	80	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
18	23	3	F	MI	M	640	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
19	23	3	F	nephro	H	160	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
20	23	3	F	Neuro	H	80	NEG		NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
21	24	3	F	chirurgie gle	H	80	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
22	25	3	F	rhumato	H	160	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
23	25	3	F	rhumato	H	1280	POS		NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
24	25	3	F	rhumato	H	80	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS
25	26	3	F	MI	H	640	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
26	26	3	F	MI	H	80	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
27	26	3	F	rhumato	H	640	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
28	26	3	F	rhumato	H	640	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
29	27	3	F	EXT	M	640	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
30	27	3	F	rhumato	H	640	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
31	28	3	F	MI	M	320	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
32	28	3	F	Ortopédie	M	1280	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
33	29	3	F	MI	M	160	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
34	29	3	F	rhumato	H	80	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
35	30	3	F	rhumato	H	1280	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
36	30	3	F	rhumato	H	1280	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
37	30	3	H	MI	M	1280	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
38	31	4	F	EXT	H	640	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS
39	32	4	F	rhumato	M	640	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
40	32	4	F	rhumato	M	320	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
41	32	4	H	rhumato	H	640	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
42	33	4	F	MI	H	160	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG

No.	Age	Int-Ag	Sexe	Service	AAN	TITRE AAN	ADN	Nucleosom	SM	RNP	SSA	SSB	ScI70	JO1	arthgie	arthrite	ves	autres eru
43	33	4	F	MI	H	160	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
44	33	4	F	rhumato	H	160	POS		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
45	34	4	F	EXT	H	160	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
46	34	4	F	Hemato	H	640	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
47	34	4	F	Rhumato	M	160	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
48	34	4	F	rhumato	M	1280	POS		POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
49	36	4	F	MI	H	640	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG
50	36	4	F	rhumato	M	320	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
51	37	4	F	rhumato	H	1280	NEG		NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS
52	37	4	F		H	160	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
53	38	4	F	MI	M	320	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
54	39	4	F	rhumato	H	1280	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
55	39	4	F	rhumato	M	640	POS		POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG
56	40	4	F	MI	M	320	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
57	40	4	F	MI	H		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
58	40	4	F	MI	M	640	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS
59	40	4	F	rhumato	M	320	NEG		POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
60	41	5	F	EXT	H	80	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
61	41	5	F	MI	H	640	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG
62	41	5	F	rhumato	H	320	POS		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
63	43	5	F	MI	H	640	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
64	43	5	F	MI	M	320	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
65	43	5	F	MI	H	80	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
66	43	5	F	rhumato	M	1280	NEG		POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
67	45	5	F	EXT	M	1280	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
68	45	5	F	EXT	M	1280	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
69	45	5	F	rhumato	H	320	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
70	45	5	F	rhumato	M	1280	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
71	45	5	F	rhumato	M	80	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
72	46	5	F	EXT	M	640	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
73	46	5	F	MI	H	160	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG
74	46	5	F	rhumato	H	1280	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS
75	46	5	F	rhumato	M	160	NEG		POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
76	47	5	F	EXT	M	320	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
77	48	5	F	MI	M	320	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
78	48	5	F	MI	M	160	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
79	48	5	F	rhumato	H	320	NEG		NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
80	48	5	F	rhumato	M	640	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
81	49	5	F	EXT	M	160	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
82	49	5	F	EXT	M	160	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
83	49	5	F	MI	H	320	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
84	49	5	F	MI	H		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
85	49	5	F	PNEUMO	H	80	NEG		NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG

No.	Age	Int-Age	Sexe	Service	AAN	TITRE AAN	ADN	Nucleosom	SM	RNP	SSA	SSB	Sc170	JO1	arthgie	arthrite	ves	autres eru
86	50	5	F	EPH	H	160	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
87	50	5	F	EXT	M	1280	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
88	50	5	F	EXT	M	160	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
89	50	5	F	neuro	H	640	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
90	50	5	F	rhumato	M	160	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
91	51	6	F	Hemato	M	160	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
92	53	6	F	rhumato	M	160	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
93	54	6	F	MI	H	320	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
94	54	6	F	rhumato	H	640	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
95	54	6	F	rhumato	M	320	NEG		POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
96	56	6	F	EXT	H	1280	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
97	58	6	F	Ext	H	640	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG
98	64	7	F	rhumato	M	160	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS
99	65	7	F	rhumato	M	160	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
100	69	7	F		H	320	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
101	72	8	F	EXT	M	160	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
102	73	8	F	EXT	M	1280	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
103	75	8	F	EXT	M	1280	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
104			F	PNEUMO	H	640	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
105			H	rhumato	M	640	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG
106	47	5	F	EXT	H	320	NEG		NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS		
107	51	6	F	EXT	M	160	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG				



No.	livido	purpura	chute chev	ceph	photosens	avc	thrombos	ABRT	trbl psych	raynaud	TRBL NEUR	synNEPHR	neph lup	Protéinurie	oedeme	hta	tr digestive	hépat
43	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
44	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG
45	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
46	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
47	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG
48	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
49	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
50	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG
51	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
52	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
53	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG
54	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG
55	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
56	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
57	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
58	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
59	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
60	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
61	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG
62	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
63	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG
64	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
65	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
66	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
67	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
68	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
69	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS
70	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
71	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
72	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
73	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
74	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG		POS	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG
75	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
76	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
77	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
78	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	POS
79	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
80	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
81	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
82	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
83	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
84	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
85	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG

No.	livido	purpura	chute chev	ceph	photosens	avc	thrombos	ABRT	trbl psych	raynaud	TRBL NEUR	synNEPHR	neph lup	Protéinurie	oedeme	hta	tr digestive	hépat
86	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
87	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG	POS
88	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
89	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
90	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
91	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
92	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
93	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
94	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
95	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
96	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
97	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG
98	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
99	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG
100	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
101	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
102	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
103	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
104	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG
105	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
106																		
107													POS					

No.	pneumo	pleurésie	idm	fièvre	péricardite	trbl card	OPHT	ostéoarticu	cutanee	neuropsych	cardiovasc	obsteritica	rénale	digestif	pulmonair	oculaire
1	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
2	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
3	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
4	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
5	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
6	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		NEG	NEG	POS	NEG
7	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	POS	POS	NEG
8	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG
9	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
10	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
11	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
12	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS		POS	NEG	POS	NEG
13	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
14	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
15	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		POS	POS	POS	NEG
16	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
17	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
18	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
19	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
20	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
21	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
22	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		POS	NEG	POS	NEG
23	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		NEG	NEG	POS	NEG
24	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
25	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS		POS	NEG	NEG	NEG
26	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
27	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
28	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
29	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG
30	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		POS	NEG	NEG	NEG
31	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		NEG	NEG	POS	NEG
32	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	POS
33	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG		POS	POS	NEG	NEG
34	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
35	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
36	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
37	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
38	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
39	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
40	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		NEG	NEG	POS	NEG
41	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
42	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG

No.	pneumo	pleurésie	idm	fièvre	péricardite	trbl card	OPHT	ostéoarticu	cutanee	neuropsych	cardiovasc	obsteritica	rénale	digestif	pulmonair	oculaire
43	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
44	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG
45	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
46	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
47	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG		POS	POS	NEG	NEG
48	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
49	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
50	POS	POS	NEG	NEG	pos	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG
51	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG
52	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
53	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
54	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
55	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
56	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
57	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
58	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
59	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		NEG	POS	NEG	NEG
60	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
61	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
62	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
63	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
64	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
65	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
66	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
67	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
68	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
69	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG
70	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
71	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
72	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG
73	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
74	NEG	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS		POS	POS	POS	NEG
75	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS
76	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
77	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS		POS	NEG	POS	NEG
78	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	POS	NEG	NEG
79	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS		NEG	NEG	POS	NEG
80	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
81	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
82	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
83	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS		POS	NEG	NEG	NEG
84	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
85	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG

No.	pneumo	pleurésie	idm	fièvre	péricardite	trbl card	OPHT	ostéoarticu	cutanée	neuropsych	cardiovasc	obstetrica	rénale	digestif	pulmonair	oculaire
86	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG
87	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		POS	POS	NEG	NEG
88	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
89	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
90	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG
91	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
92	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS		NEG	NEG	NEG	NEG
93	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	NEG	NEG		POS	NEG	NEG	NEG
94	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
95	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG
96	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
97	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG
98	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
99	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG
100	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
101	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
102	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
103	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
104	NEG	POS	NEG	POS	POS	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS		NEG	NEG	POS	NEG
105	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG		NEG	NEG	NEG	NEG
106								POS								
107													POS			