

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA- 1**



**FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**CONNECTIVITES ET ATTEINTE RËNALE**

**Thèse de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Septembre 2018**

**Présentée par :**

- BENHALIMA NAILA
- SAADI ILHEM CHERIFA

**Devant le jury :**

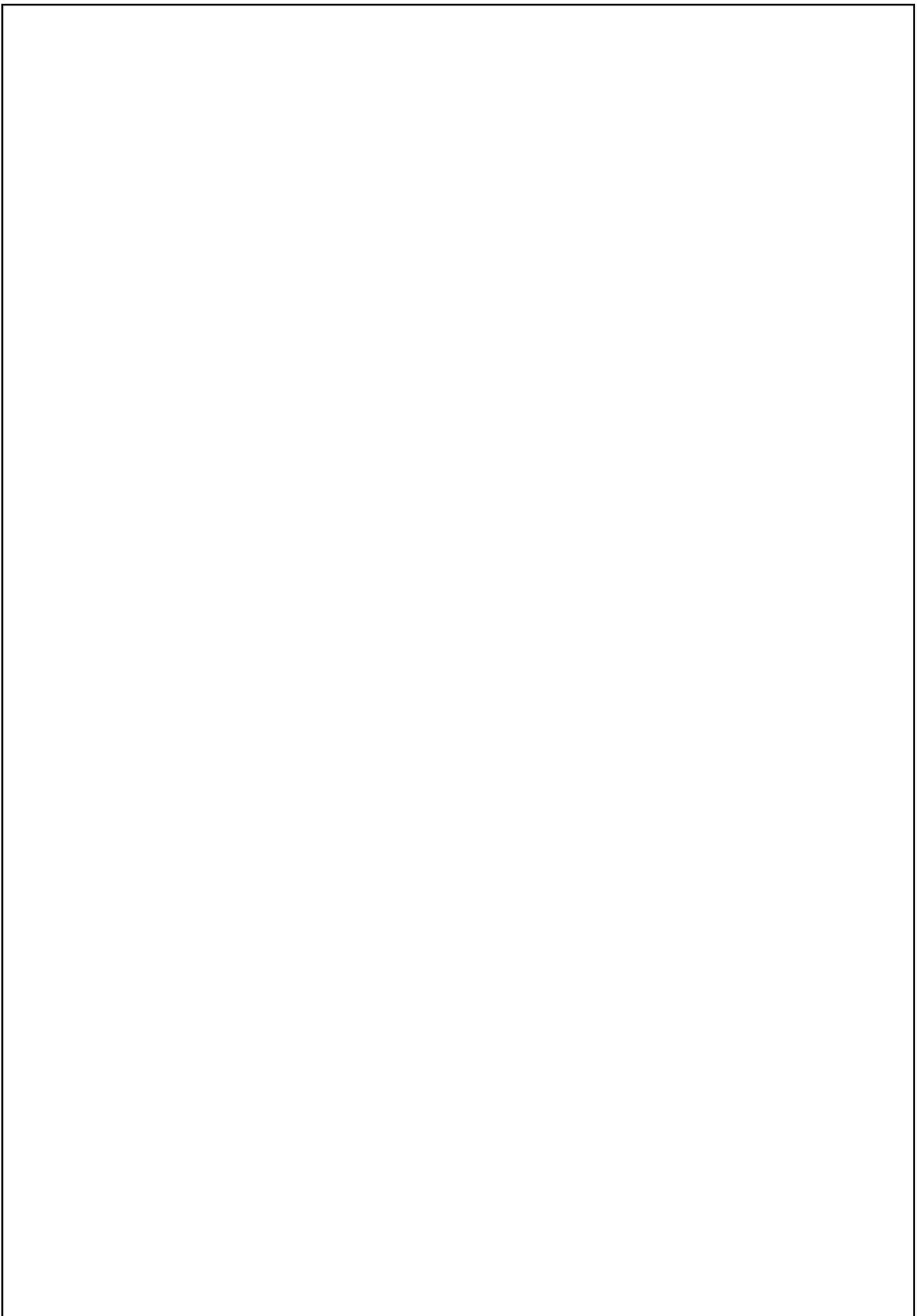
**-Président : Pr.Y.BOUCHEDOUB** Professeur en immunologie CHU Blida.

**-Examineurs :**

**Dr.N.RACHDI** Assistante en immunologie CHU Blida.

**Dr.N.BENREBHA** Assistante en immunologie CHU Blida.

**-Promotrice : Dr.R.BABA SACI** Maitre assistante en immunologie CHU Blida.



## REMERCIEMENTS

Remerciements :

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

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr. Ryma BABASACI, pour son précieux conseil, sa disponibilité et son aide durant toute la période du travail.

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

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

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr.N.RACHEDI et Dr.N.BENREBHA pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre mémoire en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents, TAAZOUNT Fatma et SAADI El Hadi

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

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

A ma chère Sœur Ouiam, mes frères Abd ElMadjid et Abdessalem, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Merci pour tout ...

A ma très chère copine Maroua .tu as toujours été présente pour les bons conseils, ton aide et ton soutien m'ont été d'un grand secours au long de ce travail, Merci beaucoup.

A ma binome et ma meilleure amie Naila avec qui j'ai passé de très bons moments  
Merci pour ton aide et ta compréhension.

Ilhem

Dédicaces,

### **A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : ELLANI.F**

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

### **A MON TRÈS CHER PÈRE : BENHALIMA.H**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

### **A MES CHERS ET ADORABLE FRERES ET SCEURS**

Nadia, Linda, les prunelles de mes yeux, Fadila, la douce, au cœur si grand, Merouane, Mohamed que je les aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

### **À MON CHER NEVEU KAMIL ET MA FUTURE NIECE**

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

### **À MES AMIES DE TOUJOURS : ILHAM, MAROUA,**

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

**NAILA.....**

<b>I. Introduction</b> .....	1
<b>II. Partie théorique</b>	
II.1. La polyarthrite rhumatoïde PR .....	2
II.1.1 Définition .....	2
II.1.2 Epidémiologie .....	2
II.1.3 Physiopathologie .....	3
II.1.4 Manifestations cliniques.....	5
II.1.5 Evolution.....	8
II.1.6 Diagnostic.....	9
II.1.7 L'atteinte rénale au cours de la PR .....	12
II.1.8 traitement .....	12
II.2 Syndrome sec (SC) .....	13
II.2.1 Définition .....	13
II.2.2 Epidémiologie.....	13
II.2.3 Physiopathologie.....	13
II.2.4 les manifestations.....	15
II.2.5 Diagnostic.....	18
II.2.6 l'atteinte rénale au cours de syndrome de Gougerot Sjogren .....	22
II.2.7 Traitement du syndrome sec.....	22
II.3 Lupus érythémateux systémique .....	23
II.3.1 Définition.....	23
II.3.2 Epidémiologie .....	23
II.3.3 Physiopathologie .....	24
II.3.4 Manifestations cliniques.....	26
II.3.5 Diagnostic de lupus érythémateux systémique .....	33
II.3.6 Atteinte rénale au cours de lupus érythémateux systémique.....	36
II.3.7 Traitement .....	38

II.4 La sclérodermie systémique .....	39
II.4.1 Définition .....	39
II.4.2 Épidémiologie .....	39
II.4.3 Physiopathologie .....	40
II.4.4 Manifestations cliniques.....	42
II.4.5 Diagnostic de la sclérodermie systémique .....	45
II.4.6 L'atteinte rénale au cours de la sclérodermie systémique .....	48
II.4.7 Traitement de la Sclérodermie Systémique .....	51
II.5 Connectivites Mixtes (Syndrome de Sharp) .....	52
II.5.1 Définition .....	52
II.5.2 Epidémiologie .....	52
II.5.3 Physiopathologie .....	53
II.5.4 Manifestations cliniques .....	55
II.5.5 Diagnostique du connectivites mixtes .....	56
II.5.6 Atteinte rénale au cours de syndrome de Sharp.....	59
II.5.7 Traitement.....	59
II.6 Les vascularites.....	60
II.6.1 Définition des vascularites .....	60
II.6.2 Classification des vascularites .....	60
II.6.3 physiopathologie des vascularites .....	62
II.6.4 Manifestations cliniques .....	63
II.6.6 Diagnostic .....	64
II.6.7 L'atteinte rénale au cours des vascularites .....	66
II.6.8 Traitement .....	67
<b>III. Partie pratique</b>	
III.1 Matériels et méthodes .....	69
III.1.1 Matériels .....	69

III.1.1.1 Matériels biologiques .....	69
III.1.1.1.1 Populations étudiées .....	69
III.1.1.1.2 Critères d'inclusion .....	69
III.1.1.1.3 Critères de non inclusion .....	69
III.1.1.1.4 Recueil des données .....	69
III.1.1.2 Matériels non biologiques .....	69
III.1.1.2.1 Fiche de renseignement .....	69
III.1.1.2.2 Tubes de prélèvement .....	69
III.1.1.2.3 Appareillage .....	69
III.1.1.2.4 Réactifs .....	70
III.1.1.2.5 Consommables .....	70
III.1.2 Méthodes .....	70
III.1.2.1 Immunofluorescence indirecte IFI .....	70
III.1.2.1.1 Principe .....	70
III.1.2.1.2 Résultats et interprétations .....	71
III.1.2.1.3 Applications .....	72
III.1.2.1.4 Avantages et inconvénients .....	72
III.1.2.1.5 Mode opératoire .....	72
III.1.2.2 Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) .....	72
III.1.2.2.1 Principe .....	72
III.1.2.2.2 Résultats et interprétations .....	73
III.1.2.2.3 Application .....	74
III.1.2.2.4 Avantages et Inconvénients.....	74
III.1.2.2.5 Mode opératoire .....	74
III.1.2.3 Technique d'immunomarquage (immuno-blot) .....	74
III.1.2.3.1 Principe .....	74
III.1.2.3.2 Résultats et interprétation .....	75

III.1.2.3.3 Application .....	75
III.1.2.3.4 Avantages et inconvénients .....	75
III.1.2.4 Test d'agglutination .....	75
III.1.2.4.1 Réaction d'agglutination au LATEX .....	75
III.1.2.4.1.1 Principe .....	75
III.1.2.4.1.2 Interprétation .....	76
III.1.2.4.1.3 Mode opératoire .....	76
III.1.2.4.2 Réaction de Waaler Rose .....	76
III.1.2.4.2.1 Principe .....	76
III.1.2.4.2.2 Interprétation .....	77
III.1.2.4.2.3 Mode opératoire .....	77
III.1.2.5 Urée-créatinine sanguine .....	77
III.2 Résultats et discussion.....	78
III.2.1 Répartition des patients selon le sexe .....	78
III.2.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	78
III.2.3 Répartition des patients selon la présence des AAN et leurs aspects.....	80
III.2.4 Répartition des patients selon le type de la maladie.....	81
III.2.5 Répartition des patients selon le type d'auto anticorps.....	82
III.2.6 Répartition des patients selon le taux d'urée-créatinine sanguine .....	91
III.2.7 Répartition des patients selon les auto-anticorps anti-histone et anti-ribosome .....	91
III.2.8 Corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q .....	92
III.2.9 Corrélation entre l'urée-créatinine et l'AAC anti-CIC .....	95
<b>Conclusions.....</b>	<b>101</b>



<b>Figure 1</b> : rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires.....	4
<b>Figure 2</b> : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR.....	4
<b>Figure 3</b> : déformation en « coup de vent ».....	5
<b>Figure 4</b> : Mécanismes des déformations des doigts.....	6
<b>Figure 5</b> : atteinte du « pouce en Z ».....	7
<b>Figure 6</b> : atteinte dite du « pouce adductus ».....	7
<b>Schéma 1</b> : démarche diagnostic d'une PR.....	10
<b>Figure 7</b> : physiopathologie de syndrome de Gougerot Sjögen.....	14
<b>Figure 8</b> : parotide au cours de syndrome de Gougerot Sjögren.....	15
<b>Figure 9</b> : Xérostomie.....	16
<b>Figure 10</b> : mono névrite au cours d'un SGs.....	17
<b>Figure 11</b> : vascularite cutanée au cours d'un sGs.....	17
<b>Figure 12</b> : Test de Schirmer.....	20
<b>Figure 13</b> : Examen au vert de Lissamine .....	20
<b>Figure 14</b> : Erythème malaire en ailes de papillon.....	23
<b>Figure 15</b> : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus .....	25
<b>Figure 16</b> : Lupus érythémateux aigu du visage (A, B) : vespertilion correspondant à une éruption érythémateuse en aile de papillon (c) .....	27
<b>Figure 17</b> : Lupus bulleux : lésions bulleuses tendues sur zone photoexposée .....	27
<b>Figure 18</b> : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales.....	29
<b>Figure 19</b> : Physiopathologie du SAPL .....	30
<b>Figure 20</b> : la structure de nucléosome.....	37
<b>Figure 21</b> : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique .....	37
<b>Figure 22</b> : visage de patients sclérodermies .....	39
<b>Figure 23</b> : La physiopathologie de la sclérodermie .....	42
<b>Figure 24</b> : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodermie généralisée).....	43
<b>Figure 25</b> : Manifestations cliniques de la sclérodermie .....	43

<b>Figure 26</b> : Atteinte orale .....	44
<b>Figure 27</b> : Atteinte des mains.....	52
<b>Figure 28</b> : Physiopathologie de Syndrome de Sharp .....	54
<b>Figure 29</b> : Image capillaroscopique montrant une raréfaction capillaire et un aspect d'anses en buissons .....	55
<b>Figure 30</b> : Aspect de doigts boudinés ou puffy fingers au cours de la connectivite mixte....	56
<b>Figure 31</b> : principe Immunofluorescence indirecte IFI .....	70
<b>Figure 32</b> : Principe Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) .....	73
<b>Figure 33</b> : principe de la réaction d'agglutination au LATEX .....	77
<b>Figure 34</b> : principe de la réaction de Waaler Rose .....	78
<b>Figure 35</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	80
<b>Figure 36</b> : Répartition des patients selon l'âge .....	81
<b>Figure 37</b> : Répartition des patients selon la présence des AAN .....	82
<b>Figure 38</b> : Répartition des patients selon l'aspect des AAN .....	82
<b>Figure 39</b> : Répartition des patients selon le type de la maladie.....	83
<b>Figure 40</b> : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps .....	84
<b>Figure 41</b> : Répartition des patients atteints de PR selon le sexe .....	85
<b>Figure 42</b> : les auto-anticorps spécifique au cours d'une PR .....	85
<b>Figure 43</b> : Répartition des patients atteints de SS selon le sexe.....	86
<b>Figure 44</b> : les auto-anticorps spécifiques de SS .....	86
<b>Figure 45</b> : Répartition des patients lupiques selon le sexe .....	87
<b>Figure 46</b> : les auto-anticorps spécifique du Lupus .....	87
<b>Figure 47</b> : Répartition des patients atteints de ScS selon le sexe .....	88
<b>Figure 48</b> : Répartition des patients atteints de syndrome de Sharp selon le sexe .....	89
<b>Figure 49</b> : les auto-anticorps au cours des vascularites .....	90
<b>Figure 50</b> : Répartition des patients selon la présence d'AC anti-C1q et anti-CIC .....	94
<b>Figure 51</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-C1q Au cours de la PR .....	94

<b>Figure 52</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-C1q Au cours de SS .....	95
<b>Figure 53</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-C1q Au cours de LES .....	95
<b>Figure 54</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-C1q Au cours de ScS .....	96
<b>Figure 55</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-C1q Au cours de Sharp .....	96
<b>Figure 56</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-CIC au cours de la PR .....	97
<b>Figure 57</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-CIC Au cours de SS.....	97
<b>Figure 58</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-CIC Au cours de LES .....	98
<b>Figure 59</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-CIC Au cours de la ScS .....	98
<b>Figure 60</b> : corrélation entre l'urée -créatinine et l'Ac anti-CIC Au cours de Sharp .....	99
<b>Figure 61</b> : corrélation entre l'AC anti-C1q et l'anti-CIC au cours de lupus .....	99

<b>Tableau 1</b> : Facteurs de mauvais pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	9
<b>Tableau 2</b> : Critères proposés par l'ACR /EULAR 2010.....	9
<b>Tableau 3</b> : Diagnostic immunologique de la PR.....	11
<b>Tableau 4</b> : Circonstances de découverte du SGS (en dehors du syndrome sec oculobuccal).....	18
<b>Tableau 5</b> : Critères diagnostiques de l'AECG pour le Syndrome sec.....	19
<b>Tableau 6</b> : Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères AECG .....	20
<b>Tableau 7</b> : Les critères diagnostiques proposés par les experts du groupe SICCA .....	20
<b>Tableau 8</b> : Score de Chisholm.....	21
<b>Tableau 9</b> : Les critères d'exclusion proposés par le groupe SICCA .....	22
<b>Tableau 10</b> : Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) (critères de Sidney 2006) : au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic .....	31
<b>Tableau 11</b> : Les autos anti-corps au cours du SAPL .....	32
<b>Tableau 12</b> : Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) présents, confirmés au moins deux fois, à 12 semaines ou plus d'intervalle .....	32
<b>Tableau 13</b> : Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides .....	33
<b>Tableau 14</b> : Critères de classification pour le lupus érythémateux disséminé .....	34
<b>Tableau 15</b> : Les auto-anticorps au cours du LES .....	35
<b>Tableau 16</b> : Classification des glomérulopathies lupiques ISN/PRS 2003 .....	38
<b>Tableau 17</b> : critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique .....	46
<b>Tableau 18</b> : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodémie systémique .....	47
<b>Tableau 19</b> : Examens utilisés pour le diagnostic du ScS .....	48
<b>Tableau 20</b> : Facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique .....	49
<b>Tableau 21</b> : Critères de diagnostic de la crise rénale sclérodermique .....	50

<b>Tableau 22</b> : Prévalence des connectivites en Rhumatologie au Gabon entre janvier 2010 et décembre 2015, [5] .....	53
<b>Tableau23</b> : Critères de classification de la CM adapté et traduit de .....	57
<b>Tableau 24</b> : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, 1993..	61
<b>Tableau 25</b> : Epidémiologie des vascularites .....	62
<b>Tableau 26</b> : Diagnostic immunologique des vascularites .....	65
<b>Tableau 27</b> : Définition du syndrome de Churg et Strauss, Conférence de Consensus de Chapel Hill (1994) .....	65
<b>Tableau28</b> : Critères de classification de l'ACR ( 1990) des vascularites.....	65
<b>Tableau 29</b> : diagnostic différentiel .....	66
<b>Tableau 30</b> : Avantages et inconvénients de l'immunofluorescence indirecte IFI .....	72
<b>Tableau 31</b> : Application de ELISA .....	74
<b>Tableau 32</b> : Avantages et inconvénients de l'ELISA .....	74
<b>Tableau 33</b> : Avantages et inconvénients de l'immunodots .....	75
<b>Tableau 34</b> : la moyenne d'âge au cours des connectivites .....	79
<b>Tableau35</b> : Répartition des patients selon le type de la maladie.....	81
<b>Tableau 36</b> : Les auto-anticorps au cours du Syndrome sec .....	84
<b>Tableau 37</b> : Les auto-anticorps au cours de Lupus .....	85
<b>Tableau 38</b> : Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie .....	86
<b>Tableau 39</b> : les auto-anticorps au cours de Syndrome de Sharp .....	87
<b>Tableau 40</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	88
<b>Tableau 41</b> : Les auto-anticorps au cours des vascularites .....	89
<b>Tableau 42</b> : sexe ratio au cours des connectivites .....	90
<b>Tableau 43</b> : fréquence des AAC au cours des connectivites .....	90
<b>Tableau 44</b> : répartition des patients selon le taux d'urée- créatinine sanguines .....	91
<b>Tableau 45</b> : Répartition des patients selon la présence des auto-anticorps .....	91

**Tableau 46** : corrélation d'urée-créatinine et l'AC anti-C1q et anti-CIC au cours des connectivites .....97

**Liste des abréviations :**

**AAC :** Auto-anticorps

**AAN:** Anticorps anti-nucléaire

**Ac:** Anticorps

**ACPA:** Anti-citrullinated protein antibodies

**ACL:** Anticorps anti-cardiolipines.

**ACR:** American College of Rheumatology

**AND:** Acide Désoxyribonucléique

**ADNdb :** Acide Désoxyribonucléique double brin

**ADNsb :** Acide Désoxyribonucléique simple brin

**AECG:** American European Consensus Group

**Ag:** Antigène

**AIRE:** AutoImmune Regulator

**APECED:** Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy

**APL:** Anticorps antiphospholipides

**ARN:** Acide ribonucléique

**BAFF:** B-cell Activating Factor

**BAVc:** Bloc Auriculo-Ventriculaire congenital

**BCR :** B Cells Receptor

**Blys:** B lymphocyte stimulator

**CAPS:** Catastrophic antiphospholipid syndrome

**CDp :** Cellules Dendritiques plasmacytoides

**CI :** Complexes Immuns

**CL :** Cardiolipines .

**CM :** Connectivite Mixte

**CMH :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

**CMSF:** Macrophage colony-stimulating factor .

**CMV :** Cytomegalovirus

**CPA :** Cellules présentatrices de l'antigène

**CQ :** Chloroquinone

- CRP** : C-Reactive Proteine
- CRS** : Crise rénale sclérodermique
- CTGF**: Connective tissue growth factor
- CV**: Cardiovasculaire
- DAS**: Disease Activity Score.
- DAMPs**: Damage Associated Molecular Patterns
- DNMTs** : ADN méthyltransférases
- DLCO** : Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
- DM** : Dermatomyosite
- DP** : Double positive
- EBV** : Epstein Barr Virus
- EMG** : Electromyo- gramme
- EVA** : Echelle visuelle analogique.
- ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- ENA**: Extracble Nuclear Antigens
- EULAR**: European League against Rheumatism
- FAN**: Facteur Anti-Nucléaire
- Foxp3**: Forkhead box P3
- FR** : Facteur Rhumatoïde
- GN** : Glomérulonéphrite
- HATP** : Hypertension artérielle pulmonaire
- HCQ** : Hydrochloroquinone
- Hep2** : Cellules de carcinoma laryngé humain
- HLA** : Human Leucocytes Antigen
- HTLV-1** : Human T-cell leukemia virus
- HTA** : Hypertension artérielle
- ICAM** : Intercellular adhesion molecule
- IF** : Immunofluorescence
- IFI** : Immunofluorescence indirecte
- IFN $\alpha$**  : Interferon  $\alpha$

- Ig** : Immunoglobuline
- IL** : Interlukine
- IPEX** : Immune dysregulation , polyendocrinopathy , enteropathy , X linked syndrome
- IPP** : Articulation interphalangienne proximale .
- IPS** : International Society of Nephrology
- IRA** : Insuffisance rénale aiguë
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- GW** : Granulomatose de Wegener.
- LA** : Lupus anticoagulant.
- LB** : Lymphocyte B
- LcT** : Lymphocyte T cytotoxique
- LDC** : Lupus Discoïde Chronique
- LDH** : Lactate Déshydrogénase
- LEA** : Lupus Erythémateux Aigu
- LEC** : Lupus Erythémateux Chronique
- LED** : Lupus Erythémateux Disséminé
- LES** : Lupus Erythémateux Systémique
- LT** : Lymphocytes T
- MAI** : Maladie Auto-Immune
- MAT** : Microangiopathies thrombotique
- MCJ** : La jonction corticale-médullaire
- MCP** : Métacarpo-phalangiennes
- MEC** : Matrice extracellulaire
- MII** : Myopathie inflammatoire idiopathique
- MTX** : Méthotrexate .
- MTP** : Articulation métatarso-phalangienne.
- Mono/Mac** : Monocyte/Macrophage
- MCTD** : Mixed connective tissue disease pour connectivite mixte
- NETs** : Neutrophil Extracellular Traps

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NO** : Monoxyde d'azote

**OSS**: Ocular Staining Score

**PA**: Pression artérielle

**PANCA**: Proliferating Cell Nuclear Antigen

**PBR**: Ponction-biopsie rénale

**PDGF**: Platelet-driven rowth factor

**PF4**: Platelet factor 4

**PM**: Polymyosite.

**PR**: Polyarthrite Rhumatoïde

**PSH**: Purpura rhumatoïde Schönlein-Henoch .

**RAG**: Recombination-activating genes

**RI** : Réaction Immunitaire

**RNP** : Ribonucleoprotein

**ROS** : Espèce réactive de l'oxygène

**RPS**: Renal Pathology Society

**SAPL**: Syndrome anti-phospholipides

**SC**: Syndrome Sec

**ScS** : Sclérodémie Systémique

**SCS** : Syndrome de Churg et Strauss.

**SEP** : Sclérose En Plaque

**SGS** : Syndrome de Gougerot-Sjogren

**SLICC**: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

**SM**: Smith

**SP** : Simple positive

**SS** : Syndrome de Sjogren

**TCK** : Temps de Céphaline Kaoline

**TCR** : T-Cell Receptor

**TF**: Facteur tissulaire

**TGF**: Transforming growth factor

**Th:** T helper

**TLR:** Toll like Receptor

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**UV:** Ultra-Violet

**VCAM:** Vascular cell adhesion molecule

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor

**VHC :** Virus hépatite C

**VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine

**Vs :** Vitesse de sédimentation

**β2GPI :** β2glycoprotéineI

**Glossaire :**

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

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

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

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

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

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

**Biopsie rénale** : est un prélèvement d'un (ou plusieurs) petit fragment de tissu rénal pour en faire une analyse histologique dans un but diagnostique et de suivi. C'est une procédure invasive = nécessite une évaluation du risque vs le bénéfice dans tous les cas. Elle peut être réalisée par voie percutanée / par voie transveineuse / par voie chirurgicale. La ponction biopsie percutanée est la plus utilisée car le taux de réussite est très élevé. Cela nécessite une hospitalisation de 24 à 48 heures. Elle est réalisée sous anesthésie locale, voire sous guidage radiologique et à l'aide d'un pistolet automatique avec aiguille de biopsie. Elle est faite en radiologie, en salle de scanner.

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

**Complément** : Système de protéine du sérum et de surface cellulaire qui interagissent les unes avec les autres, ainsi qu'avec d'autres molécules du système immunitaire pour générer des effecteurs important des réponses immunitaires innées et adaptatives. La voie classique, la voie alterne et la voie des lectines du système du complément sont activées respectivement par des complexes antigène-anticorps, des surfaces microbiennes et des lectines plasmatiques qui se lient aux microbes et consistent en une cascade d'enzymes protéolytiques qui génèrent des médiateurs inflammatoires et des opsonines. Les trois voies aboutissent à la formation d'un complexe lytique terminal commun qui s'insère dans les membranes cellulaires.

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

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

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

**Cytokines** : Protéine produite par nombreux types cellulaires qui interviennent dans des réactions et immunitaires. Les cytokines sont des médiateurs principaux de communication entre les cellules du système immunitaires.

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

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

**Hématurie** : Présence de sang dans les urines émises lors d'une miction. L'hématurie macroscopique : est visible à l'œil nu. L'hématurie microscopique est définie par  $\geq 5-10$  hématies/mm<sup>3</sup>, à toujours confirmer par un ECBU.

**Hémodialyse** : est une méthode d'épuration du sang par la création d'un circuit de circulation extra-corporelle et son passage dans un dialyseur. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale sévère, l'organisme se charge progressivement de substances qu'il convient d'éliminer par la dialyse.

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

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

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

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

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

**Insuffisance rénale aiguë** : correspond à la modification du fonctionnement des reins. Ils ne peuvent plus éliminer les déchets métaboliques et n'arrivent pas à maintenir un bon équilibre hydroélectrolytique. L'IRA peut être réversible si le traitement est rapidement administré en milieu hospitalier.

**Insuffisance rénale chronique** : L'insuffisance rénale chronique se définit par une atteinte progressive, importante, et définitive de la fonction rénale. Plusieurs facteurs de risque peuvent être en cause, notamment chez les diabétiques. L'insuffisance rénale chronique n'entraîne très longtemps aucun symptôme. Aux stades très évolués de la maladie, seule l'hémodialyse périodique par rein artificiel, la dialyse péritonéale ou la transplantation rénale peuvent améliorer la qualité de vie des malades.

**Interférons (IFN)** : Cytokines capable d'interférer (d'où leur nom) dans le processus infectieux des virus, de bloquer leur réplication intracellulaire. L'IFN- $\gamma$  en activant les

macrophages, les rend plus efficaces dans l'élimination des microbes phagocytés. Les IFN de type 1 induisant une résistance à l'infection virale et la réplication (état antiviral) ; ils comprennent plusieurs formes d'IFN- $\alpha$  et une forme d'IFN- $\beta$ .

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

**L'inflammation :** Réaction complexe d'un tissu vascularisé à une infection, toxine ou à lésion tissulaire qui implique une accumulation extravasculaire de protéine plasmatique et de leucocytes. Une inflammation aiguë est une conséquence fréquente de réponse immunitaire innée, des réponses immunitaires adaptatives locales pourront ainsi induire de l'inflammation. Alors que celle-ci exerce une fonction protectrice en contrôlant les infections et en favorisant la cicatrisation des tissus, elle peut également être à l'origine de lésion tissulaire et de maladies.

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

**Maladies auto-immunes :** Maladies provoqué par une rupture de tolérance au soi, entraînant une réponse du système immunitaire adaptatif contre les antigènes du soi, qui déclenche des lésions cellulaires et tissulaires, les maladies auto-immunes peuvent être spécifique d'organe (par exemple, la thyroïdite ou le diabète) ou systémique (par exemple le lupus érythémateux disséminé).

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

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

**Molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :** Protéines membranaire hétérodimerique codée dans le locus du CMH qui présente des peptides aux lymphocytes T. Deux types de molécules du CMH se distinguent par leur structure, les molécules du CMH de classe I sont présente dans la pluparts des cellules nucléés, se lient aux peptides provenant des protéines cytosoliques et sont reconnues par des lymphocytes T CD 8+. Les molécules du CMH de classe II sont présentes principalement sur les cellules présentatrices d'antigène professionnelles, les macrophages et les lymphocytes B ; elles se lient des peptides provenant de protéines endocytées et sont reconnue par les lymphocytes T CD4+.

**Néphropathie :** est une complication qui survient au niveau des reins qui touche jusqu'à 50% des personnes diabétiques au cours de leur vie. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale.

**Polyarthrite rhumatoïde :** Maladies auto-immune caractérisée principalement par des lésions inflammatoires des articulations parfois une inflammation des vaisseaux sanguins, des

poumons et d'autres tissus. Des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B activés et des plasmocytes sont retrouvés dans le synoviale (membrane autour de l'articulation) enflammés ; de nombreuses cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1 et le TNF, sont présentes dans le liquide synoviale (articulaire).

**Protéinurie** : Les urines doivent contenir peu de protéines. Ces dernières sont normalement filtrées par les reins. La présence d'une forte concentration de protéines dans les urines témoigne le plus souvent d'une anomalie ou d'une maladie rénale, et un bilan s'impose. Certaines causes sont anodines, d'autres nécessitent un traitement précis. Nos conseils pour vous préparer à cette analyse et interpréter vos résultats.

**Sélection négative** : Processus par lequel les lymphocytes en développement expriment des récepteurs d'antigène spécifiques d'antigène du soi sans éliminer contribuant ainsi au maintien de la tolérance au soi, la sélection négative en lymphocyte T au cours de leur développement thymocyte est la mieux comprise. Elle repose sur la liaison à haute avidité d'un lymphocyte T immature avec des molécules du CMH du soi liés à des peptides du soi se trouvant à des cellules présentatrices d'antigène du thymus, entraînant la mort apoptotique du lymphocyte T.

**Sélection positive** : Processus par lequel le lymphocyte T en développement dans le thymus (thymocyte), dont les TCR se lient aux molécules du CMH du soi, échappent à la mort cellulaire programmée, tandis que les thymocytes dont les récepteurs ne reconnaissent pas les molécules du CMH du soi meurent. La sélection positive fait que les lymphocytes T matures sont restreints par les molécules du CMH du soi, que les lymphocytes CD8+ sont spécifiques des complexes associant sur les peptides et les molécules du CMH de classe I, et que les lymphocytes T CD4+ sont spécifiques des complexes formés des peptides et de molécules du CMH de classe II.

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

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

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

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

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

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

**Tubulopathie** : Les tubulopathies sont des maladies du rein qui atteignent le tubule rénal, c'est à dire l'unité de réabsorption de l'eau et des sels minéraux. Les tubulopathies font suite à une destruction de la partie centrale du rein. Cette destruction peut être aiguë ou chronique, ce qui entraînera alors des signes différents.

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

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

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

L'atteinte rénale est relativement fréquente dans les maladies auto-immunes systémiques dont la fréquence est élevée au cours de lupus érythémateux et les vascularites systémiques, peut être cliniquement silencieuse mais peut aussi provoquer des lésions permanentes graves extrêmement dommageables pour le patient. [2]

Nous étudions dans cette thèse plus particulièrement les connectivites qui sont des maladies inflammatoires systémiques parmi lesquelles on distingue : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, les myosites auto-immunes, le syndrome de Sharp; les vascularites à ANCA+ et l'atteinte rénale au cours de ces maladies. [3]

Notre travail s'est déroulé au sein de l'unité d'immunologie au niveau de centre hospitalier universitaire Hassiba Ben Bouali à blida. Dans lequel nous avons réalisés une études rétrospective descriptive portée sur 304 patients et une étude prospective portée sur 90 patients exprimant une maladies auto-immune systémique, recrutés du Janvier 2017 au Mai 2018 dans le but d'évaluer l'intérêt du profil en auto anticorps au cours des maladies auto-immune systémiques et d'établir une corrélation clinico-immunologique entre l'atteinte rénale et les auto-anticorps.

## II.1. La polyarthrite rhumatoïde PR :

### II.1.1 Définition : [4]

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune non spécifique d'organe très hétérogène. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Fréquemment responsable de déformations et de dégradations ostéo-articulaires, cette pathologie peut être à l'origine d'un handicap parfois important. Maladie systémique, véritable connectivite dont divers manifestations extra-articulaires peuvent également étayer le tableau clinique.

### II.1.2 Epidémiologie : [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11]

#### \*Age :

La pathologie se déclare généralement entre 45 et 55 ans pour les femmes et entre 55 et 65 ans pour les hommes bien qu'il existe de plus en plus des formes juvéniles.

#### \*Sexe ratio :

3F/1H

#### \*Prévalence :

Maladie auto immune qui touche environ 1% de la population mondiale adulte, sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiée :

- En France, elle est à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes).
- En Espagne, elle touche environ 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme
- tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes.
- aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme.
- Enfin, une forte prévalence de PR a été signalée chez les Indiens Pima (5,3%) et chez les Indiens Chippewa (6,8%). En revanche, de faibles occurrences ont été signalées dans des populations de Chine et du Japon.

**\*incidence :**

Selon l'étude Maya Clinic 2002, un taux élevé d'incidence correspondait à 54 /100000 habitants a été observé dans les décennies entre 1994-2004 par rapport aux décennies écoulées entre 1955-1994 ou le taux était 36,4/100000 habitants.

**II.1.3 Physiopathologie : [12] [13]**

Les facteurs environnementaux (tabac et agents infectieux) activent des peptidyl-arginine déiminase (PAD) qui transforment les peptides natifs en peptides citrullines

La prédisposition génétique (HLA, épitope partagé) facilite la reconnaissance des peptides citrullines, ces peptides sont présentés aux LT par des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques)

Il existe ainsi une stimulation du système immunitaire adaptatif avec une réponse humorale correspondant à la production des anticorps anti-peptides citrullines (présents avant apparition des symptômes) avec une activation en cascade des cytokines pro-inflammatoires qui activent les cellules synoviales résidentes et les cellules de l'immunité innée.

Les synoviocytes, les macrophages, les PNN et les mastocytes s'activent et produisent à leurs tours des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs de l'inflammation (radicaux libres, protéases, prostaglandines...) ainsi que les synoviocytes fibroblastiques qui prolifèrent et forme le pannus.

L'activation des récepteurs Toll-like stimule les cellules dendritiques, les synoviocytes, les macrophages et l'activation des LT en LTh1 qui est stimulé par l'intermédiaire des cytokines : les synoviocytes et les macrophages.

Les cytokines et les enzymes produites par ces cellules induisent une activation des ostéoclastes sous l'effet des RANKL soit sous sa forme soluble sous l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les FLS, soit par contact direct entre les lymphocytes TH1/TH17. Les synoviocytes produisent aussi sous l'action des cytokines la protéine DKK1 qui s'oppose à la différenciation et la maturation des ostéoblastes et des métalloprotéines qui activent la dégradation cartilagineuse.

Il existe donc une hyper activation des ostéoclastes et un défaut de formation ostéoblastique qui favorisent la déminéralisation et les lésions osseuses.

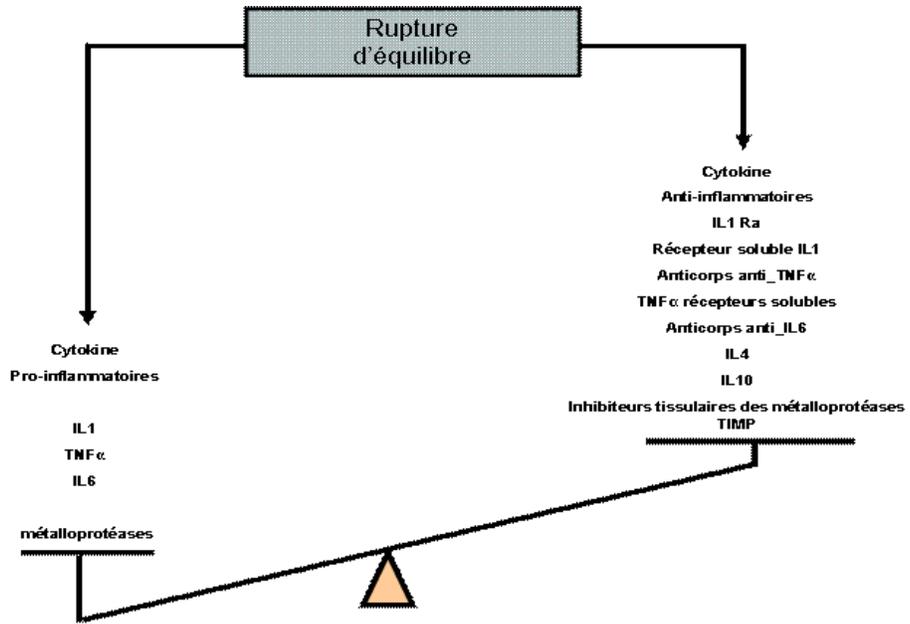


Figure 1 : rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires [13]

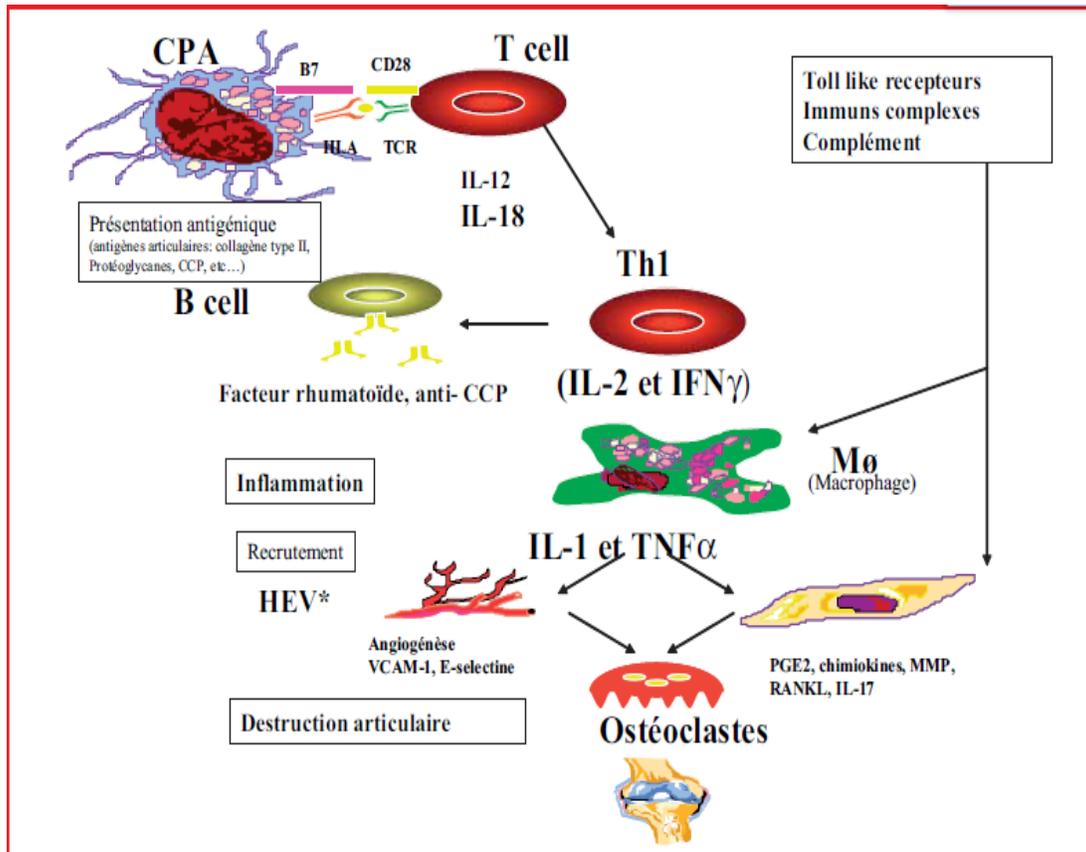


Figure 2 : Les différentes étapes de la physiopathologie du PR [12]

### II.1.4 Manifestations cliniques : [14] [15] [16] [17]

#### ➤ Phase débutante :

Dure de quelques mois à plusieurs années, propre à chaque individu. Il s'agit des douleurs inflammatoires associées à un enraidissement articulaire cessant dans la journée après un dérouillage matinal.

L'atteinte s'élargit progressivement en devenant bilatérale et symétrique.

Les articulations des pieds et des mains sont principalement affectées sans qu'à ce stade des déformations soient observées.

À l'ensemble de ces signes s'associe occasionnellement une dégradation de l'état général, une perte de poids et de la fatigue.

#### ➤ Phase d'état :

##### ✓ Atteintes articulaires :

Durant cette phase d'État, les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation. La PR alterne entre des phases de poussées et des phases de rémission incomplète.

- Déformation cubitale des doigts :

Cette altération, aussi appelée déviation « en coup de vent », est la plus caractéristique de la PR. Elle se définit par une déviation vers le bord cubital de l'ensemble des doigts excepté du pouce. Elle atteint principalement la main dominante du patient.



**Figure 3** : déformation en « coup de vent » [14]

- Déformation dite en maillet ou en marteau :

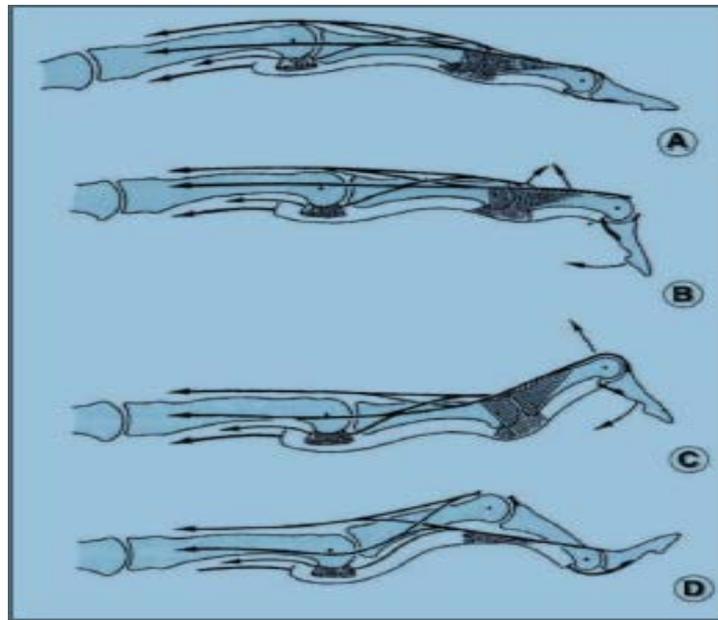
Chez 5 % des sujets atteints de PR, on retrouve une flexion continue de l'interphalangienne distale.

- Déformation dite en col de cygne :

Altérant principalement l'index et le majeur, cette déformation est présente seulement dans 14 à 30% des cas

- Déformation dite en boutonnière :

Les quatrième et cinquième doigt sont les principaux concernés. On la retrouve dans la plupart des cas de PR (de 36 à 60 %).



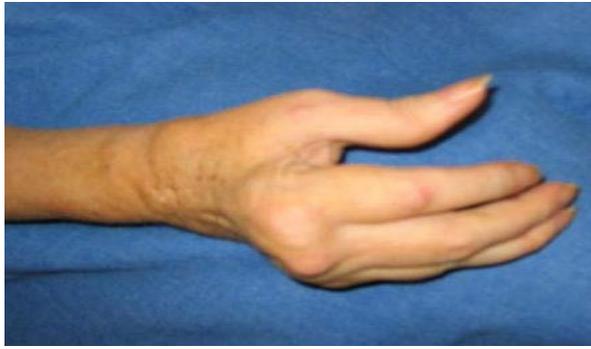
**Figure 4 :** Mécanismes des déformations des doigts [4]

A : balance tendineuse normale ; B : doigt « en maillet » ; C : doigt « en col de cygne »

; D : déformation « en boutonnière ».

- Déformation du pouce :

Touche près de 59% des patients, particulièrement fréquente et invalidante prenant l'aspect classique du pouce en Z ou plus rarement le pouce adductus.



**Figure 5 :** atteinte du « pouce en Z » [14]



**Figure 6 :** atteinte dite du « pouce adductus » [14]

- Déformation des orteils :

L'apparition de ces déformations des articulations du pied est relativement précoce et considérablement invalidante. L'atteinte dite en « griffe des orteils » de l'avant-pied est la plus spécifique

- Déformation de poignets

Les poignets sont fréquemment atteints dans la PR et ce jusqu'à 90 % des cas. On dénombre deux types d'altérations articulaires :

- Déformation radio-cubitale :

Fréquente et débute relativement tôt dans la PR. Elle est définie par une luxation dorsale de la tête du cubitus, aussi appelée « en touche de piano ».

- Déformation radio-carpienne :

Appelée aussi atteinte en dos de chameau, s'explique par une luxation de carpe

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, certaines sont rarement touchées comme : les genoux, les épaules, le rachis cervical, les coudes.....

✓ **Atteintes extra-articulaires :**

➤ **Les signes généraux :**

Ils surviennent surtout au début. Ils peuvent ensuite se répéter lors des poussées évolutives au cours desquelles l'asthénie est souvent marquée. Une fébricule est plus rare.

➤ **Les nodules rhumatoïdes :**

Ils représentent la manifestation extra articulaire la plus fréquente de la maladie. Ce sont des tuméfactions sous cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils apparaissent le plus souvent après plusieurs années d'évolution, ils sont très caractéristiques de la PR mais non absolument spécifiques.

➤ **Les adénopathies et la splénomégalie :**

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathies dysimmunitaire sans signes de malignité.

Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambes.

➤ **Le syndrome sec :**

C'est l'association de la PR à un syndrome de Gougerot Sjogren qui est dit alors secondaire.

➤ **Les manifestations pleuro-pulmonaires :**

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente 5 à 20% selon les auteurs.

➤ **Les manifestations cardiaques :**

Au cours de la PR, l'atteinte cardiaque n'est pas exceptionnelle et peut intéresser les trois tuniques du cœur notamment le péricarde.

### **II.1.4 Evolution : (16)**

L'évolution de la maladie se fait, comme pour toutes maladies chroniques, par poussées inflammatoires au niveau articulaire avec, petit à petit, des atteintes d'articulations nouvelles en l'absence de traitement, certains facteurs étant de mauvais pronostic (tableau1).

Les atteintes articulaires se manifestent par une destruction articulaire, mais également une atteinte des structures anatomiques voisines (tendons, ligaments...). Elles se révèlent surtout lors des deux premières années de la maladie.

**Tableau1** : Facteurs de mauvais pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.

<p>*Un début aigu polyarticulaire.</p> <p>*L'existence d'atteintes extra-articulaires.</p> <p>*L'apparition précoce d'érosions radiologiques.</p> <p>*L'existence d'un syndrome inflammatoire élevé (en particulier la protéine C réactive).</p> <p>*La précocité de l'apparition du facteur rhumatoïde et surtout son titre élevé ainsi que la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés.</p> <p>*L'existence d'un terrain génétique particulier caractérisé par la présence de l'antigène HLA-DR 0401-0404-04-05.</p> <p>*Une mauvaise réponse au traitement de fond (persistance de synovite à 3 mois sous traitement).</p> <p>*Un statut socio-économique défavorisé.</p>
--

Source : Collège français des enseignants en rhumatologie. Rhumatologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008

### II.1.6 Diagnostic :

- Critères de classification proposés par ACR/EULAR 1987 : (annexe 1) (18)
- Critères proposés par l'ACR /EULAR 2010 : (19)

**Tableau 2** : Critères proposés par l'ACR /EULAR 2010

Domaine	score
<b>A- Articulations atteintes 1 grosse articulation</b>	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
<b>B- Sérologie</b>	
FR et ACPA négatifs	0
FR et/ou ACPA positifs à taux faibles*	2
FR et/ou ACPA positifs à forts taux*	3
<b>C- Marqueurs d'inflammation</b>	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormales	1
<b>D- Durée d'évolution</b>	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
<b>Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6.</b>	

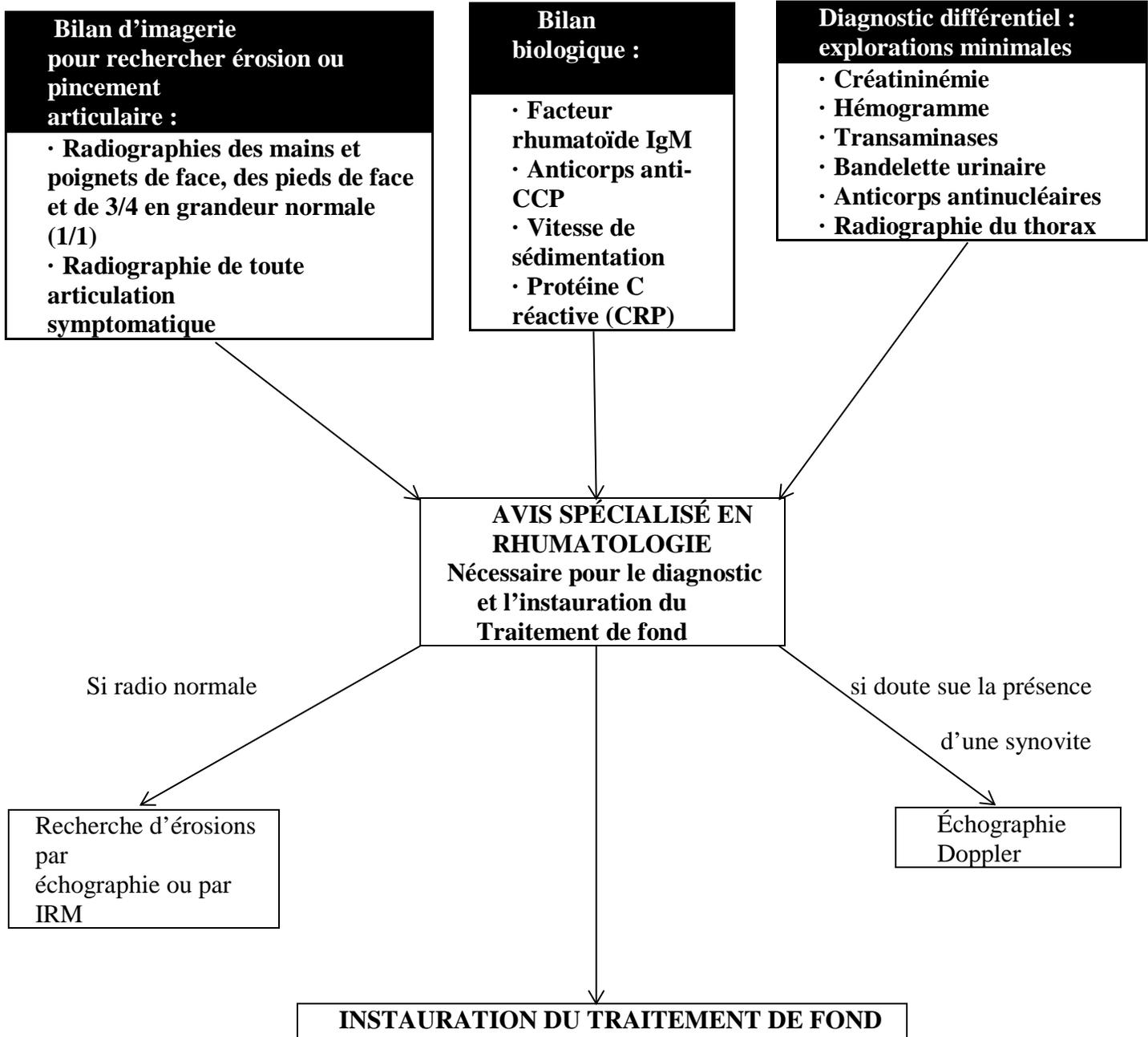


Schéma1 : démarche diagnostic d'une PR [20]

✓ **Diagnostic immunologique : [21] [22] [23] [24]****Tableau3** : Diagnostic immunologique de la PR

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Techniques</b>	<b>Interprétations</b>
<b>AAN</b>	-un Dépistage par IFI sur cellule Hep2 -identification par tests spécifiques (Elisa, multiples, immun dots...)	-positif à partir de 1/80 -ème
<b>FR IgM anti IgG</b>	-Test au latex -Waler-Rose	-considéré comme positif à partir de la 4ème dilution (1/64) avec une agglutination macroscopique visible.
<b>ACPA</b> (les plus spécifiques de la maladie positive dans 90%)	-techniques immun enzymatiques de type Elisa	-considéré comme positif à partir de 20ng/ml

- CRP élevée, VS accélérée [16]

- à l'électrophorèse des protéines sériques :

- Un syndrome inflammatoire non spécifique dans 90% des cas
- Augmentation des alpha2- et parfois des gammaglobulines

✓ **Examens biologiques :**

-FNS à la recherche d'une anémie normo ou hypochrome

✓ **Indices DAS28 : [16]**

Le Disease Activity Score (DAS) 28 est un indice validé, développé par l'Européen League Against Rhumatisme (EULAR), permettant de mesurer l'activité de la PR à partir d'une analyse statistique multivariée. Il tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur 28 sites articulaires, de la valeur de la vitesse de sédimentation et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 millimètres. En tout, 28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour la totalité de ces sites :

- 0 = absence de douleur ;
- 1 = douleur à la pression ;

- 2 = douleur et grimace ;
- 3 = douleur, grimace et retrait du membre.

La lecture des résultats s'effectue ainsi :

- $DAS \leq 2,6$  = PR en rémission ;
- $2,6 < DAS \leq 3,2$  = PR faiblement actifs ;
- $3,2 < DAS \leq 5,1$  = PR modérément actifs ;
- $DAS > 5,1$  = PR très actifs

### II.1.6 L'atteinte rénale au cours de la PR : (25)

La polyarthrite rhumatoïde n'affecte le rein que dans 10 à 14% des cas. Elle peut parfois prendre une forme maligne, se manifeste par une angéite nécrosante généralisée très proche de la périartérite noueuse microscopique avec atteinte rénale et glomérulonéphrite extra capillaire. Ailleurs, des anomalies urinaires isolées (hématurie microscopique, protéinurie parfois de type néphrotique) conduisent à une PBR qui peut montrer des lésions glomérulaires diverses : discrète accumulation de matériel mésangial. Prolifération mésangiale modérée avec peu ou pas de dépôts immuns, glomérulosclérose habituellement segmentaire et focale.

Mais les maladies rénales au cours de la polyarthrite rhumatoïde sont assez fréquentes et de mécanisme multiple. Certaines sont une complication propre de la maladie :

- \* Une amylose rénale de type AA est présente à l'autopsie de 15 à 25% des cas et peut être responsable, après une longue évolution de la maladie, d'un syndrome néphrotique puis d'une insuffisance rénale.

D'autres sont plus vraisemblablement provoquées ou favorisées par le traitement :

- \* Les sels d'or, la D-pénicillamine, la pyrithioxine sont responsables de glomérulonéphrites presque toujours extra-membraneuse, rarement membrano-proliférative ou extra-capillaire.
- \* Les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les infections urinaires, habituelles chez ces patients, sont rendus responsables de nécroses papillaires et de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

### II.1.7 traitement : [17]

Prescription de méthotrexate per os en première intention associé aux folates, si contre-indication prescription de léflunomide ou sulfasalazine et en cas d'intolérance ou insuffisance de réponse prescription de méthotrexate parentérale

## II.2 Syndrome sec (SC)

### II.2.1 Définition : [26] [27] [28]

Anciennement appelé syndrome de Gougerot Sjögren, une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales qui s'effectue le plus souvent autour des épithéliums, d'où le terme d'épithélite auto-immune qui a été proposé pour qualifier la maladie, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire (syndrome sec), et par la production de différents auto-anticorps. Outre le syndrome sec buccal et oculaire, la fatigue et les polyarthralgies (avec possibilité d'arthrites non érosives) constituent la triade symptomatique caractéristique de la maladie. Le SJ peut être primitif (SJp) ou associé à une autre maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux systémique (LES), myopathies inflammatoires ou sclérodermie...).

La gravité de la maladie est généralement liée, d'une part, aux anomalies viscérales et d'autre part, au développement d'un lymphome B pour 5 % des patients.

### II.2.2 Epidémiologie : [29] [30] [31]

- c'est la connectivité la plus fréquente après la PR

#### \*Age moyen :

Survient à tout âge mais le plus souvent c'est vers 50 ans qu'apparaissent les premiers symptômes.

#### \*sexe-ratio :

9F/1H

#### \*Prévalence :

Se situe entre 0,5 et 3 à 4 % de la population adulte. Toutefois des études épidémiologiques récentes montrent que cette prévalence est sans doute beaucoup plus faible, se situent entre 0,01 et 0,09 %.

#### \*Incidence annuelle :

Estimée à 4 pour 100 000 habitants

### II.2.3 Physiopathologie : [32]

Il est convenable qu'une infection virale (virus d'Epstein Barr EBV et le virus de l'herpès humain) déclenche la destruction des glandes :

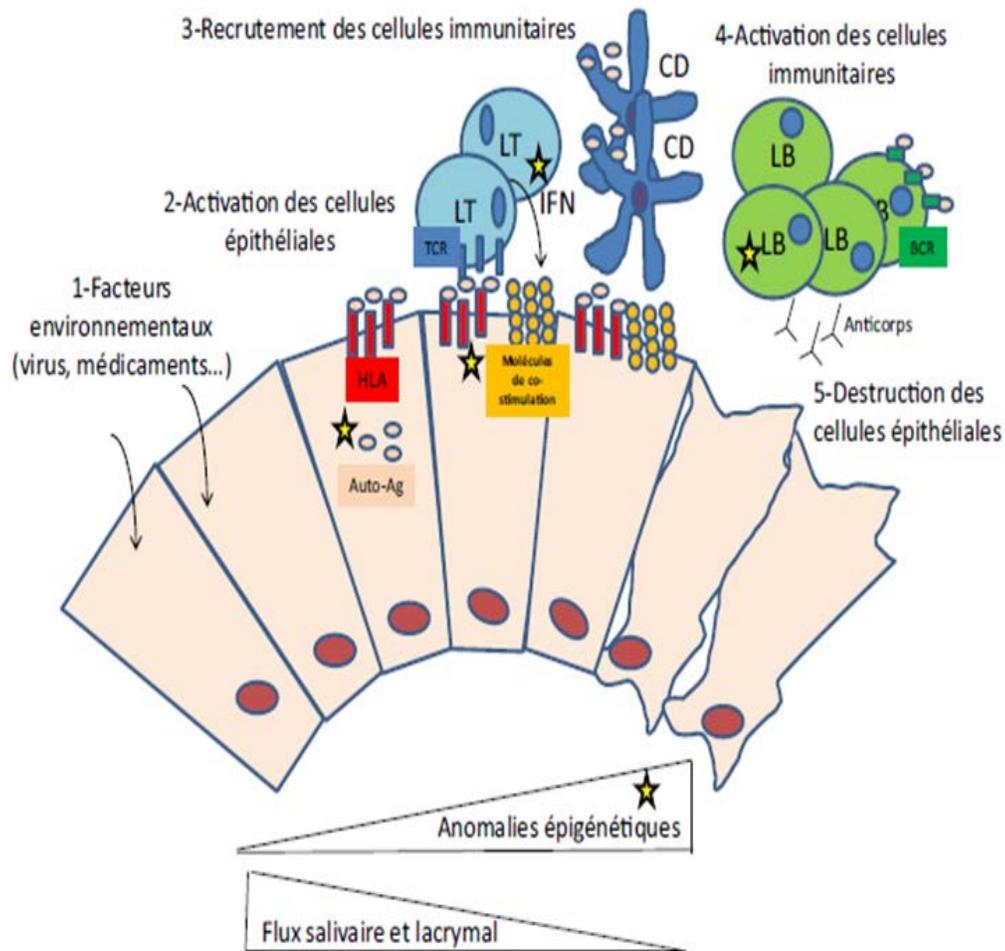
Une activation des cellules épithéliales glandulaires que leur confère un phénotype de CPA avec expression membranaire d'HLA-DR, de molécules de co-stimulation et augmente la synthèse

d'INF alpha. Cette agression glandulaire conduit à la production de cytokines (IL-21 et IL-12) responsable de l'expression de molécules d'adhésion à la surface de veinules à haut endothélium (HEV) entraînant un afflux de cellules immunitaires dans la glande lésée.

Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques prédisposants concernant la voie des INF alpha :

L'activation de cette voie conduit à une hyperactivation des LB, LTh17 et LT CD4 associée à une augmentation de l'IL-6, et à une augmentation de la sécrétion de BAFF par les cellules épithéliales glandulaires

La délocalisation des antigènes SSA et SSB à la surface cytoplasmique suite à des anomalies du processus apoptotique permet leur présentation potentielle à des LT induisant une sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB et qui se lient à leur antigène, forment des complexes immuns capables de pérenniser l'activation de la voie des INF ainsi le cercle vicieux continue à exister même après la disparition des facteurs environnementaux initiaux ayant conduit à son développement.



**Figure 7** : physiopathologie de syndrome de Gougerot Sjögén [29]

## II.2.4 les manifestations :

### ✓ Manifestations glandulaires : [26] [33] [34] [36]

L'inflammation glandulaire peut s'exprimer cliniquement par la survenue d'épisodes de fluxion des glandes salivaires principales : parotide et /ou sous-maxillaires, plus rarement des glandes lacrymales. Ces épisodes de fluxion sont un témoin d'évolutivité de la maladie et concernent 20 à 30% des patients.



**Figure 8** : parotide au cours de syndrome de Gougerot Sjögren [26]

Le syndrome sec est historiquement le maître symptôme de la maladie

### ✓ Kératoconjunctivite sèche :

Le patient se plaint d'une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, puis de photophobie, de brûlures ophtalmiques, il décrit une baisse de l'acuité visuelle avec une sensation de voile dans les yeux

Le matin, les culs-de-sac palpébraux sont les sièges de sécrétions épaisses, collantes, parfois purulentes. L'hyposécrétion lacrymales peut être la source de complications ophtalmologiques : blépharites, ou plus grave, heureusement rares : ulcération de la cornée ou perforation cornéenne.

### ✓ Xérostomie :

Se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle oblige le patient à la répétée de gorgées de liquides lors des repas, et même parfois la nuit. Cette xérostomie est parfois douloureuse, responsable de brûlures buccales et de glossodynies.

A l'examen, les muqueuses jugales sont ternes, vernissées, la langue dépapillée et lisse. [36]



**Figure 9 : Xérostomie [26]**

➤ **Manifestations extra-glandulaires : [26]**

Fréquentes, parfois grave, touchent environ 70% des patients.

Elles sont la conséquence de deux types de mécanismes :

- a. extension de l'infiltrat lymphocytaire à d'autres épithéliums.
- b. manifestations extra-épithéliales, avec notamment lésions de vascularites.

✓ **La polyarthrite rhumatoïde : [36]**

Les arthralgies sont fréquentes (50% des cas). Il s'agit d'une polyarthrite distale, bilatérale et systémique, mais, à la différence de la PR d'évolution non érosive.

✓ **Vascularites systémiques : [36]**

C'est l'une des complications les plus graves de la maladie. Elle peut se limiter à un purpura vasculaire d'évolution chronique ou beaucoup plus sévère avec mono névrite multiple, ou purpura nécrotique.

✓ **Atteinte neurologique : [33]**

**A-système nerveux périphérique :**

Concerne 10 à 30% des patients. La poly neuropathies axonale sensitivomotrice est la plus fréquente, d'expression sensitive prédominante

**B-système nerveux central :**

Rare, inférieure à 5%. Ses manifestations sont très diverses, diffuses, ou focales, donnant parfois des tableaux de pseudo sclérose en plaque ou de myélite aiguë ou chronique.

✓ **Fatigue** : [37]

Un symptôme très fréquent au cours du syndrome de Gougerot-Sjogren, touchant un malade sur deux, s'accompagnant parfois d'arthromyalgies diffuses, réalisant un tableau proche de la fibromyalgie

✓ **Atteinte pulmonaire** : [38]

Une pneumopathie interstitielle survient chez 10% environ des patients, la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle non spécifique qui se révèle par une toux, une dyspnée, un syndrome restrictif. Aussi pneumopathie interstitielle fibrosante, pneumonie organisée, maladie kystique pulmonaire sont beaucoup plus rares.



**Figure 10** : mononévrite au cours d'un SGs [26]



**Figure 11** : vascularite cutanée au cours d'un sGs [26]

## II.2.5 Diagnostic :

- **5-1-Circonstance de découverte :** [37]

**Tableau 4 :** Circonstances de découverte du SGS (en dehors du syndrome sec oculo-buccal).

<b>Signes cliniques</b>
Douleurs articulaires : arthralgies, synovites
Douleurs musculaires : myalgies, myosite
Douleurs diffuses et fatigue
Atteinte pulmonaire obstructive ou fibrosante
Purpura vasculaire
Neuropathie sensitive
Vascularite
Acrosyndrome
Lymphome
Anomalies biologiques
Vitesse de sédimentation élevée
Hypergammaglobulinémie polyclonale
Anémie
Lymphopénie
Facteur rhumatoïde
Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou anti-SSb (La)

- **Critères de classification diagnostique AECG :** [39]

Actuellement utilisés en pratique clinique quotidienne pour confirmer le diagnostic du syndrome de Sjögren.

- ✓ **Critères cliniques :**

- a. **Recherche d'un syndrome sec subjectif :**

**Tableau 5 :** Critères diagnostiques de l'AECG pour le Syndrome sec

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

### b. Mise en évidence d'un syndrome sec objectif :

Les tests les plus utilisés actuellement pour mettre en évidence le syndrome sec sont :

- ✓ Sécheresse salivaire : le flux salivaire non stimulé ;
- ✓ Sécheresse oculaire : le test de Schirmer qui apprécie la diminution quantitative des larmes et l'examen au vert de Lissamine avec calcul du score de Van Bijsterveld, qui apprécie les conséquences de la sécheresse sur la conjonctive et a remplacé le test au Rose Bengale, plus douloureux.



**Figure 12 :** Test de Schirmer.



**Figure 13 :** Examen au vert de Lissamine [25]

**Tableau 6 :** Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères AECG (Annexe 2)

➤ **Critères de diagnostic proposés par l'ACR 2012 :**

**Tableau 7 :** Les critères diagnostiques proposés par les experts du groupe SICCA

\*Anticorps anti-SSA et/ou anticorps anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un Taux  $\geq 1/320$  et facteur rhumatoïde positif)

\*Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec focus score  $\geq 1$

\*Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine  $\geq 3$  (Ocular Staining Score)

Selon ces critères, le diagnostic de syndrome de Sjögren peut être retenu lorsque 2 des 3 critères sont présents.

➤ **Examens biologiques : [40]**

• **Anomalie de NFS :**

Une leucopénie ou une lymphopénie sont fréquentes

• **Bilan inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale dépassant 80g/l, pourtant surtout sur les IgG.

➤ **Examens immunologiques : [26] [33] [34] [41]**

• **Les anticorps anti nucléaires :**

Retrouvés chez 3/4 des patients, il s'agit d'anticorps anti-SSA/Ro (40 à 50%) et/ou d'anticorps anti-SSB (25 à 30%) mais ils ne sont pas spécifiques de la maladie (anti-SSB présents dans 30 à 40% des cas de LES)

La technique de référence est l'immunofluorescence indirecte réalisée sur cellule Hep-2.

- **Facteur rhumatoïde :** retrouvé chez 40% des patients

➤ **Examens histologiques : [42] [43]**

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est un examen peu invasif. Les lésions histologiques sont constituées par un infiltrat lymphocytaire réalisant la sialadénite lymphocytaire focale qui se définit comme au moins un agrégat périvasculaire et/ou péricanalaire de 50 lymphocytes/4 mm<sup>2</sup>, correspondant aux grades 3 et 4 de la classification de Chisholm, ou à un focus score supérieur ou égal à 1. Les grades 1 et 2 ne constituent pas une inflammation pathologique.

**Tableau 8 :** Score de Chisholm

Grades de Chisholm	Infiltrat lymphocytaire
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger
2	Infiltrat moyen (moins de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> = focus score < 1)
3	Au moins 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score = 1)
4	Plus de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score > 1)

➤ **Diagnostic différentiel : [39]**

Les autres pathologies auto-immunes avec lesquelles le SGS peut partager des manifestations cliniques et biologiques (lupus, polyarthrite rhumatoïde) :

- le syndrome sec des sujets âgés, lié à une involution fibroadipeuse des glandes exocrines.
- les syndromes polyalgiques qui associent des arthromyalgies diffuses, une asthénie et un syndrome sec, souvent associés à un syndrome anxiodépressif (dont les traitements anxiolytiques et antidépresseurs peuvent également entraîner une sécheresse).
- les syndromes secs d'origine iatrogène (favorisés notamment par les antalgiques et psychotropes).

➤ **Selon l'ACR :**

**Tableau 9 :** Les critères d'exclusion proposés par le groupe SICCA

Antécédent de radiothérapie cervico-faciale Infection par le virus de l'hépatite C Infection par le virus du VIH Sarcoïdose Amylose Réaction du greffon contre l'hôte Syndrome IgG4
---

## II.2.6 l'atteinte rénale au cours de syndrome de Gougerot Sjogren : [37]

Touchant 5% des patients, la néphropathie est également la conséquence d'une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel. L'expression la plus fréquente de cette néphropathie est une acidose tubulaire distale, compliquée parfois d'hypokaliémie sévère, de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale. Plus rarement, il s'agit d'une tubulopathie proximale. Elle s'observe en règle générale chez des patients présentant une hyper gamma globulinémie polyclonale de taux élevé. Les atteintes glomérulaires à type de glomérulonéphrite proliférative sont plus rares et sont associées à la présence d'une cryoglobulinémie.

Des adénopathies superficielles sont retrouvées dans moins de 10% des cas. Elles peuvent être la conséquence d'une hyperplasie folliculaire banale mais doivent faire craindre la survenue d'un lymphome.

## II.2.7 Traitement du syndrome sec : [26]

➤ **Traitements symptomatiques du syndrome sec :**

- Substituts lacrymaux utilisant des solutions de haute viscosité (povidone, gel de carbomère, acide hyaluronique ...) sont toujours indiqués en cas de xérophtalmie symptomatique.
- Des substituts salivaires en spray ont été commercialisés. Une stimulation locale de la sécrétion salivaire par bonbons acidulés ou chewing-gum sans sucre peut être conseillée.

➤ **Traitements des manifestations systémiques :**

- Les antipaludéens de synthèse sont indiqués et souvent efficaces en cas de PR.
- Une corticothérapie à dose dégressive

## II.3 Lupus érythémateux systémique :

### II.3.1 Définition : [44]

« Le Lupus (loup en latin) Erythémateux Dissémine (LED) ou Systémique (LES) est une maladie auto-immune inflammatoire rare due à un dérèglement du système immunitaire. Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif ». Cette maladie présente des phases aiguës, appelées poussées lupiques, et chroniques.

De nombreux facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et d'environnement contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.



**Figure 14** : Erythème malaire en ailes de papillon. [44]

### II.3.2 Epidémiologie : [45] [46]

**\*Age :** L'âge de début (premier signe imputable de la maladie) se situe avec un maximum dans les deuxièmes et troisièmes décennies. Le LES pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans, il représente 5 à 10 % environ de l'ensemble des LES.

**\*Sexe ratio :** Le lupus touche principalement les jeunes adultes et notamment les jeunes femmes avec une sex-ratio de 9 pour 1. Cette maladie survient d'ailleurs généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme.

**\*Prévalence :** La prévalence mondiale du lupus dans la population générale est de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants.

**\*Incidence :** L'incidence mondiale du lupus est de 1 à 25 cas pour 100 000 habitants par an.

**-En France :**

Malgré l'absence de données épidémiologiques précises, la prévalence serait d'environ 35 personnes atteintes pour 100 000 habitants.

Les régions les plus fortement touchées en métropole sont celles à forte densité de population, à savoir l'Île de France, la Nouvelle-Aquitaine, Provence-Alpes Côte d'Azur ou encore la Bourgogne-Franche-Comté.

La maladie est cependant bien plus présente en Outre- Mer, notamment en Guadeloupe (prévalence de 94/100000) et Martinique (127/100000)

**-Aux USA :**

Les États-Unis sont le pays le plus touché, avec une prévalence bien supérieure à la moyenne mondiale c'est-à-dire autour de 100 cas pour 100 000 habitants.

**-En Angleterre : [47]**

Une étude anglaise réalisée en 1990 a enfin observé une prévalence du lupus de 24,7 pour 100 000 (20,7–28,8).

**-En Grèce : [48]**

En Grèce, à partir de trois sources d'identification (rhumatologues privés, hôpital universitaire et hôpital général de Ioannina) la prévalence au 31 décembre 2001 a été estimée à 38,12 pour 100 000 (36,31–39,93) avec un ratio femme sur homme de 7,32 soit une prévalence de 67,33 (64,36–71,50) chez les femmes pour 9,09 (5,77–12,41) chez les hommes.

**-Les populations les plus touchées : [71]**

Il existe une distribution raciale et géographique de la maladie. Les populations noires et asiatiques des États- Unis ou vivant dans les caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. Par contre les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie.

**II.3.3 Physiopathologie : [49]**

Aujourd'hui encore le LED reste une maladie multifactorielle et fait l'objet de nombreuses recherches notamment au niveau de sa physiopathologie.

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

Dans le cas du lupus, le patient présentera soit une apoptose anormale ou excessive soit une clairance diminuée ou défectueuse des cellules en apoptose par les macrophages.

On peut donc supposer que cette accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN) induira une rupture de tolérance au soi du système immunitaire à l'origine de deux phénomènes principaux :

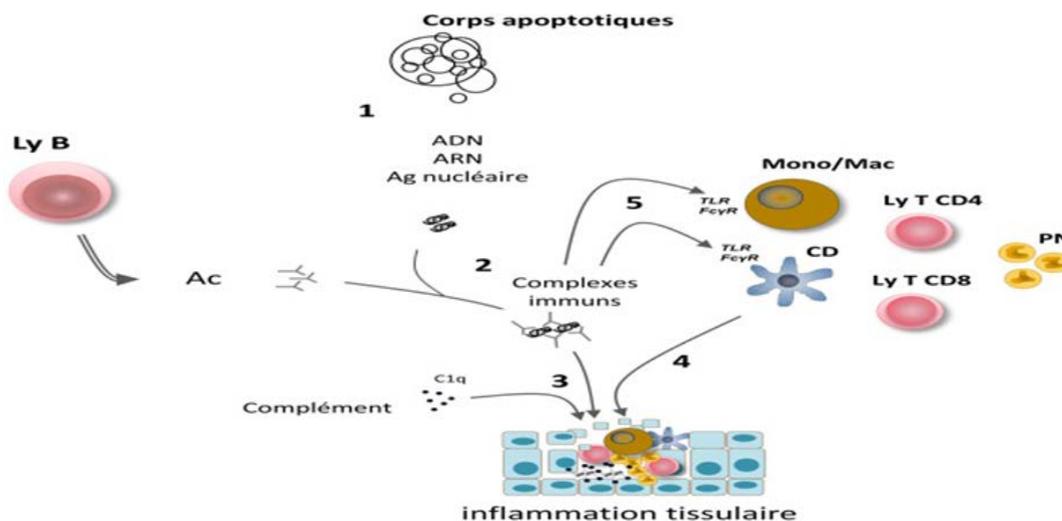
Activation des récepteurs de type Toll (TLR), qui sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires induisant une forte production par les macrophages et les cellules dendritiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL8).

Augmentation de la présentation par les cellules dendritiques des auto-antigènes apoptotiques provoquant une activation des lymphocytes B et T auto-réactifs.

Le système immunitaire produira alors des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules apoptotiques à l'origine de la formation des complexes immuns cités plus haut.

Une fois ces complexes immuns présents dans les tissus, ces derniers activent la voie classique du complément ce qui induit la libération de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement des macrophages, des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des cellules dendritiques qui provoqueront une inflammation tissulaire à l'origine des lésions observées.

Ainsi la physiopathologie du mécanisme lésionnel principal du lupus peut être résumée avec le schéma suivant :



**Figure 15** : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus [49]

- **Facteurs immunologiques** : [45] [49]

Plus récemment, les recherches portent sur un rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet durant une poussée de lupus, on observe un grand nombre de PNN immatures circulants.

Il semblerait que ces cellules puissent induire des lésions tissulaires importantes et être à l'origine d'une production de TNF $\alpha$ . Des études récentes tendent à démontrer que ces PNN particuliers seraient impliqués dans la formation des auto-antigènes du LED.

Les PNN possèdent leur propre phénomène d'apoptose que l'on appelle la NETose, durant cet évènement on observe une désintégration de la membrane nucléaire ainsi que de la chromatine.

Ce processus a pour finalité la formation de longs filaments de chromatine prenant la forme de filets que l'on appelle les *Neutrophile Extracellulaire Trap* (NET). Leur principal intérêt est une activité bactéricide très importante.

Au cours du Lupus, ces NET seraient produits en très grande quantité et joueraient un rôle d'auto-antigènes nucléaires responsables de la maladie. Ces NET couplés à divers autres composants induiraient une activation des lymphocytes B avec formation d'auto-anticorps ainsi qu'une augmentation de la production en TNF $\alpha$ . De plus, les NET ont également montré un rôle dans l'activation du complément.

- **Facteurs étiologiques :**

- Divers facteurs étiologiques peuvent jouer un rôle dans le développement d'un lupus.
- Ils sont :

- Génétiques,
- Environnementaux (ultraviolets [UV], certains virus, silice...)
- Endocriniens (estrogènes),
- manque en vit- D,
- Alimentation,
- Stress.

### II.3.4 Manifestations cliniques :

- **Signes généraux : [65]**

Ils sont fréquents, associent une asthénie quasi constante à une fièvre dans au moins 50% des cas lors du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie.

- **Manifestations dermatologiques : [65]**

L'atteinte dermatologique au cours du lupus érythémateux systémique (LES) est très fréquente variant dans la littérature entre 72 à 85 %. Elle est de même polymorphe et peut inaugurer la maladie.

- **Lupus érythémateux aigu : [50] [51] [52]**

Cette forme clinique est observée essentiellement dans la forme systémique du lupus (90 % des cas) et principalement chez la femme avec une sex-ratio femmes/hommes de 9/1... Le LEA serait plus souvent présente en cas de début précoce du lupus.

Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilion respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté (Fig. 3A, B).



**Figure 16 :** Lupus érythémateux aigu du visage (A, B) : vespertilion correspondant à une éruption érythémateuse en aile de papillon [51]

Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse.

Des formes cliniques bulleuses peuvent se voir, se caractérisant par de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques (Fig. 4).



**Figure 17.** Lupus bulleux : lésions bulleuses tendues sur zone photoexposée. [51]

- **Lupus érythémateux subaigu : [50] [51] [53]**

Il atteint préférentiellement les femmes avec une sex-ratio femmes/hommes de 7/1. Ces formes cliniques sont associées à une maladie systémique lupique à prédominance cutané-articulaire dans 50% des cas. Évoluant vers deux formes cliniques : soit vers une forme annulaire, soit vers une forme psoriasiforme.

Les lésions ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante sur les zones photoexposées.

- **Lupus érythémateux chronique (LEC) : [50] [51] [52] [53]**

Le LEC regroupe plusieurs formes cliniques : lupus discoïde, lupus timidus, lupus a type d'engelures et panniculite ou lupus profond. Le LEC débute souvent entre 20 et 40 ans, mais peut aussi être observé aux âges extrêmes de la vie.

La prédominance féminine est moins nette que dans les autres formes avec une sex-ratio femmes/hommes de l'ordre de 3/1.

Cette forme est le plus souvent purement cutanée mais peut être associée à la forme systémique du lupus dans 10% des cas.

- **Manifestations vasculaires : [44] [51] [54]**

Les manifestations vasculaires sont principalement observées dans la forme systémique du lupus.

- **Phénomène de Raynaud secondaire** : est fréquent et présent chez 10 à 45 % des patients atteints de lupus systémique. Ce phénomène de Raynaud peut précéder de longue date l'apparition d'autres signes de la maladie. Il serait plus fréquent chez les patients avec anticorps anti-U1-RNP.
- **La livedo**, atteinte vasculaire en mailles fines, est habituellement diffus, non infiltré et localisé sur les membres et surtout le tronc. La livedo est statistiquement associée au cours du lupus à la présence d'anticorps anti phospholipides et aux manifestations ischémiques cérébrales.
- **Les hémorragies en flammèches** : Ces hémorragies forment des lésions purpuriques, linéaires qui sont situées principalement au niveau du tiers externe de l'ongle et dans l'axe des rainures du lit unguéal. Cette atteinte de l'ongle est fortement liée à la présence d'APL. Ainsi, l'apparition brutale de plusieurs de ces hémorragies en flammèche sur de multiples doigts est très souvent le signe d'un évènement systémique grave tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une importante poussée lupique.



**Figure 18** : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales. [54]

- **Ulcères de jambes** : sont des manifestations à ne pas méconnaître nécessitant le recours à une biopsie cutanée sur les bords de l'ulcère afin de connaître le mécanisme étiologique. Ces ulcères sont plus fréquemment associés à la présence d'anticorps anti phospholipides.

➤ **Manifestations rhumatologiques** : [55] [56]

Manifestations articulaires fréquentes (plus de 80 % des cas) et souvent inaugurales. Il s'agit le plus souvent :

- D'arthralgies.
- D'arthrites vraies : Ces arthrites sont principalement aiguës mais on en dénombre un certain nombre qui deviendront chroniques (polyarthrites principalement).

➤ **Manifestations osseuses** : [65]

Ostéonécroses aseptiques, touchant les têtes épiphysaires surtout des fémurs et des humérus. Elles peuvent être asymptomatiques, découvertes systématiquement lors d'une IRM. Elles peuvent être liées à la corticothérapie, ou au lupus per se, notamment en cas de syndrome des anti phospholipides.

Ostéopathie fragilisante (ostéoporose) parfois fracturaire, secondaire à une corticothérapie et à d'autres facteurs (carence en vitamine D, apport insuffisant en calcium, réduction de l'activité physique, ménopause précoce induite par un immunosuppresseur).

➤ **Manifestations musculaires** : [65]

Myalgies assez fréquentes, myosites confirmées histologiquement, beaucoup plus rares.

➤ **Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) :**

• **Définition : [57]**

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une thrombophilie caractérisée par un événement clinique thrombotique (artériel et/ou veineux) ou obstétrical associé à la présence durable d'anticorps anti phospholipides (aPL) détectés soit par des tests de coagulation (anticoagulant circulant de type lupique) soit par des tests immunologiques (anticorps anti cardiolipine, anticorps anti-  $\beta$ 2-glycoprotéine I). Il peut être associé à un lupus érythémateux systémique.

• **Pathogénie : [58]**

Les anticorps dits « anti phospholipides » ont la particularité de se lier à des récepteurs à la surface des membranes cellulaires via certaines protéines plasmatiques comme la  $\beta$ 2 glycoprotéine I ( $\beta$ 2 GPI) ou la prothrombine.

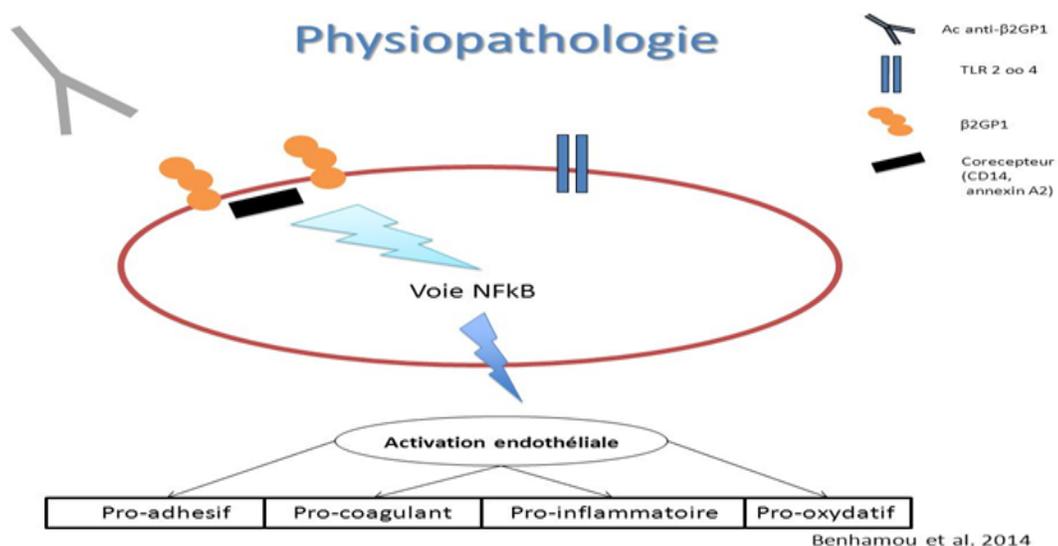
À la suite de ces liaisons, les anticorps activent les plaquettes ou les cellules endothéliales.

L'activation endothéliale vasculaire entraîne alors une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et de molécules d'adhésion.

Simultanément, ces anticorps inhibent l'action des protéines, telle la  $\beta$ 2 GPI, aboutissant à un état procoagulant.

Les facteurs initiaux déclenchant la production des aPL sont inconnus.

Le rôle pathogène des aPL est démontré ; cependant, tous les patients présentant ces anticorps ne développent pas de manifestations cliniques, ce qui suggère le rôle de facteurs additionnels dans l'apparition des manifestations.



**Figure 19 : Physiopathologie du SAPL [58]**

- **Critères diagnostiques du syndrome des anti phospholipides : [59] [60] [61]**

Le diagnostic de SAPL est porté si un des critères cliniques et un des critères biologiques est présent

Pour être retenu, le diagnostic nécessite la positivité d'un test de référence (anticoagulants circulants de type lupique [lupus anticoagulant ou LA], anticorps anti cardiolipides [ACL] et anticorps anti $\beta$ 2 GPI) et leur persistance.

Une classification en sous-groupes, selon les aPL présents, a été définie en fonction du risque thrombotique :

**Tableau 10** : Critères diagnostiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL) (critères de Sidney 2006) : au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic. [59]

Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney 2006)
<p><b>Critères cliniques</b></p> <p><b>1. Thromboses :</b></p> <p>Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe (thrombose objectivée par une stratégie diagnostique validée, soit confirmée par un examen d'imagerie de référence ou par un examen histologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire.</p> <p><b>2. Manifestations obstétricales :</b></p> <p>(a) une ou plusieurs morts fœtales inexplicables, avec fœtus morphologiquement normal, à partir de la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)</p> <p>(b) une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation liées à une éclampsie/pré-éclampsie grave ou des signes reconnus d'insuffisance placentaire</p> <p>(c) au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique parentale reconnue</p> <p><b>Critères biologiques :</b></p> <p>Présence au minimum à deux reprises, espacées de 12 semaines d'intervalle d'un :</p> <p>Anticoagulant circulant de type lupique (mise en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis)</p> <p>Où</p> <p>Anticorps anticardiolipides d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (&gt;40 GPL ou MPL, ou &gt; 99<sup>e</sup> percentile), avec des mesures par ELISA standardisé</p> <p>Où</p> <p>Anticorps anti-<math>\beta</math>2 glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (&gt;40 GPL ou MPL, ou &gt; 99<sup>e</sup> percentile), avec des mesures par ELISA.</p>

- **Les autos anti-corps au cours du SAPL :**

**Tableau 11** : Les autos anti-corps au cours du SAPL. [59]

1-Dépistage : Par IFI sur cellules Hep2 à la recherche des ANA	
2- Identification : La recherche des APL On a 2 types d'APL	
APL conventionnels admis comme critères du SAPL	APL non conventionnels
<p>► Par ELISA</p> <p>Les AC anticardiolipine (AC anti-CL) : Recherchés en première intention.</p> <p>Les AC anti-<math>\beta</math>2 glycoprotéine I (AC anti-<math>\beta</math>2GPI) : on trouve très forte valeur prédictive ils reconnaissent divers épitopes</p> <p>Il y a deux principaux isotypes de ces APL IgG (le plus fréquent) et IgM.</p> <p>► Par des tests fonctionnels de la coagulation :</p> <p>Le lupus anticoagulant (LA) : sont caractérisés par leur action anticoagulante in vitro.</p>	<p>AC anti-prothrombine (AC anti-PT).</p> <p>AC anti-phosphatidyl éthanolamine (AC anti-PE) : La présence de ces anticorps est le plus souvent associée (CL, LA et anti-<math>\beta</math>2GPI).</p>

**Tableau 12** : Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) présents, confirmés au moins deux fois, à 12 semaines ou plus d'intervalle [59]. (**Annexe 3**)

➤ **Syndrome catastrophique des antiphospholipides : [62] [63]**

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (catastrophique anti phospholipide syndrome ou CAPS) est la forme la plus sévère de SAPL avec un taux de mortalité d'environ 50 % malgré le traitement. Un consensus a été proposé pour définir les critères diagnostiques et les traitements de ce syndrome. Il est défini par la défaillance d'au moins trois organes, systèmes ou tissus, développée en moins d'une semaine, confirmée par l'histologie avec présence de thromboses des petits vaisseaux et par la présence durable d'aPL (encadré 3).

L'association aPL et purpura thrombopénique idiopathique est fréquente (près de 40 % des patients dans la littérature)

**Tableau 13 :** Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides [64]

Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides
<p><b>Quatre critères :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. défaillance évidente d'au moins trois organes, systèmes et/ ou tissus</li> <li>2. apparition des symptômes de façon simultanée ou en moins d'une semaine ;</li> <li>3. confirmation histologique par thromboses des petits vaisseaux dans au moins un des organes et/ou tissus</li> <li>4. confirmation biologique de la présence d'aPL (LAet/ou ACL et/ou anti-β2 GPI)</li> </ol> <p><b>CAPS certains :</b> présence des quatre critères.</p> <p><b>CAPS probables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ présence des quatre critères, excepté la défaillance limitée à deux organes, systèmes ou tissus ;</li> <li>■ présence des quatre critères, excepté l'absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines attribuée à un décès précoce d'un patient jamais testé pour les aPL auparavant ;</li> <li>■ 1, 2 et 4 ;</li> <li>■ 1, 3 et 4 mais développement du troisième événement en plus d'une semaine mais en moins d'un mois, malgré une anticoagulation.</li> </ul>

### II.3.5 Diagnostic de lupus érythémateux systémique : [65]

#### ➤ L'interrogatoire :

- L'interrogatoire est la toute première étape de l'examen clinique. Il passe le plus souvent par la réalisation d'un arbre généalogique dans lequel sont renseignés :
- les antécédents de maladies auto-immunes, d'accidents thrombotiques veineux et artériels ou encore de photosensibilité du patient et/ou de sa famille ; les antécédents obstétricaux personnels (fausses couches précoces spontanées, mort fœtale in utero) ...etc.

#### ➤ Confirmation du diagnostic :

Afin de déterminer si un patient présente un LES et non pas une autre pathologie inflammatoire systémique, une classification de référence reconnue au niveau international a été élaborée par l'American College of Rheumatology à partir de personnes présentant une maladie à répercussion rhumatologique. Cette classification repose à la fois sur des critères cliniques et biologiques.

**Tableau 14** : Critères de classification pour le lupus érythémateux disséminé [65]

Critères de classification pour le lupus érythémateux disséminé
<p><b>1 - Rash malaire.</b></p> <p><b>2 - Lupus discoïde.</b></p> <p><b>3 - Photosensibilité.</b></p> <p><b>4 - Ulcérations orales ou nasopharyngées.</b></p> <p><b>5 - Arthrites non-érosives</b> touchant au moins deux articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement.</p> <p><b>6 - Pleurésie ou péricardite.</b></p> <p><b>7 - Protéinurie persistante &gt; 0,5 g/jour ou cylindrurie.</b></p> <p><b>8 - Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique).</b></p> <p><b>9 - Atteinte hématologique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anémie hémolytique ;</li> <li>• leucopénie inférieure à 4 000 µl constatée à deux reprises</li> <li>• lymphopénie inférieure à 1 500 µl constatée à deux reprises ou thrombopénie</li> </ul> <p><b>10 - Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence</b> (en l'absence de drogues inductrices).</p> <p><b>11 - Perturbations immunologiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• titre anormal d'anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) natif ;</li> <li>• anticorps anti-Sm ou présence d'anticorps anti-phospholipides (sérologie syphilitiques dissociée constatée à deux reprises en six mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en immunoglobulines [Ig] G ou M).</li> </ul>

- Proposés par l'American College of Rheumatology en 1982 et mis à jour en 1997.
- La présence d'au moins quatre de ses onze critères permet de conclure au diagnostic de lupus avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

➤ **Les auto-anticorps au cours du lupus érythémateux systémique :**

**Tableau 15** : Les auto-anticorps au cours du LES [65]

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Aspect</b>
<p><b>Anticorps anti-nucléaires (AAN) :</b> Généralement détectés par IFI sur cellules Hep2 98% des patients présentent ces AAN Si leur absence rend donc improbable le diagnostic de LES, leur présence n'est pas pour autant caractéristique. En cas de positivité des AAN, le laboratoire doit pratiquer une recherche d'anticorps anti ADN natif même si elle n'est pas prescrite.</p>	Plusieurs aspects Homogène, moucheté...ect selon les Auto-anticorps présents.
<p><b>Anticorps anti ADN natif (bicaténaire ou double brin)</b> Sont beaucoup plus significatifs que les AAN Ils sont recherchés par ordre de spécificité décroissante : <b>Test radio-immunologique (test de Farr)</b>, examen de référence (réservé aux laboratoires spécialisés), <b>Immunofluorescence sur Crithidia luciliae</b> (réservé aux laboratoires spécialisés), <b>Méthode immuno-enzymatique (ELISA)</b> (risque de faux-positifs). La présence d'un titre d'AAN positif associée à la positivité de l'un des tests détectant les anticorps anti ADN natifs permet de poser le diagnostic, toutefois l'absence de ces anticorps n'exclut pas pour autant le lupus. <b>Anticorps anti-nucléosome</b> : Sont utiles lorsque les anticorps anti ADN sont négatifs, sont utiles pour le diagnostic de la néphrite lupique. <b>Anticorps anti-histone</b> : Présents chez 50 à 80% des patients, mais ils ne sont pas spécifiques</p>	Nucléolaire Homogène  Homogène Homogène
<p><b>Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) par ELISA :</b> <b>Anticorps anti-Sm</b> : 30% des patients atteints de LES développent ces anticorps anti-Sm hautement spécifiques de la maladie. <b>Anticorps anti-SSA ou Ro</b> : Sont présent dans 30à50% des cas de LED, ils ne sont que très peu spécifiques de la maladie. <b>Anticorps anti-SSB</b> : présents à hauteur de 18 à 28% au cours d'un LED <b>Anticorps anti-RNP</b> : Sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30% des LED. <b>Anticorps anti-ribosomes</b> : Sont des marqueurs spécifiques mais peu sensibles on les trouve au cours neurologues.</p>	Moucheté  Moucheté Moucheté Moucheté  Cytoplasmique
<p><b>Autres autos-anticorps :</b> <b>Anticorps anti-C1q</b> : Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50) et dans les lésions tissulaires notamment dans le rein. <b>Anticorps anti-phospholipides</b> : présent chez environ 30% des patients lupiques, leur développement entraîne la survenue de thromboses artérielles et veineuses et d'avortements répétés.</p>	

➤ **Biopsie cutanée : [65]**

En cas d'atteintes cutanées, une biopsie permet de confirmer l'origine lupique des lésions. Pour ce faire, une "carotte" transversale de la peau contenant l'épiderme, le derme et l'hypoderme est prélevée, avant d'utiliser une méthode immunologique, l'immunofluorescence cutanée directe dont l'objectif est de rechercher l'éventuelle présence d'auto-anticorps et/ou du complément présent au niveau cutané.

➤ **Diagnostics différentiels : [44] [66] [67]**

Comme dans toutes les maladies auto-immunes, il convient d'exclure un certain nombre de diagnostics différentiels dont les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou encore par le parvovirus B19 qui peuvent mimer les effets du lupus.

De même, une recherche d'anticorps anti-protéine citrullinée permet d'exclure la polyarthrite rhumatoïde en cas de négativité.

Le syndrome de Goujerot-Sjögren devra également être écarté en réalisant une biopsie des glandes salivaires accessoires.

**II.3.6 Atteinte rénale au cours de lupus érythémateux systémique : [65] [68] [69] [70]**

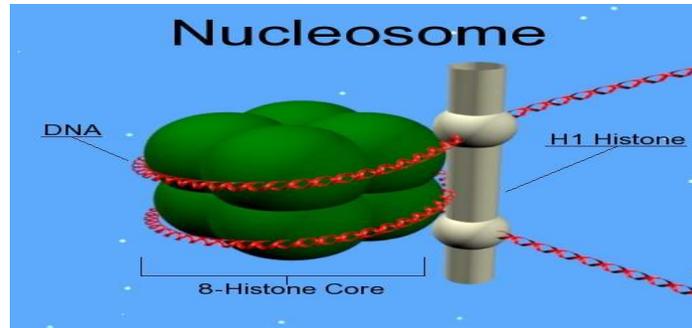
L'atteinte rénale au cours du LES est fréquente (jusqu'à 75 % selon les séries) et prend essentiellement la forme d'une atteinte glomérulaire. Elle survient surtout chez les sujets d'ethnie noire et dans les premières années du diagnostic du lupus.

La glomérulonéphrite (GN) lupique est l'atteinte rénale la plus fréquente.

Les lésions intrarénales constatées sont à la fois liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément mais sont aussi souvent secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires, notamment par des macrophages activés.

La présence d'anticorps anti-ADN natif est corrélée au développement des lésions glomérulaires dans le LED, mais les autoanticorps qui semblent directement responsables de cette atteinte rénale sont les anticorps anti-nucléosomes.

Le nucléosome est l'unité structurelle de la chromatine, composé d'un noyau protidique constitué d'histones, autour duquel s'enroule l'ADN. Ces structures sont normalement situées à l'intérieur du noyau cellulaire, mais elles sont libérées à la surface cellulaire lors de l'apoptose, après clivage de la chromatine par des endonucléases.



**Figure 20** : la structure de nucléosome. [69]

La production de nucléosomes conduit physiologiquement à une activation des macrophages qui éliminent les corps apoptotiques ; ce mécanisme régulateur est d'autant plus important que les modifications biochimiques induites par l'apoptose produisent des auto-antigènes modifiés, potentiellement immunogènes

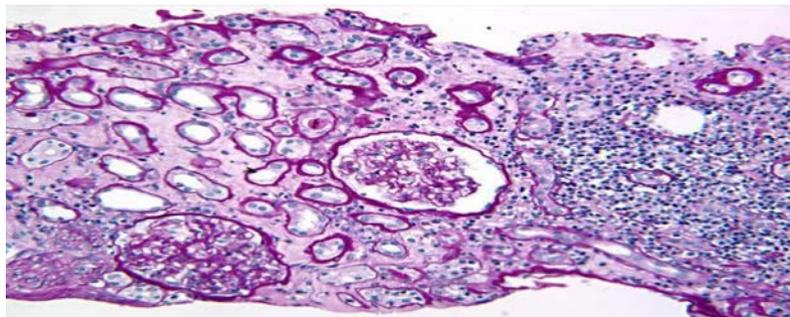
En dehors de la GN lupique, on constate parfois d'autres types de lésions du parenchyme rénal, comme des lésions vasculaires liées à un syndrome des antiphospholipides ou, plus rarement, une infiltration lymphocytaire interstitielle, parfois liée à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

➤ **Diagnostic de l'atteinte rénale au cours de lupus érythémateux systémique :**

Le diagnostic est posé par la ponction-biopsie rénale (PBR) qui doit être pratiquée précocement en cas de protéinurie persistante supérieure à 500 mg/24 h et/ou hématurie avec ou sans insuffisance rénale.

Une biopsie rénale est analysable en microscopie optique lorsqu'elle contient un minimum de dix glomérules.

Elle est complétée d'une analyse en immunofluorescence incluant un marquage avec des anticorps anti-immunoglobulines G (IgG), IgA, IgM, chaîne légère kappa, chaîne légère lambda, C3 et C1q.



**Figure 21** : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique [70]

La classification actuelle des glomérulopathies lupiques, ISN/RPS 2003, élaborée par les sociétés internationales de néphrologie et d'anatomopathologie rénale [ISN/RPS], permet de classer les atteintes glomérulaires en six types, en fonction des données de la PBR

**Tableau 16** : Classification des glomérulopathies lupiques ISN/PRS 2003 (Annexe 4) [70]

### **II.3.7 Traitement : [65]**

- **Le traitement de fond** : repose sur l'HydroxyChloroQuine voire la ChloroQuine
- **Le traitement des poussées** : doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'HCQ voire la CQ, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose. Afin de diminuer les complications cardiovasculaires, une épargne cortisonique aussi importante que possible est de plus en plus souvent proposée.

## II.4 La sclérodermie systémique :

### II.4.1 Définition : [72]

• La sclérodermie systémique est une maladie inflammatoire chronique faisant partie du groupe des connectivites, associant des dysfonctionnements :

- 1-des cellules endothéliales,
- 2-des fibroblastes
- 3-et du système immunitaire

Des manifestations viscérales, en particulier vasculaires périphériques, digestives, cardio-pulmonaires et rénales peuvent survenir au cours de la sclérodermie systémique.

Elle est parfois favorisée par une exposition à certains facteurs environnementaux comme la silice et les solvants, souvent dans un contexte professionnel.



**Figure 22** : visage de patients sclérodermies [73]

### II.4.2 Épidémiologie : [73] [74] [75] [87]

- \* La Sclérodermie systémique est une connectivité avec une :
- \* **Age** : il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans
- \* **Sexe ratio** : La Scs touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme)
- \* **Prévalence** : 31 à 659 cas / million d'habitants en Asie.
- \* **Incidence** : 0.3 à 23 cas / million par an.

**-En France :** La prévalence de la ScS est de 228 cas/million d'habitants adultes dans une étude publiée en 2016 menée en Alsace permettant par extrapolation d'évaluer le nombre des patients adultes ayant une ScS en France entre 6000 et 9000. [87]

**-En Italie :** La prévalence de la Scs est de 341 cas/million d'habitants adultes dans une étude réalisée entre 1991 et 2007 dans le nord d'Italie

**-En Angleterre :** une étude réalisée en 2000 dans le département de Newcastle a montré une prévalence de 88 cas/ million d'habitants adultes

**-Aux USA :** La prévalence de la Scs est de 658.6 cas/ million d'habitants adultes dans une étude réalisée en 1996 dans le département d'Oklahoma

### II.4.3 Physiopathologie :

- L'origine de la maladie n'est pas connue mais elle implique probablement des facteurs environnementaux sur un fond génétique de susceptibilité. La physiopathologie est dominée par des lésions microvasculaires précoces responsables de lésions endothéliales avec la production de nombreux médiateurs favorisant une réponse inflammatoire et un remodelage vasculaire.

#### ➤ **Atteinte vasculaire et microangiopathie : [76] [77] [78]**

- L'activation des cellules endothéliales conduit à l'expression de molécules d'adhésion (dont ICAM [*intercellulaire adhésion molécule*], VCAM [*vascular cell adhésion molécule*], des sélectines) qui favorisent le recrutement des cellules inflammatoires

- Perturbation de synthèse de modulateurs du tonus vasculaire avec, notamment, un excès de synthèse d'endothéline et une moindre production de monoxyde d'azote et de prostacyclines

- Les cellules endothéliales produisent, de plus, des molécules profibrosantes dont l'endothéline et le CTGF, qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses et la synthèse de composants de la matrice extracellulaire (MEC)

- Production de cytokines pro-inflammatoires (IL1 et IL-6) et de molécules profibrosantes TGF $\beta$ , PDGF

- L'évolution des lésions conduit à une raréfaction capillaire, à un épaissement de la paroi des vaisseaux en raison d'une prolifération initiale et des cellules musculaires lisses, et finalement à l'oblitération des petits vaisseaux qui est responsable d'une hypoxie et d'un stress oxydant.

#### ➤ **Inflammation et réponse immune : [79] [80] [81] [82]**

Les monocytes/macrophages circulants et tissulaires, les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les cellules stromales expriment une signature interféron de type 1 qui reflète une activation impliquant les récepteurs de l'immunité innée, les TLR (*Toll-like receptors*)

Les tissus cutanés lésés sont infiltrés par différentes cellules immunitaires : des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des macrophages, des lymphocytes B activés, des cellules dendritiques plasmacytoïdes et des mastocytes. Parmi les lymphocytes CD4<sup>+</sup>, les cellules de type Th2 (*T helper 2*), caractérisées par une prédominance de production d'IL-4 et d'IL-13, prédominent sur les cellules de type Th1

Les cytokines sécrétées par Th2 (principalement IL6) jouent un rôle important dans la physiopathologie de la SSc ; leurs taux sont en effet augmentés dans la circulation et les tissus lésés au cours de la SSc. Elles activent la prolifération des fibroblastes et augmentent leur capacité de synthèse de composants de la matrice extracellulaire

Les chimiokines ont un rôle important dans l'angiogenèse, la cicatrisation et la fibrose. Chez les patients atteints de SSc, les concentrations circulantes et tissulaires de CCL2 (*C-C motif chemokine 2* ou MCP-1) sont augmentées de même que celles de CCL18, CCL3 et IL-8.

Des autoanticorps, dirigés contre des autoantigènes ubiquitaires, nucléaires et nucléolaires (protéine centromérique B, topoisomérase I, ARN-polymérase III, etc.), ségrègent avec certains sous-types cliniques. Toutefois leur rôle pathogène reste incertain même si certains travaux ont pu suggérer leur implication dans l'activation des fibroblastes, notamment pour les anti-topo-isomérase I.

### ➤ Mécanismes de formation et caractéristiques de la fibrose dans la SSc [83]

L'aboutissement de la séquence pathogénique de la SSc est la fibrose. Elle peut toucher différents organes mais débute habituellement au niveau du derme profond de la peau. Cette fibrose est définie par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC). Elle résulte d'une synthèse exagérée de composants de la MEC, mais des défauts de résorption et des modifications de sa composition et de son organisation contribuent à sa progression.

Les dépôts de collagène, mais aussi d'acide hyaluronique, de glycosaminoglycanes ou de fibronectine, forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture d'origine et perturbe les fonctions du tissu.

Le tissu fibreux est également caractérisé par l'apparition de myofibroblastes, des cellules positives pour l'alpha-actine du muscle lisse (alpha-SMA [*smooth muscle actin*]) et résistantes à l'apoptose. Des fibroblastes résidents peuvent se différencier, de même que d'autres cellules résidentes comme les péricytes ou les cellules endothéliales.

Des cellules progénitrices (fibrocytes) pourraient aussi être attirées et contribuer à l'accumulation des myofibroblastes. Une autre source de myofibroblastes a été évoquée avec l'implication possible de cellules progénitrices, normalement confinées dans la couche graisseuse adjacente au derme, qui pourraient se distribuer dans l'ensemble du derme lésionnel, perdre leurs marqueurs adipocytiques et exprimer des marqueurs de myofibroblastes.

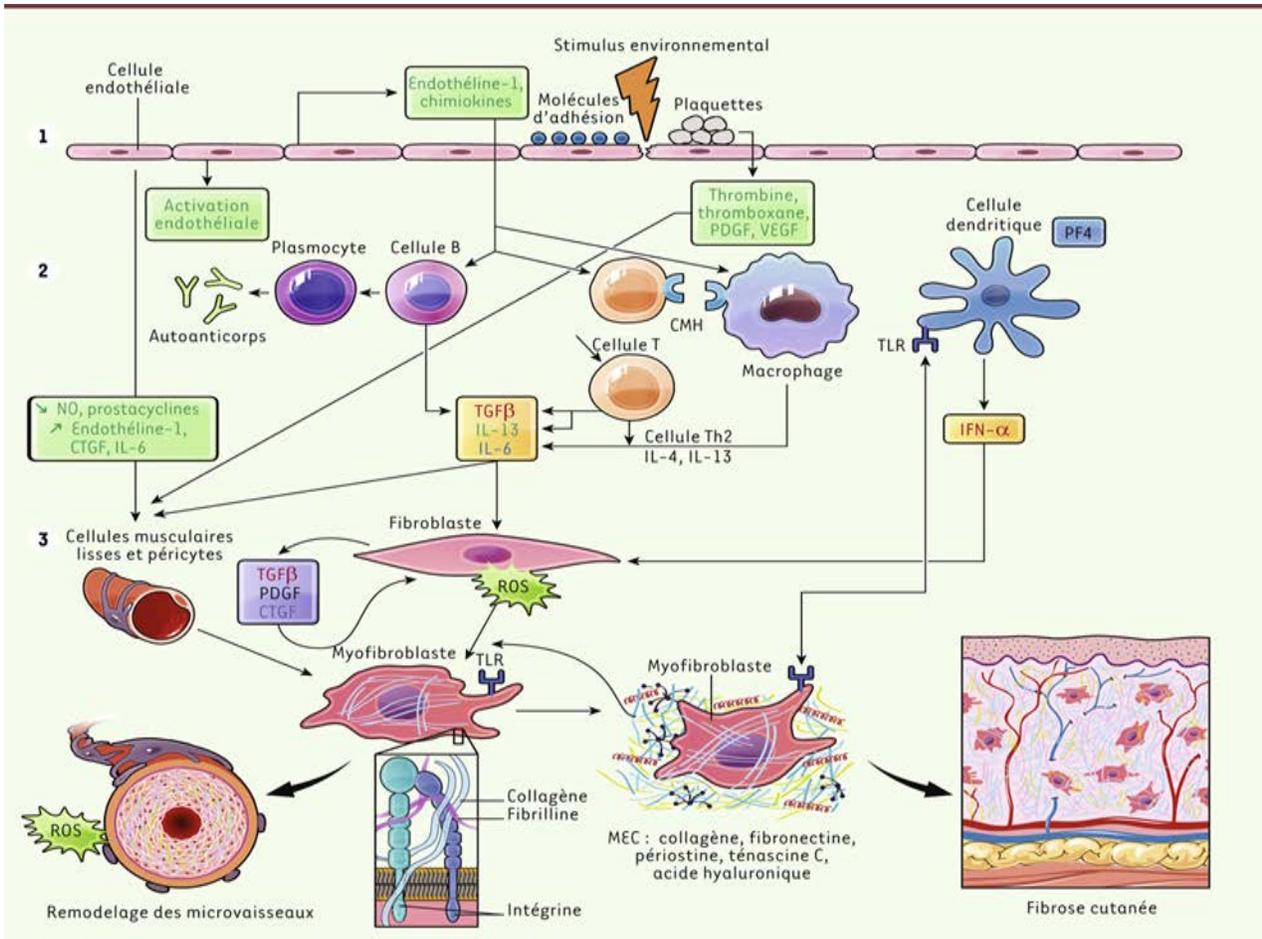


Figure23 : La physiopathologie de la sclérodemie [76]

#### II.4.4 Manifestations cliniques :

##### ➤ Manifestations cutanéomuqueuses [75]

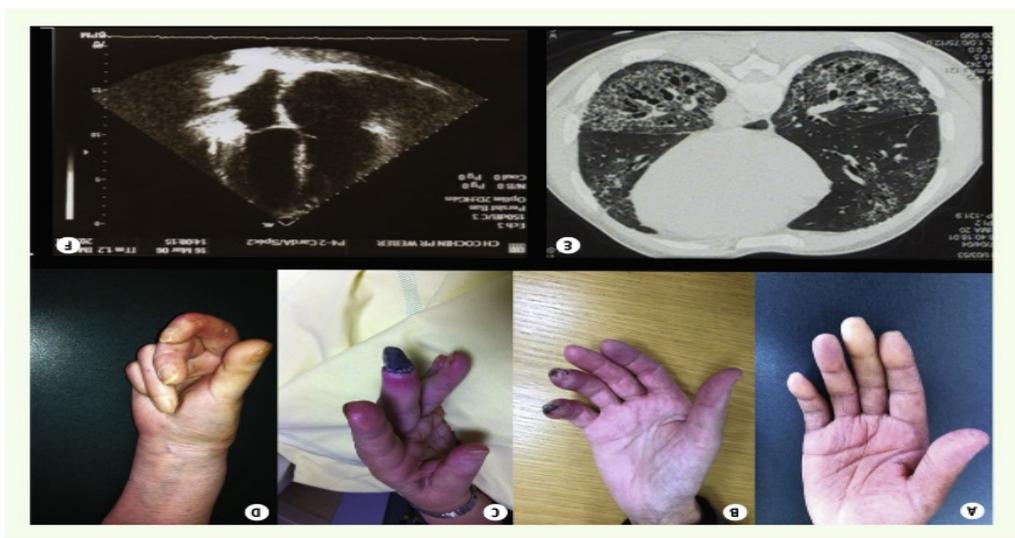
##### • Phénomène de Reynaud :

- Le phénomène de Raynaud (PR) est un signe cardinal de la sclérodemie systémique. Sa prévalence varie de 75 à 100 % des cas. Il révèle la maladie dans 50 à 100 % des cas.
- Il est souvent associé à des troubles trophiques à type de cicatrices pulpaire ou d'ulcérations digitales.
- Il est parfois isolé pendant plusieurs années avant que n'apparaissent d'autres signes de ScS. Il peut cependant être contemporain d'une atteinte cutanée ou viscérale.



**Figure 24** : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodémie généralisée). [75]

- **La sclérose cutanée** : Allant de l'atteinte localisée jusqu'à l'atteinte généralisée qui peut toucher les membres, le visage, le cou et le tronc, et qui se développe en quelques semaines, ou sur une période de 3 à 12 mois, voire plus.
  - \* Situations particulières : Le CREST syndrome est considéré comme une forme cutanée limitée.
- **La sclérodactylie** : (durcissement de la peau des doigts) est l'un des premiers signes de la sclérodémie. Dans le cas du syndrome CREST, cet épaissement cutané ne touche que la peau des mains, et parfois celle des orteils, du visage et du cou.
- **Les télangiectasies** : sont des dilatations de certains petits vaisseaux sanguins, affectent le plus souvent les mains, le visage, et les lèvres. Elles sont présentes chez la majorité des personnes atteintes de sclérodémie, et plus particulièrement du syndrome CREST.
- **La calcinose** : se caractérise par la formation de petits dépôts de calcium blanchâtres (dépôts calciques) sous la peau. On les trouve le plus souvent au niveau des doigts, des coudes et des genoux.



**Figure 25** : Manifestations cliniques de la sclérodémie [75]

**(Figure 25) :** Syndrome de Raynaud avec spasme des doigts et phase ischémique notamment du majeur (A), puis aggravation des troubles vasculaires avec nécrose digitale (B) et gangrène (C). Lésions déformantes sévères intégrant une sclérose cutanée majeure et des déformations articulaires (D) avec aspect évocateur de rétraction digitale. Lésions d'organe internes avec fibrose pulmonaire (E) et dilatation des cavités cardiaques droites dans le cadre d'une hypertension pulmonaire (F).

➤ **Atteinte oro-faciale : [84]**

Difficultés masticatoires dues à une limitation de l'ouverture buccale (inférieure à 40 mm entre les arcades dentaires) par sclérose labiale et cutanée associée à une limitation des mouvements d'excursion de la mandibule (ouverture, propulsion, latéralités droites et gauches).



**Figure 26 :** Atteinte orale [84]

- **Atteinte viscérale :**  
 - **Atteint pulmonaire : [85]**

Les dyspnées à l'effort, les toux sèches, les douleurs thoraciques et plus rarement les hémoptysies sont les symptômes les plus fréquents.

La pneumopathie infiltrante diffuse (PID) est une complication relativement fréquente de la sclérodémie systémique (ScS) et son évolution est très variable et difficile à prévoir. Sa prévalence au cours de la sclérodémie systémique varie de 16 à 100 % des cas en fonction des séries. Elle est le plus souvent asymptomatique.

- **Atteinte cardiaque : [86]**

L'atteinte cardiaque au cours de la sclérodermie est fréquente et peut concerner le myocarde, le tissu conducteur et le péricarde. En présence d'une atteinte cardiaque, le pronostic fonctionnel et vital peut être engagé.

- **Manifestations ostéoarticulaires : [88]**

Les arthralgies sont fréquentes (plus d'un tiers des patients).

La sclérodermie se manifeste fréquemment par des douleurs aux articulations, atteignant surtout les poignets, les mains, les genoux et les chevilles. Les articulations perdent leur souplesse et les douleurs peuvent être très invalidantes.

- **Atteinte digestive : [89]**

Après la peau, c'est l'appareil digestif qui est le plus fréquemment touché, puisque cela concerne 75 à 90 % des personnes atteintes de sclérodermie systémique. C'est l'œsophage qui est touché le plus précocement et le plus fréquemment. Par la suite, l'ensemble du système digestif peut être atteint.

L'atteinte de l'œsophage peut même précéder le syndrome de Raynaud.

- **Atteinte urogénitale : [75]**

Rechercher une petite vessie sclérodermique (suggérée par une pollakiurie) ; chez l'homme, une dysfonction érectile ; chez la femme, une incontinence urinaire qui ne semble pas rare et est probablement sous-estimée.

#### **II.4.5 Diagnostic de la sclérodermie systémique : [75]**

➤ **L'interrogatoire**

La cryosensibilité, la recherche d'une exposition professionnelle éventuelle à la silice, aux solvants, amenant à préciser les facteurs de risque et à réaliser une enquête professionnelle. Il faudra rechercher aussi les facteurs susceptibles d'aggraver la vasculopathie (martellement, vibrations) ainsi que l'exposition au tabac et aux toxiques (cannabis...)

➤ **Confirmation de diagnostic :**

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de plusieurs critères définis dans la classification ACR/EULAR (Tableau 1). D'autres symptômes sont possibles comme un reflux gastro-œsophagien, des calcifications sous-cutanées, des arthrites/synovites, voire une crise rénale.

**Tableau 17** : critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique [90]

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

\* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

# Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

Selon LeRoy et coll (1988-2001), on classe les sclérodermies systémiques en 3 principaux phénotypes : [20] [74]

- ✓ Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- ✓ Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- ✓ Sclérodémie systémique sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

➤ **Diagnostic Immunologique de la sclérodermie systémique [75]**

La recherche d'autoanticorps et la réalisation de la capillaroscopie périunguéale constituent les examens complémentaires de première intention réalisés au stade de suspicion de ScS.

Recherche d'auto-anticorps

➤ **Ac anti-nucléaires (AAN) :**

Par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 : la plupart des patients (>90%) ont des ANA à un titre >1/160 ou >1/200. Deux principaux types de fluorescence sont observés, aspect anti-centromère et aspect nucléolaire. Cependant, dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible identifié.

Pour les patients sans AAN ou sans spécificité identifiée, il est utile de les reconstrôler à distance car ils peuvent se positiver secondairement ou exprimer secondairement une spécificité.

\* Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS (habituellement exclusifs) :

- **Ac anti-centromères** : définis par l'aspect de la fluorescence.

- **Ac anti-topoisomérase 1 (Anti-Sc170)** : Leur identification se fait par plusieurs techniques : l'immun blot, ELISA ...ect

- **Ac anti-ARN polymérase III** : associés à un risque élevé de crise rénale sclérodermique. Leur identification repose sur l'ELISA ou l'immunoblot selon les laboratoires.

-**Ac anti-U1RNP** : qui peuvent être retrouvés au cours de la ScS. Ces Ac ne sont pas spécifiques de la ScS car ils sont présents dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte) et d'autres formes de chevauchement.

-**Ac des syndromes de chevauchement sclérodermie-myosite** : Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku. Leur identification repose sur l'immunoblot/dot.

- **Le Dot-Sclérodermie** : peut permettre de révéler la présence d'autres Ac spécifiques habituellement exclusifs comme les antifibrillarine et les anti-Th/To.

\* L'identification des Ac spécifiques permet d'identifier des formes de ScS plus à risque de certaines complications viscérales

**Tableau 18:** Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique (Annexe 5)

➤ **Examens utilisés pour le diagnostic de ScS :**

**Tableau 19 :** Examens utilisés pour le diagnostic du ScS [75]

<b>Capillaroscopie périunguéele</b>
<p>Elle consiste à observer les petits vaisseaux sanguins (capillaires) de la peau à travers l'ongle par microscope.</p> <p>Le paysage sclérodermique en capillaroscopie est défini par l'existence de méga capillaires, d'une raréfaction et d'une désorganisation des anses. Il n'est observé que dans les sclérodermies systémiques et certaines connectivites (dermatomyosites et dans les connectivites mixtes).</p>
<b>Examens biologiques nécessaires lors du bilan initial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS-plaquettes ;</li> <li>- réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique</li> <li>- Ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, CRP ;</li> <li>- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie</li> <li>- Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, <math>\gamma</math>GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines)</li> <li>- CPK</li> <li>- bandelette urinaire (éventuellement ECBU et rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon)</li> <li>- NT-proBNP (ou BNP)</li> <li>- TSH</li> <li>- Ferritinémie</li> </ul>

#### **II.4.6 L'atteinte rénale au cours de la sclérodermie systémique : [92] [93] [94]**

La crise rénale sclérodermique est la principale manifestation néphrologique observée au cours de la sclérodermie systémique, survenant approximativement chez 2 à 5 % des patients.

La CRS associe une prolifération de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses vasculaires et de myofibroblastes et un épaissement hyperplasique de l'intima des artères de petit et moyen calibres du parenchyme rénale (. Le rétrécissement des vaisseaux est progressif et peut aboutir à l'obstruction de la lumière.

L'hypoperfusion glomérulaire secondaire à ces lésions est à l'origine d'une hyperprotéinémie qui peut entraîner une HTA sévère et une insuffisance rénale aigue oligoanurique.

Les plaquettes participent à la survenue de la CRS par des phénomènes d'agrégation et de relargage de facteurs plaquettaires au niveau de la paroi des vaisseaux remaniés.

Une microangiopathie thrombotique (MAT) est retrouvée dans 43% des cas

- \* Les facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont résumés dans le Tableau 3

**Tableau 20** : Facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique. [95]

Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 3 à 5 ans
Événement cardiaque récent
Péricardite
Insuffisance ventriculaire gauche
Anémie de survenue récente
Anticorps anti-ARN polymérase III
Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents

➤ **Diagnostic de la crise rénale sclérodermique : [75] [96]**

Le diagnostic de crise rénale sclérodermique peut être établi sur les critères proposés dans le Tableau 4 ci-dessous (des critères internationaux sont en cours de définition)

**Tableau 21** : Critères de diagnostic de la crise rénale sclérodermique [75]

<b>a) Formes hypertensives</b>
<p>a) HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive &gt;140/90mmHg (ou augmentation de la PA systolique <math>\geq</math> 30mmHg ou PA diastolique <math>\geq</math> 20mmHg) obtenue à deux reprises minimum au cours de la consultation, sans autre explication que la ScS</p> <p>b) Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo- anurique, sans autre explication que la ScS (IRA selon la classification KDIGO : plus de 50% d'augmentation de la créatinine sérique à partir de la valeur de référence ou une augmentation absolue de 26.5 <math>\mu</math>mol/L)</p>
<b>Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic :</b>
<p>1. Microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, thrombopénie, schizocytose et haptoglobine basse, avec LDH élevées</p> <p>2. Rétinopathie hypertensive</p> <p>3. Œdème pulmonaire</p> <p>Anomalies évocatrices à la biopsie rénale (thrombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artérioles pré-glomérulaires et des artères arquées)</p>
<b>b) Formes normotensives</b>
<p><b>1. Augmentation du taux de créatinine &gt; 50 % de la valeur de base</b></p> <p>OU taux de créatinine <math>\geq</math> 120 % de la valeur normale supérieure du laboratoire de référence</p> <p>ET</p> <p><b>2. Un au moins des 5 critères suivants :</b></p> <p>a) Protéinurie <math>\geq</math> 2+ par bandelette</p> <p>b) Hématurie <math>\geq</math> 2+ par bandelette ou <math>\geq</math> 10 globules rouges par champ</p> <p>c) Thrombopénie &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></p> <p>d) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :</p> <p>(1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin</p> <p>(2) Augmentation du taux de réticulocytes</p> <p>e) Biopsie rénale montrant un aspect typique de crise rénale sclérodermique (thrombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artérioles pré-glomérulaires et des artères arquées)</p>

#### II.4.7 Traitement de la Sclérodermie Systémique : [75] [97] [98]

Parmi les immunosuppresseurs utilisés en traitement de fond de la ScS, on trouve le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide.

Il est recommandé d'utiliser un de ces trois immunosuppresseurs dans le traitement des formes diffuses de ScS évoluant depuis moins de trois ans. On utilise plutôt :

- ✓ Le méthotrexate en cas d'atteinte articulaire ou musculaire inflammatoire,
- ✓ Le cyclophosphamide en cas de pneumopathie interstitielle aggravative ou sévère d'emblée,
- ✓ Le mycophénolate mofétil dans les formes diffuses de la maladie en l'absence d'atteinte viscérale grave.

Une « remise à zéro » de système immunitaire par une chimiothérapie très intense est utilisée en cas des formes extrêmement sévères.

Des thérapeutiques non pharmacologiques (comme la rééducation fonctionnelle) sont dans tous les cas recommandés pour lutter contre le handicap.

## II.5 Connectivites Mixtes (Syndrome de Sharp) :

### II.5.1 Définition : [99]

La connectivité mixte est une maladie auto immune systémique inflammatoire chronique, due au dérèglement du système immunitaire et se manifeste par des symptômes très variables d'une personne à l'autre et qui peut toucher tous les organes.

Dans certains cas, les poumons, le cœur, le les reins et/ou la peau peuvent aussi être touchés. Elle est dite < Mixte > car elle se caractérise par les symptômes de quatre connectivites (LES, la Sclérodermie, La PM ou la DM et la PR).



**Figure 27 :** Atteinte des mains [99]

### II.5.2 Epidémiologie : [99] [100] [101] [102] [103]

**\*Age :** La maladie débute le plus souvent vers l'âge de 30 ans

**\*Sexe ratio :** La prédominance féminine est franche (75–90 % des patients) environs 10 femmes pour 1 homme.

**\*Prévalence :** La prévalence est évaluée, selon les études en Norvège, de 2,7 à 3,8 cas pour 100 000 habitants

**-Au Japon :** Sa prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment précis) a été estimée à 1 cas pour 37 000 personnes.

**-Au Gabon :****Tableau 22 :** Prévalence des connectivites en Rhumatologie au Gabon entre janvier 2010 et décembre 2015, [103]

Connectivites	Effectifs N=67	Prévalence %	Fréquence globale 6050/%
LES	30	44.8	0.49
SGS	10	15	0.16
DM/DPM	8	12	0.13
CM	7	10.4	0.11
SAPL	7	10.4	0.11
SSC	5	7.4	0.08

**II.5.3 Physiopathologie :**

La physiopathologie de la CM est encore mal connue. Une atteinte endothéliale est suspectée comme étant le *primum movens* de la maladie. Les mécanismes aboutissant au développement de la CM sont complexes et probablement multifactoriels

➤ **Facteurs génétiques : [104] [105]**

Plusieurs études du complexe majeur d'histocompatibilité ont montré une corrélation positive entre la CM et le phénotype HLA-DR4 (sous-type DRB1\*0401). Une augmentation des phénotypes HLA-DR1 et -DR2 est aussi trouvée. Sur le plan immunologique, une association entre certains allèles HLA-DQB1 et la présence d'anticorps anti-U1-RNP a été notée dans plusieurs études.

➤ **Facteurs environnementaux : [106] [107] [108] [109]**

Plusieurs cas de CM secondaires à une exposition prolongée au chlorure de polyvinyle ont été rapportés. Quelques observations font état d'une exposition à la silice cristalline associée à la survenue de CM.

L'hypothèse de l'implication de certains virus dans la physiopathologie de la maladie est également avancée. Parmi les virus suspectés, on peut citer le CMV (cytomégalovirus), l'HTLV 1 (*human T cell leukemia/lymphoma virus*) ou le virus influenza B

➤ **Rôle pathogène direct des auto-anticorps : [110] [11] [112]**

Les anticorps anti-U1-RNP semblent jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie.

La forme apoptotique du peptide U1-70kD possède un effet antigénique distinct de celui de sa forme intacte. La formation des anticorps anti- U1-RNP pourrait ainsi être partiellement liée à cette différence antigénique.

Les anticorps anti-U1-RNP auraient une activité anticellules endothéliales susceptible d'expliquer les lésions microvasculaires observées au cours de la CM. Leur action pourrait être intranucléaire après internalisation via leur fragment Fc. Cette internalisation pourrait aussi être permise par la reconnaissance de RNP présents à la surface des cellules. Néanmoins, les études de modèles animaux suggèrent que l'auto-immunisation contre l'antigène U1-RNP ne constitue pas le seul déterminant de la survenue d'une CM.

En effet, l'auto-immunisation de souris contre le 70 kD U1-SnRNP provoque la survenue d'un syndrome mimant une CM alors que des souris déficientes en *toll-like receptor 3* (TLR3) auto-immunisées contre le même antigène développent une glomérulonéphrite sévère évocatrice d'une néphropathie lupique. Ces données renforcent l'hypothèse d'un rôle majeur des anticorps anti-U1-RNP mais soulignent aussi l'importance de l'environnement dysimmunitaire au sein duquel les auto-anticorps sont produits.

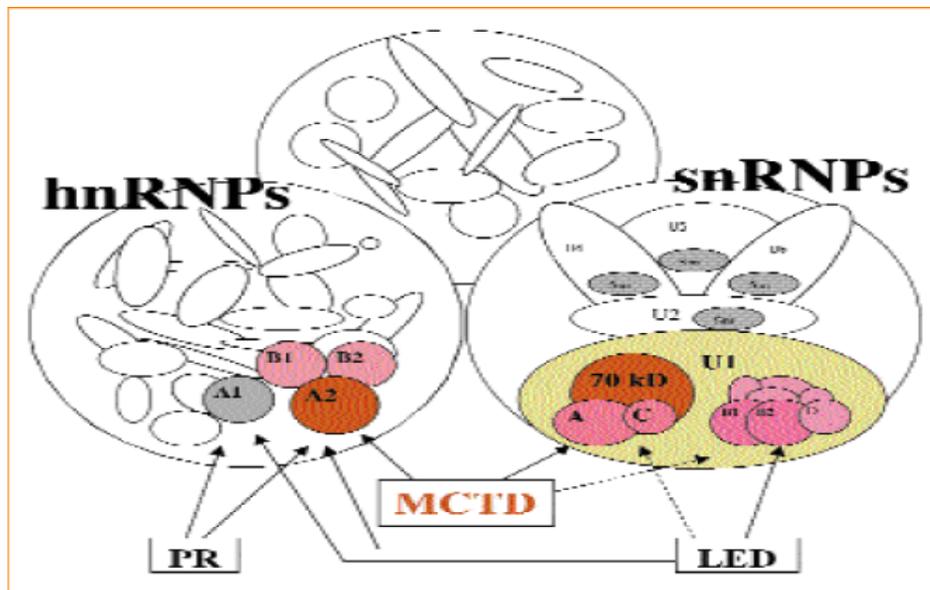


Fig. 1. Auto-immunité contre le *spliceosome*, représentation schématique. (D'après J. S. Smolen et coll.).

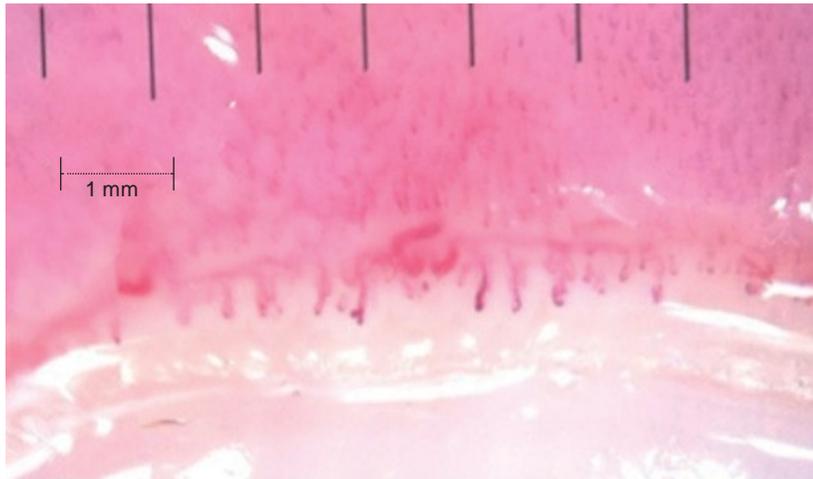
**Figure 27** : Physiopathologie de Syndrome de Sharp [110]

## II.5.4 Manifestations cliniques :

### ➤ **Phénomène de Raynaud :** [113] [114]

Le phénomène de Raynaud est presque constamment rapporté au cours de la CM. Il est présent dans 75 à 90 % des cas au moment du diagnostic et peut précéder l'installation de la maladie de plusieurs mois, voire plusieurs années.

La capillaroscopie péri-unguéale met en évidence des anomalies similaires à celles rencontrées au cours de la ScS. Néanmoins, l'aspect d'anses en « buisson » (*bushy formations* pour les Anglo-Saxons) semble plus spécifique à la CM (Fig. 1) Ces anomalies capillaroscopiques ont tendance à s'aggraver au cours de la progression.



**Figure 28 :** Image capillaroscopique montrant une raréfaction capillaire et un aspect d'anses en buissons [96]

### ➤ **Atteinte tendineuse et articulaire :** [113] [114] [115]

L'atteinte articulaire est la manifestation la plus fréquemment décrite au moment du diagnostic.

Les arthralgies et les arthrites sont retrouvées précocement chez 60% des patients. Elles peuvent constituer un tableau d'arthrite parfois sévère, érosive, déformante et destructive.

Des déformations de Jaccoud, des nodules sous-cutanés dans les régions péri-tendineuses des avant-bras et des mains ainsi qu'une calcinose juxta-articulaire sont décrits.

Des ténosynovites sont aussi rapportées, touchant en particulier les tendons fléchisseurs des doigts, associées parfois à des nodules rhumatoïdes.

### ➤ **Atteinte cutanée :** [115] [116]

Les patients atteints d'une CM peuvent développer une véritable sclérodactylie. Cette manifestation est présente dans plus de 30% des cas. Elle se traduit par une peau cartonnée devenant difficile à plisser, avec des difficultés à la mobilisation des doigts.

L'aspect de (Puffy Fingers) correspondant aux doigts boudinés ou en Saucisses est la résultante de l'atteinte inflammatoire articulaire de thésynovites et de l'infiltration cutanée.



**Figure 29** : Aspect de doigts boudinés ou *puffy fingers* au cours de la connectivité mixte. [115]

➤ **Atteinte respiratoire :** [114] [118] [119] [120]

L'atteinte respiratoire est un des éléments majeurs de gravité de la CM. Elle en constitue l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic. Cette atteinte peut être asymptomatique ou s'exprimer par une dyspnée, des douleurs pleurétiques, une toux ou des anomalies auscultatoires.

La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès. Son incidence a été évaluée à 4%

➤ **Atteinte gastro-intestinale :** [121] [122]

L'atteinte digestive de la CM est fréquente et sa prévalence varie de 66 à 74 %. L'œsophage est l'organe le plus touché, avec une symptomatologie dominée par le pyrosis et la dysphagie.

### II.5.5 Diagnostique de la connectivité mixte : [123] [124]

**Tableau23** : Critères de classification de la CM adapté et traduit de [123] [124]

Critères de Sharp (1987)	Critères de Kasukawa (1987)	Critères d'Alarcon-Segovia (1987)	Critères de Kahn (1991)
<p><b>A. Critères majeurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Myosite sévère</li> <li>2. Atteinte pulmonaire : –DLCO &lt; 70 % –HTAP –lésions histologiques vasculaires prolifératives</li> <li>3. Syndrome de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne</li> <li>4. Mains gonflées ou sclérodactylie</li> <li>5. Anticorps anti-ENA 1/10 000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs</li> </ol> <p><b>B. Critères mineurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alopécie</li> <li>2. Leucopénie</li> <li>3. Anémie</li> <li>4. Pleurésie</li> <li>5. Péricardite</li> <li>6. Arthrite</li> <li>7. Névralgie du trijumeau</li> <li>8. Rash malaire</li> <li>9. Thrombopénie</li> <li>10. Myosite modérée</li> <li>11. Antécédent de mains gonflés</li> </ol>	<p><b>A. Symptômes communs</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Raynaud</li> <li>2. Doigts gonflés</li> </ol> <p><b>B. Anticorps anti-RNP :</b></p> <p><b>C. Symptômes :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. De LES :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–polyarthrite</li> <li>–adénopathies</li> <li>–rash malaire</li> <li>–péricardite ou pleurésie</li> <li>–leucopénie ou thrombopénie</li> </ul> </li> <li><b>2. De ScS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–sclérodactylie</li> <li>–fibrose pulmonaire ou symptôme restrictif ou baisse de la DLCO</li> <li>–hypomotilité ou dilatation œsophagienne</li> </ul> </li> <li><b>3. De PM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–faiblesse musculaire</li> <li>–élévation des enzymes musculaires</li> <li>–tracé myogène à l'EMG</li> </ul> </li> </ol>	<p><b>A. Critères sérologiques :</b> anticorps anti-RNP &gt; 1/6000</p> <p><b>B. Critères cliniques :</b></p> <p>Mains gonflés Synovite</p> <p>Myosite prouvée (biologiquement ou histologiquement)</p> <p>Syndrome de Raynaud</p> <p>Acrosclérose, avec ou sans sclérodémie proximale</p>	<p><b>A. Critère sérologique :</b> présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP, correspondant à des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté, &gt; 1/2000</p> <p><b>B. Critères cliniques :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Raynaud</li> <li>2. Synovite</li> <li>3. Myosite</li> <li>4. Doigts gonflés</li> </ol>
<p>MTCD certaine si 4 critères majeurs Absence d'anti-Sm</p> <p>Anti-RNP 1/4000, MCTD probable si 3 critères majeurs et anti-RNP 1/1000 ou 2 critères majeurs et un critère mineur et Anti-RNP &gt; 1/1000</p>	<p>MCTD si présence d'au moins un des deux symptômes communs et anti-RNP + et présence d'au moins un signe d'au moins deux connectivités : LES, ScS ou PM</p>	<p>MCTD si critère sérologique et au moins 3 critères cliniques (mais si 1, 4 et 5 sont présents, un des deux critères restants (2 ou 3) doit être présent).</p>	

➤ **Diagnostic immunologique :**

✓ **Anticorps anti-U1-RNP : [125] [126] [127]**

Les anticorps anti-U1-RNP à un taux élevé constituent l’empreinte biologique caractéristique de la CM.

Ce sont des auto-anticorps antinucléaires dont la fluorescence est le plus souvent mouchetée et appartiennent au sous-type d’anticorps anti-ENA (*extractable nuclear antigen* encore appelés antigènes nucléaires solubles).

L’isotype IgG d’anti-U1- RNP serait davantage associé à la CM alors que les IgM seraient plus fréquemment rencontrés au cours du LES. De même, les anticorps anti-U1-RNP n’auraient pas strictement la même cible antigénique au cours du LES et de la CM.

✓ **Autres auto-anticorps : [128] [129] [130] [131]**

La présence d’anticorps antiphospholipides (aPL) est notée chez 15 à 20 % des patients atteints d’une CM. À la différence de ce qui est observé au cours du LES, la positivité des anticorps antiphospholipides lors de la CM est plus rarement associée aux manifestations thromboemboliques ou obstétricales caractérisant le syndrome des antiphospholipides. Cela peut s’expliquer par un titre plus faible d’aPL et une plus grande prévalence des IgM comparativement aux IgG reconnus plus thrombogènes. Les anticorps anticellules endothéliales pourraient constituer un marqueur de l’activité de la maladie et de la sévérité de l’atteinte microvasculaire.

✓ **Caractéristiques biologiques non spécifiques : [132]**

Une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou une augmentation de la vitesse de sédimentation peut être observée au cours des poussées de la maladie mais la présence d’un syndrome inflammatoire biologique doit avant tout faire rechercher une complication infectieuse chez ces patients sous traitement immunosuppresseur.

Les autres marqueurs biologiques diffèrent peu de ceux rencontrés au cours du LES : anémie inflammatoire, lymphopénie et hypergammaglobulinémie polyclonale.

➤ **Diagnostics différentiels, formes de passage et entités nosologiques frontières [132]**

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome de Sharp sont les maladies systémiques avec lesquelles il partage certaines caractéristiques cliniques. Ainsi, ScS, LES, syndrome de Gougerot- Sjögren, PR, DM et PM à leur phase débutante peuvent avoir une présentation clinique proche de la CM. La positivité des anti- corps anti-U1-RNP constitue alors un argument biologique fort en faveur d’un syndrome de Sharp.

Il convient de bien différencier la CM, entité nosologique définie cliniquement et biologiquement, de la connectivité indifférenciée (*undifferentiated connective tissue disease* pour

les Anglo-Saxons) qui correspond à une maladie systémique partageant des caractéristiques cliniques et sérologiques communes à plusieurs connectivites mais qui ne remplit pas pleinement leurs critères de classification. La CM doit également être distingué du concept de syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*).

### **II.5.6 Atteinte rénale au cours de syndrome de Sharp : [133] [134] [135] [136]**

Des anomalies du sédiment urinaire sont rencontrées chez près d'un patient sur quatre. Une leucocyturie associée à une protéinurie modérée est en faveur d'une atteinte interstitielle qui est rare lors de la CM et proche de celle décrite au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Des cas de syndromes néphrotiques ont été rapportés. L'atteinte rénale sévère est relativement rare. À l'inverse les formes juvéniles de connectivites mixtes sont associées à un risque accru d'atteinte néphrologique.

L'indication de la biopsie rénale se doit donc d'être plus large chez l'enfant afin de ne pas méconnaître une néphropathie débutante très souvent paucisymptomatique.

Les néphropathies vasculaires sont rares mais d'authentiques crises rénales avec hypertension artérielle sévère, insuffisance rénale aiguë et microangiopathie thrombotique ont néanmoins été rapportées.

### **II.5.7 Traitement: [137]**

Le traitement de la CM est avant tout celui des différentes connectivites intriquées chez un patient donné. La plupart des formes mineures répondront favorablement au traitement par AINS, hydroxychloroquine, ou à de faibles doses de corticoïdes. Les formes modérées à sévères nécessitent habituellement des doses de corticoïdes moyennes à élevées (environ 0.5 à 1mg/kg/j), associées en cas d'atteinte viscérale sévère à un autre traitement immunosuppresseur. Le traitement symptomatique

## II.6 Les vascularites

### II.6.1 Définition des vascularites : [139]

Les vascularites systémiques sont des affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires, veinulaires et veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire, qui intéresse aussi bien l'endothélium que le média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération sont la conséquence de l'atteinte endothéliale.

- Les vascularites systémiques comprennent : [140]
  1. Des angéites nécrosantes comme la périarthrite noueuse, la maladie de Kawasaki, la granulomatose de Wegener (GW), le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch (PSH) ou, le syndrome de Churg et Strauss (SCS). Dites à ANCA+, elles peuvent être primitives ou secondaires à des infections ou à d'autres maladies systémiques. (Objet de notre travail)
  2. Des angéites non nécrosantes à ANCA-, comme la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (ne font pas objet de notre travail)

### II.6.2 Classification des vascularites :

#### ✓ Critères histologiques de classification : [140]

#### 1-macroscopiquement :

- le type et le calibre des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de divisions ; vaisseaux dits de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et post-capillaires ; vaisseaux de moyen calibre occupant une position intermédiaire).

#### 2-microscopiquement :

- le type de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire).

**Tableau 24 :** Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, 1993 [141]

Types de vascularites	définition
<b>*Vascularites des vaisseaux de petit calibre*</b>	
Granulomatose de Wegener :	-Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérielles, artère) Granulonéphrite nécrosante fréquente.
Syndrome de Churg et Strauss :	- Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
Polyangéite microscopique :	- Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immun affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, Artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire souvent observée.
Purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein :	-Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein Arthralgie et arthrites fréquentes.
Cryoglobulinémie mixte :	- Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant essentiellement les petits vaisseaux. Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein sont souvent atteints.
Vascularites cutanées :	-Vascularites cutanées isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

➤ Les vascularites à ANCA positif :

Tableau 25 : Epidémiologie des vascularites

Type de pathologie	Age moyen	Sex-ratio	Prévalence (/million d'habitants)	Incidence (/million d'habitants)
<b>Syndrome de Churg et Strauss</b>	Entre 30 et 50 ans.	2H/1F	-7 en Allemagne de nord et 2 au sud en 1994. -13 en Norvège en 1996 -1,8 aux Etats-Unis en 1999.  -10,7 en France en 2000.	-4 aux Etats-Unis 3,1 en Grande Bretagne -1 en Allemagne -0,9 en Espagne -0,5 en Norvège.
<b>La polyangéite microscopique</b>	Plus de 50 ans	1F/1H.	-en Europe varie entre 0 et 94. -25 En France, dans le département de la Seine-Saint-Denis	-1,5 à 11,6 en Europe. -24,5 au Koweït
<b>La granulomatose de WEGENER</b>	Survient surtout chez l'adulte âgé de 35 à 55 ans. Mais des formes pédiatriques et surtout gériatriques sont décrites.	1F/1H	-24 à 150 avec un gradient nord-sud en Europe. -24 en France -42 à 58 en Allemagne	-5,2 à 12 en Norvège -1,5 à 6,1 à Leicester en Angleterre

[142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157]

### II.6.3 physiopathologies des vascularites : [158] [159]

La physiopathologie débute par une activation des cellules présentatrices d'antigène par des composants bactériens, puis une stimulation des lymphocytes Th17 par l'IL- 23, qui produisent l'IL- 17 et activent les macrophages. Ces cellules macrophagiques sécrètent elles-mêmes des cytokines pro inflammatoires telles l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , qui activent les polynucléaires neutrophiles, entraînant une translocation de la protéinase 3 à leur surface et sa libération dans la circulation.

La génération d'une réponse humorale anti-PR3 et anti-MPO par les lymphocytes B conduit à la production des ANCA, qui peuvent interférer avec la PR3 et la MPO membranaire des

neutrophiles et modifier leur fonction cellulaire, les rendant auto réactifs vis-à-vis des structures endothéliales.

La formation des granulomes, observée essentiellement dans les phases précoces ou localisées de la maladie, fait intervenir plutôt des lymphocytes T de type Th1, alors que l'atteinte vasculitique, plus tardive impliquerait surtout des lymphocytes de type Th2.

#### II.6.4 Manifestations cliniques :

##### ➤ **Signes généraux : [160] [161] [1162] [148]**

Des manifestations générales inaugurales, fièvre et/ou altération de l'état général, sont présentes chez la plupart des patients, parfois plusieurs semaines ou mois avant que ne s'installe une forme plus bruyante de la maladie. Des myalgies, des arthralgies et/ou plus rarement des arthrites sont constatées dans 56-76 % des cas au moment du diagnostic.

##### ➤ **Atteinte neurologique : [163] [164] [165] [166]**

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes au cours de syndrome de CHURG et la Granulomatose de WEGNER essentiellement sous forme d'une multinévrite rarement d'une polyneuropathie.

Les atteintes neurologiques centrales sont rares plus tardive que l'atteinte périphérique, mais représentent un facteur du mauvais pronostic du syndrome de CHURG et STRAUSS et une cause importante de mortalité.

##### ➤ **Atteinte ORL : [167] [168]**

Une rhinite allergique est fréquente (70 %) à la phase initiale de la maladie de CHURG et STRAUSS à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale. Une sinusite maxillaire présente au moment du diagnostic ou une histoire de sinusite chronique est constatée chez 62,5 % des patients.

Une obstruction nasale persistante, des douleurs nasales, une sinusite, une rhinite traînante, éventuellement hémorragique et/ou croûteuse, des épistaxis répétées, une otite moyenne séreuse et/ou une hypoacousie sont les signes les plus fréquents, notés chez 70 à 100 % des patients de polyangeite de WEGENER.

##### ➤ **Atteinte digestive : [167] [170]**

Les lésions siègent tout au long du tractus digestif. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs abdominales présentes chez 30 à 60 % des patients atteints du syndrome de CHURG et STRAUSS, et 5 à 11% de la polyangéite de WEGNER, à moindre degré des nausées, des vomissements et la diarrhée.

➤ **Atteinte cardiaque : [171] [172] [168] [153] [166]**

L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours du syndrome de CHURG et Strauss. Sa fréquence varie entre 15 et 56%. Il s'agissait d'une péricardite et d'une atteinte myocardique, nettement plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'ANCA. Cliniquement dominées par l'insuffisance cardiaque caractérisée par son installation rapide et sa sévérité.

L'atteinte est plus rare dans la polyangéite de WEGNER concernant 6 % des patients, dont la tachycardie sinusale est fréquente de même que les troubles du rythme, en particulier auriculaire.

➤ **Atteinte broncho-pulmonaire : [173] [174] [175] [176] [177] [154]**

Dans le syndrome de CHURG et STRAUSS, l'asthme est presque constant présent chez 96 à 100% des

Elle débute relativement tardivement, vers l'âge de 30ans et est souvent sévère, cortico-dépendante, presque d'emblée dans 1 cas sur 2, à dyspnée continue et /ou avec des crises paroxystiques graves.

Une hémorragie intra alvéolaire est observée chez environ 1/3 des patients atteints de polyangéite microscopique. Associée à l'atteinte rénale, elle définit le syndrome pneumo-rénal. Les hémoptysies peuvent être modérées et répétées, responsable de détresse respiratoire, d'anémie voire d'état de choc.

Des nodules pulmonaires sont les lésions les plus caractéristiques de la polyangéite de WEGNER, constatés chez 40 à 66 % des patients. Ils sont uni ou bilatéraux, uniques ou multiples. Leur nombre est variable, mais reste en général < 10, de même que leur taille, de 0,5 à 10 cm de diamètre. Des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux sont observés chez 30 à 50 % des patients, et/ou un épanchement pleural chez 9 à 28 %.

➤ **Atteinte cutanée : [175] [178] [179]**

Les manifestations cutanées sont polymorphes et fréquentes et s'observent en moyenne chez 10 jusqu'à 70% des patients dans certains pathologies, à types surtout de purpura vasculaire. D'autres manifestations sont retrouvées comme les lésions ulcéro-nécrotiques et gangréneuses digitales ou des orteils, syndrome de Raynaud, des nodules sous cutanés qui sont présents chez environ 1/3 des patients de CHURG et Strauss, des lésions muqueuses endobuccales surtout dans le cas de la polyangéite de WEGNER.

## II.6.6 Diagnostic : [175] [158] [148]

➤ **Examens biologiques :**

- ✓ FNS : anémies importantes souvent inflammatoire, une hyper éosinophilie >1500/mm<sup>3</sup> surtout dans le syndrome de CHURG et Strauss.

- ✓ CRP élevé, VS accélérée, un syndrome inflammatoire non spécifique.

Les ANCA sont recherchés par IFI et Elisa combinée

**Tableau 26 :** Diagnostic immunologique des vascularites

Type de vascularites	Type d'ANCA	Spécificité antigénique
Polyangeite microscopique :	p-ANCA (75-80%)	anti-MPO
	c-ANCA ou p-ANCA+c-ANCA	Anti-PR3 Anti-MPO+anti-PR3
CHURG et Strauss	p-ANCA+c-ANCA (35-40%)	Anti-MPO+anti-PR3
Granulomatose de WEGENER	c-ANCA (90%) p-ANCA (10%)	Anti-PR3 Anti-MPO

➤ **Critères de classification :**

**Tableau 27 :** Définition du syndrome de Churg et Strauss, Conférence de Consensus de Chapel Hill (1994)

<b>Critères (adaptation de Reid et al.)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme</li> <li>• Éosinophilie sanguine</li> <li>• Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre</li> <li>• Inflammation de l'appareil respiratoire riche en éosinophiles et Inflammation de l'appareil respiratoire riche en granulomes</li> </ul> <p>Commentaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères de définition et de classification des vascularites Systémiques non adaptés pour servir de critères diagnostiques.</li> <li>• Prérequis d'une lésion histologique de vascularite</li> <li>• Granulomatose rarement mise en évidence dans l'appareil Respiratoire</li> </ul>

Source : Jennette et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994 ; 37 : 187-92.

**Tableau28 :** Critères de classification de l'ACR (1990) des vascularites

<p>Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 Des 4 critères suivants permet le classement comme Granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % Et une spécificité de 92 %.</p> <p>1 : Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales Ou faciales douloureuses)</p> <p>2 : Anomalies à la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, Infiltrats fixes)</p> <p>3 : Anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique Ou cylindres)</p> <p>4 : Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi Et/ou autour des artères ou artérioles)</p>
---

**Tableau 29** : diagnostic différentiel

Manifestations cliniques	Syndrome de Churg et Strauss	Granulomatose de Wegener	Polyangeite microscopique
Antécédents d'allergie	++++	0	0
Asthme	++++	0	0
Atteinte pulmonaire	+++	+++	+++
Multinévrite	+++	+	+
Atteinte digestive	+++	+/-	+/-
Atteinte cardiaque	++	+	+
Atteinte ORL	++	+++	+++
Atteinte articulaire	++	++	++
Glomérulonéphrite	+	+++	+++
Hypertension artérielles	+/-	+	+
Atteinte ophtalmologique	+	++	++
Hyper éosinophilie	++++	+/-	+/-
p-ANCA	++	+	+
c-ANCA	0	++++	++++
Micro anévrisme à l'arthrographie	+/-	0	0

### II.6.7 L'atteinte rénale au cours des vascularites : [180] [181] [182] [183] [171] [168] [158]

L'atteinte la plus typique est une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extra capillaire avec croissants, pauci-immune dans le cas de Granulomatose de WEGNER. Elle se traduit par une hématurie, le plus souvent microscopique, et une protéinurie. Son association à une hémorragie intra-alvéolaire définit le syndrome pneumo-rénal. L'insuffisance rénale peut être sévère d'emblée et nécessite l'hémodialyse.

Des manifestations rénales beaucoup plus rares ont été rapportées, comme des anévrismes des branches des artères rénales, voire d'authentiques micro-anévrismes intra-parenchymateux. Chez l'homme, plusieurs cas d'atteinte granulomateuse de la prostate ont été décrits, ainsi que des orchites et/ou urétrites et/ou ulcérations péniennes.

La prévalence de l'atteinte rénale au cours des vascularites est variable dont 16,5% des patients au cours de syndrome CHURG et Strauss sont touchés, 45 à 90% au cours de Granulomatose de WEGENER et 79 à 97% au cours de polyangéite microscopique.

**II.6.8 Traitement : [168]**

- ✓ Corticoïdes seuls, auxquels seront ajoutés des immunosuppresseurs uniquement en cas d'échec ou rechute.
- ✓ L'association corticoïdes-immunosuppresseur, avant tout le cyclophosphamide en bolus intraveineux, associée à des échanges plasmatiques en cas d'insuffisance rénale sévère. La place des nouvelles biothérapies reste encore à définir, et des études sont en cours.

**Objectif :**

**Principal :**

- Etablir une corrélation clinico-immunologique entre l'atteinte rénale et la présence de certains auto-anticorps.
- Evaluation de l'intérêt du profil en auto-anticorps des patients en cours des connectivites.

**Secondaire :**

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

**III.1 Matériels et méthodes :****III.1.1 Matériels :****III.1.1.1 Matériels biologiques :****III.1.1.1.1 Populations étudiées :**

C'est une étude rétrospective et prospective descriptive réalisée au sein de laboratoire d'immunologie au CHU Hassiba BEN BOUALI portant sur l'exploration des connectivites accomplie sur 304 patients orientés des différents services s'étalant du Janvier 2017 au Mai 2018.

**III.1.1.1.2 Critères d'inclusion :**

Patients présentant une connectivite.

**III.1.1.1.3 Critères de non inclusion :**

Patients qui n'expriment pas une connectivite.

**III.1.1.1.4 Recueil des données :**

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

Les corrélations ont été faites par EXCEL.

**III.1.1.2 Matériels non biologiques :****III.1.1.2.1 Fiche de renseignement : (Annexe 6)**

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

**III.1.1.2.2 Tubes de prélèvement :**

Tubes secs : pour récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différentes autos anticorps

**III.1.1.2.3 Appareillage :**

- pour l'IFI : microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss
- pour ELISA : lecteur ELISA à microplaque de type MRXe marque Dynex bioscience
- Congélateur Jouan (-80°)
- Centrifugeuse Jouan de type BR3.11
- Bain marie

- Micropipettes : 5 $\mu$ l, 100 $\mu$ l, 500 $\mu$ l, 1000 $\mu$ l

- Agitateur magnétique

#### III.1.1.2.4 Réactifs :

-pour IFI : les lames Hep2, Hep2000, Crithidia Luciliae de marque EURIOMMUN

-pour ELISA : on utilise de kits pour les anticorps anti ribosomes, anti ADN, anti nucléosome, anti CCP, anti antigène solubles (ENA), anti APL, anti B2GP et les anticardiolipines

#### III.1.1.2.5 Consommables :

Embouts, gants, compresse, eau distillée, tubes sec, Eppendorf, papiers absorbant, portoir, embouts récipients, étiquettes cuve à coloration, lamelles couvre-objets 24 $\times$ 60mm

### III.1.2 Méthodes :

#### III.1.2.1 Immunofluorescence indirecte IFI :

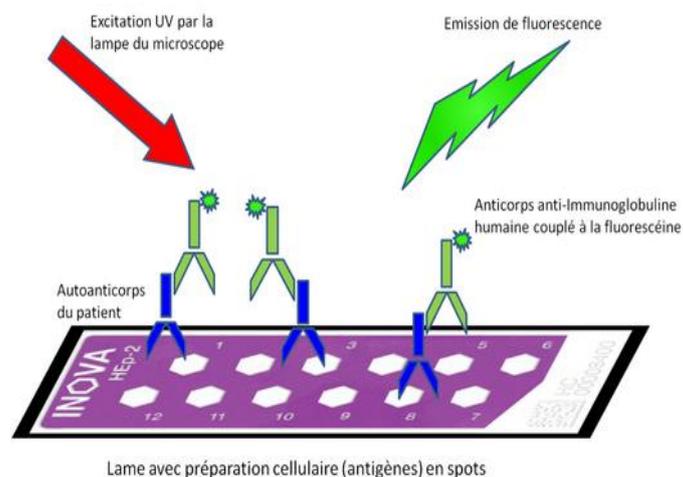
##### III.1.2.1.1 Principe :

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

Les lames sur lesquelles ont été fixées les cellules sont incubées avec le sérum du patient dans des dilutions croissantes

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

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



**Figure 31** : principe Immunofluorescence indirecte IFI

On distingue 3 types de substrat :

- Cellule Hep2 :

Permet la détermination qualitative des anticorps anti-nucléaires (AAN) par l'utilisation des lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules Hep2 (Human epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale des cellules épithéliales humaines qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation de plus, ces cellules étant tumorales, elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification d'anticorps particuliers

- Cellules Hep2000 :

Ce système de test utilise des cellules Hep2 transfectées, qui permettent l'identification spécifique des auto-anticorps anti-SSA/Ro présentant un motif fluorescent caractéristique sur les cellules transfectées

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

- Crithidia Luciliae :

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

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

### III.1.2.1.2 Résultats et interprétations :

- **Résultat et interprétation sur Hep2/Hep2000 :**

- ✓ **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 Hep2

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

#### **A- HOMOGENE :**

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

**B- MOUCHETE :**

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

**C- CENTROMERIQUE :**

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

**D- NUCLEOLAIRE :**

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

On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'auto-anticorps anti-mitochondries (AMA), anti-muscle lisse (ASMA) ou autres.

Autres aspects: Cytoplasmique, Anti-mitochondrie, Anti-matrice ...

**III.1.2.1.3 Applications :**

- Détection des auto-anticorps anti-nucléaires : Hep2 Hep2000
- Détection des auto-anticorps anti-ADN natif : Crithidia Luciliae

**III.1.2.1.4 Avantages et inconvénients :**

**Tableau 30 :** Avantages et inconvénients de l'immunofluorescence indirecte IFI

Avantages	Inconvénients
-la possibilité de réaliser des marquages multiples sur un même échantillon de cellules -la sensibilité -la rapidité et la facilité d'utilisation -augmentation de l'intensité lumineuse, car il y'a plusieurs sites de fixation sur les anticorps primaires, ce qui permet d'avoir plusieurs anticorps secondaires fixés dessus.	-la possibilité de réaction faussement positive ou faussement négative -Crithidia Luciliae est un test spécifique adapté aux petites séries mais il est moins sensible et semi-quantitatif -non automatisé nécessite un contrôle de chaque étape.

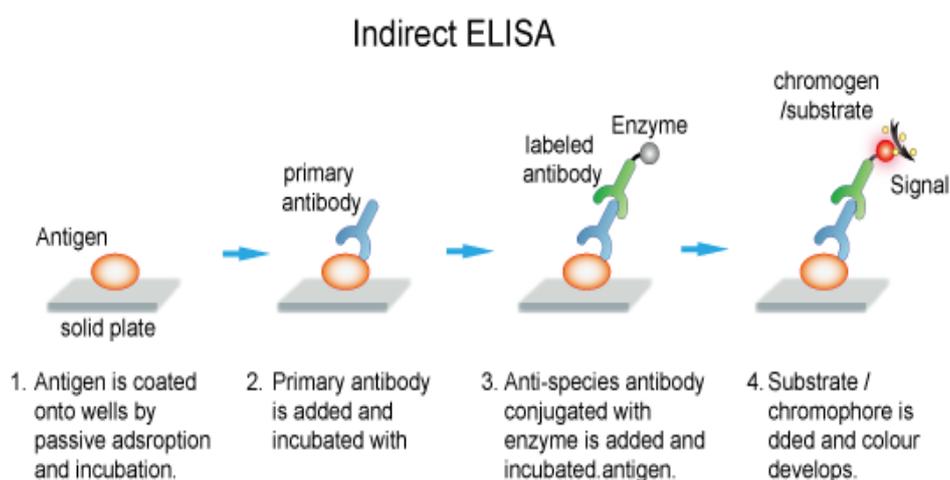
**III.1.2.1.5 Mode opératoire :** (Annexe 7)**III.1.2.2 Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) :****III.1.2.2.1 Principe :**

L'antigène est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de microtitraion en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les prêt-à-l'emploi et les sérums

des patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les Ac présent dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits.

Les molécules non liées au Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-Ac du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage.

L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de coloration ainsi développé. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré, la présence ou l'absence d'auto-Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage.



**Figure 32** : Principe Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

### III.1.2.2 Résultats et interprétations :

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

La valeur assignée au contrôle faible est indiquée sur son flacon. L'ELISA est une technique très sensible et peut de ce fait détecter de très faibles différences chez les patients, de ses procédés, contrôles et équipements.

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

**III.1.2.2.3 Application :****Tableau 31 :** Application de l'ELISA :

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

**III.1.2.2.4 Avantages et Inconvénients :****Tableau 32 :** Avantages et inconvénients de l'ELISA

Avantages	Inconvénients
-L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique -L'utilisation d'anticorps secondaires rend la technique sensible -Technique accessible à tous les biologistes -La détection du signal ne nécessite pas la présence d'appareillage spécialisé -La validité des trousse est d'environ 1 an	-La réaction enzymatique rend cette technique dépendante de la température, du PH et de l'éclairement -Détection limitée

**III.1.2.2.5 Mode opératoire : (Annexe 8)****III.1.2.3 Technique d'immunomarquage (immuno- blot) :****III.1.2.3.1 Principe :**

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

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

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

**III.1.2.3.2 Résultats et interprétation :**

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

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

**III.1.2.3.3 Application :**

Identification spécifique quantitative de 14 antigènes différents : nRNP, Sm, SSA, SSB, Scl70, PM-Scl, dsDNA, Histone, Nucléosome, protéine ribosomale dans le sérum humain.

**III.1.2.3.4 Avantages et inconvénients :**

**Tableau 33 :** Avantages et inconvénients de l'immuno- dots

Avantages	Inconvénients
-Spécifiée -Identification des Ag	-Faible sensibilité

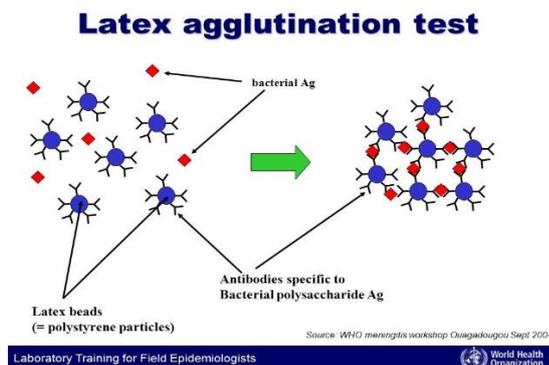
**III.1.2.4 Test d'agglutination :**

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

**III.1.2.4.1 Réaction d'agglutination au LATEX :****III.1.2.4.1.1 Principe :**

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

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



**Figure 33** : principe de la réaction d'agglutination au LATEX

#### III.1.2.4.1.2 Interprétation :

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

- Réaction positive : la présence d'agglutination indique un contenu en FR dans le sérum  $>8\text{UI/ml}$
- Un sérum positif doit être titré : il faut faire des dilutions de deux en deux en NaCl
- Le titre est défini comme étant la plus grande dilution donnant un résultat positif
- Réaction négative : l'absence d'agglutination indique un contenu en FR  $<8\text{UI/ml}$

#### III.1.2.4.1.3 Mode opératoire : (Annexe 9)

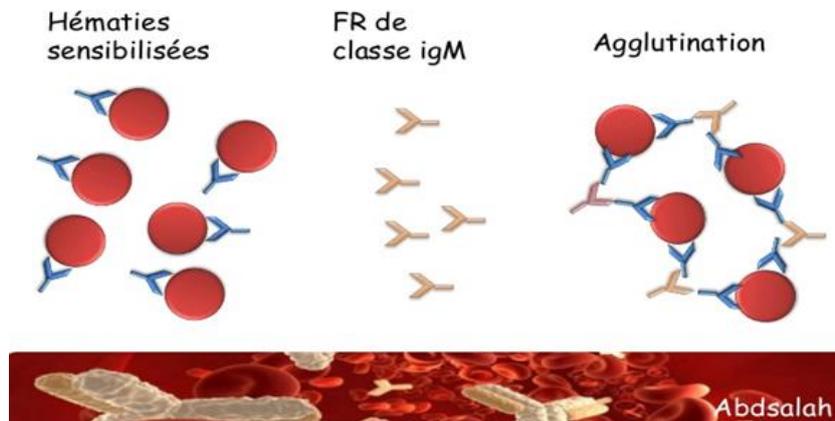
#### III.1.2.4.2 Réaction de Waaler Rose :

##### III.1.2.4.2.1 Principe :

C'est une technique d'hémagglutination basée sur les propriétés hémagglutinantes spécifiques du FR

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

## Principe



**Figure 34** : principe de la réaction de Waaler Rose

#### III.1.2.4.2.2 Interprétation :

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

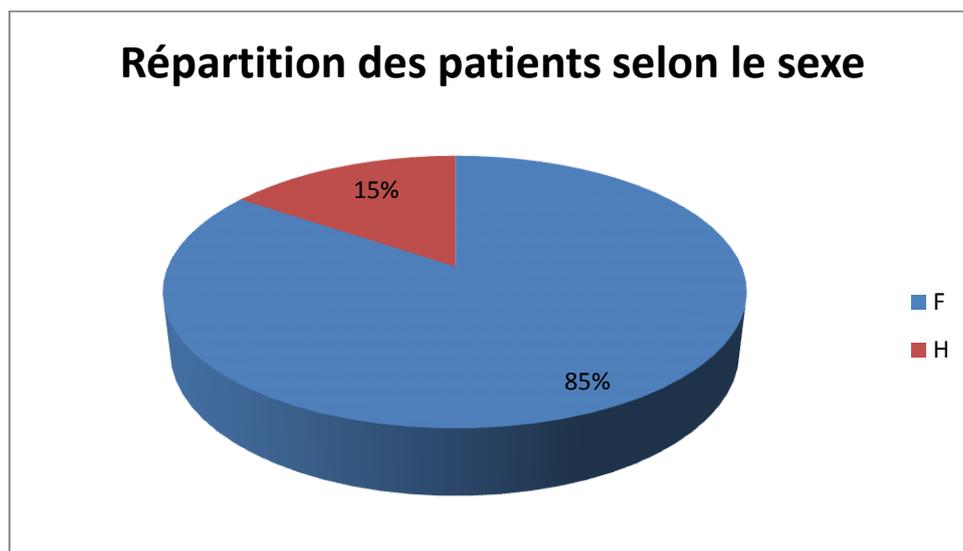
Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat nettement positif.

#### III.1.2.4.2.3 Mode opératoire : (Annexe 10)

**III.1.2.5 Urée-créatinine sanguine :** C'est une technique colorimétrique réalisée par l'automate Mindray BS-200.

**Etude 1 :**

L'étude est menée sur une population de 304 patients réalisée au sein de l'unité d'immunologie entre la période du Janvier 2017 au Mai 2018, afin d'évaluer l'intérêt du profil en auto anticorps au cours des connectivites.

**III.2 Résultats et discussion :****III.2.1 Répartition des patients selon le sexe :**

**Figure 35 :** Répartition des patients selon le sexe

➤ **Résultat :**

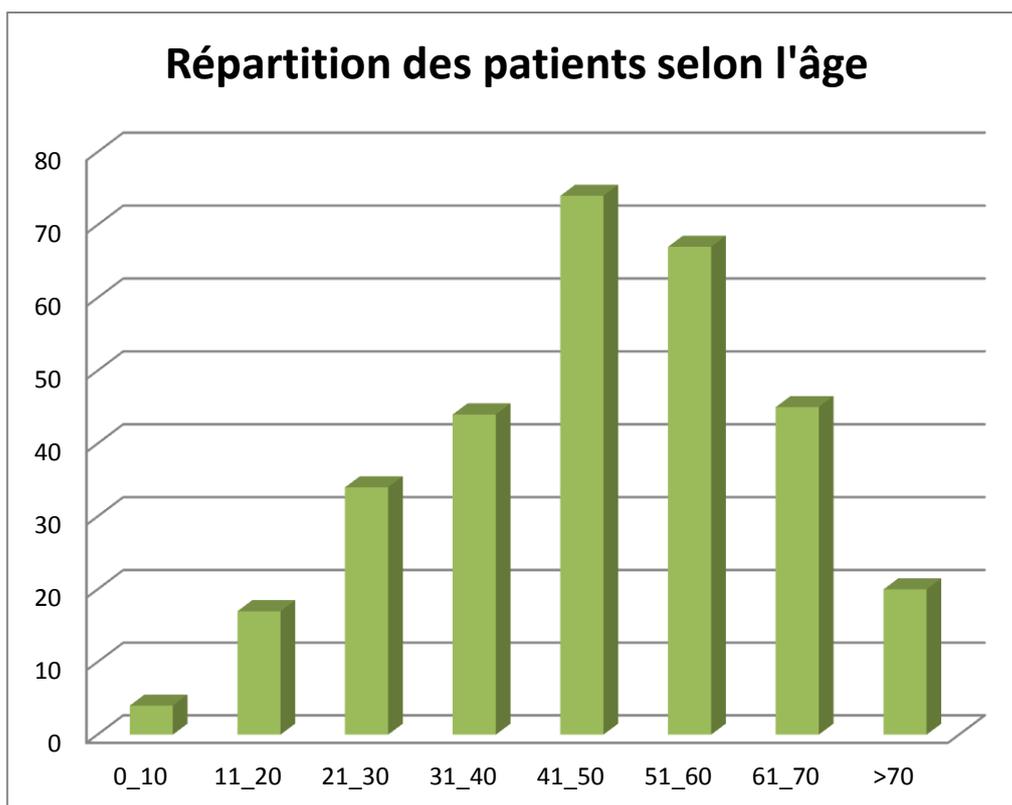
- La présence des maladies auto immunes systémiques est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 85% contre 15% chez les hommes avec un sexe ratio de 6 femmes pour 1 homme.

➤ **Discussion :**

- Parmi les 304 patients présentant une connectivite, 85% sont de sexe féminin. Cela confirme que les femmes sont plus touchées que les hommes.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Hachulla et al, 2007) en France qui ont trouvé que les maladies auto immunes systémiques touchent avec prédilection la femme. [184] La prédilection féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les œstrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet suppresseur sur la réponse immunitaire. (Cutolo et al, 2006) en Allemagne [185]

**III.2.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge :**



**Figure 36 :** Répartition des patients selon l'âge

➤ **Résultat :**

- La moyenne d'âge de la population étudiée est de 45 ans.
- La majorité des patients appartiennent à la tranche d'âge 41 à 50 ans avec un pourcentage de 24,34% et la tranche la moins touchée est celle de 0 à 10 ans avec un pourcentage de 1,31%.

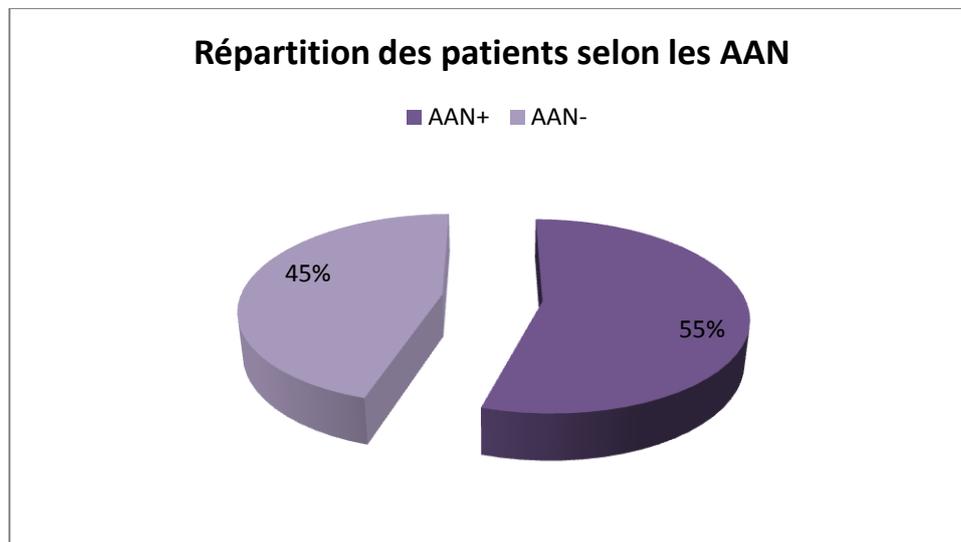
➤ **Discussion :**

- Notre série est composée de 304 patients dont l'extrême d'âge est 4 à 82 ans avec une moyenne de 45 ans, nos résultats apparaissent similaires aux données des autres études.

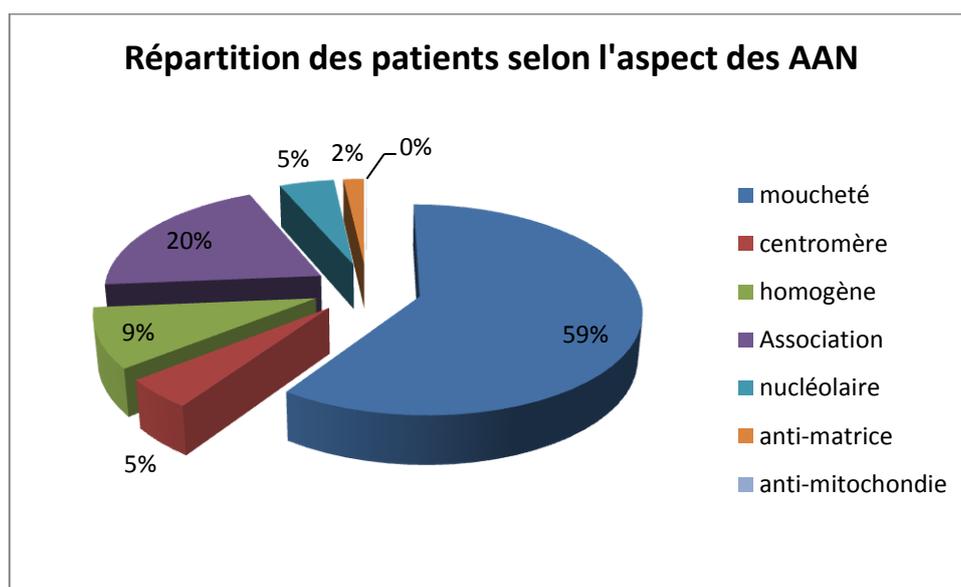
**Tableau 34 :** la moyenne d'âge au cours des connectivites

	Notre étude	Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso) Volume 24, numéro 3, Juillet-Août-Septembre 2014 [186]
Moyenne d'âge	45 ans	44,5 ans

### III.2.3 Répartition des patients selon la présence des AAN et leurs aspects :



**Figure 37 :** Répartition des patients selon la présence des AAN



**Figure 38 :** Répartition des patients selon l'aspect des AAN

➤ Résultats :

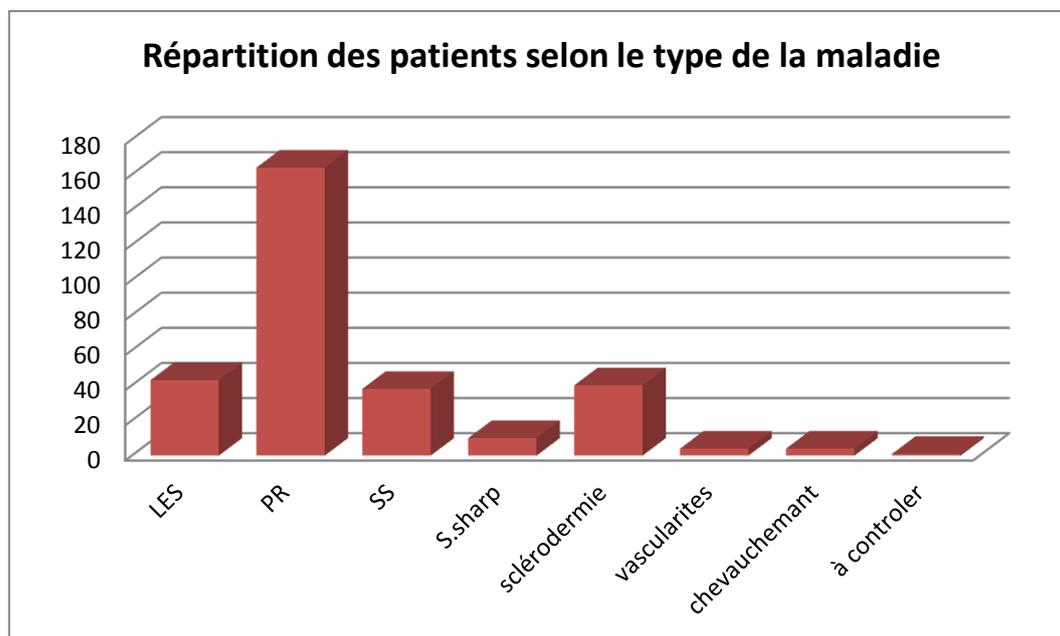
- Dans notre population 55% des patients présentent des AAN positifs
- Parmi les 167 patients avec AAN+, l'aspect moucheté est l'aspect prédominant avec un pourcentage de 59%, l'association des différents aspects 20%, l'homogène 9%, suivi par le centromère et le nucléolaire avec un pourcentage de 5%
- L'aspect anti-matrice et anti-mitochondrie sont les moins fréquents.

## ➤ Discussion :

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

**III.2.4 Répartition des patients selon le type de la maladie :****Tableau35 :** Répartition des patients selon le type de la maladie

Maladie	Nombre	Pourcentage %
PR	164	53,94%
LES	43	14,14%
SCL	40	13,15%
SS	38	12,5%
S.Sharp	10	3,28%
Vascularites	4	1,31%
Chevauchement	4	1,31%
A contrôler	1	0,03%

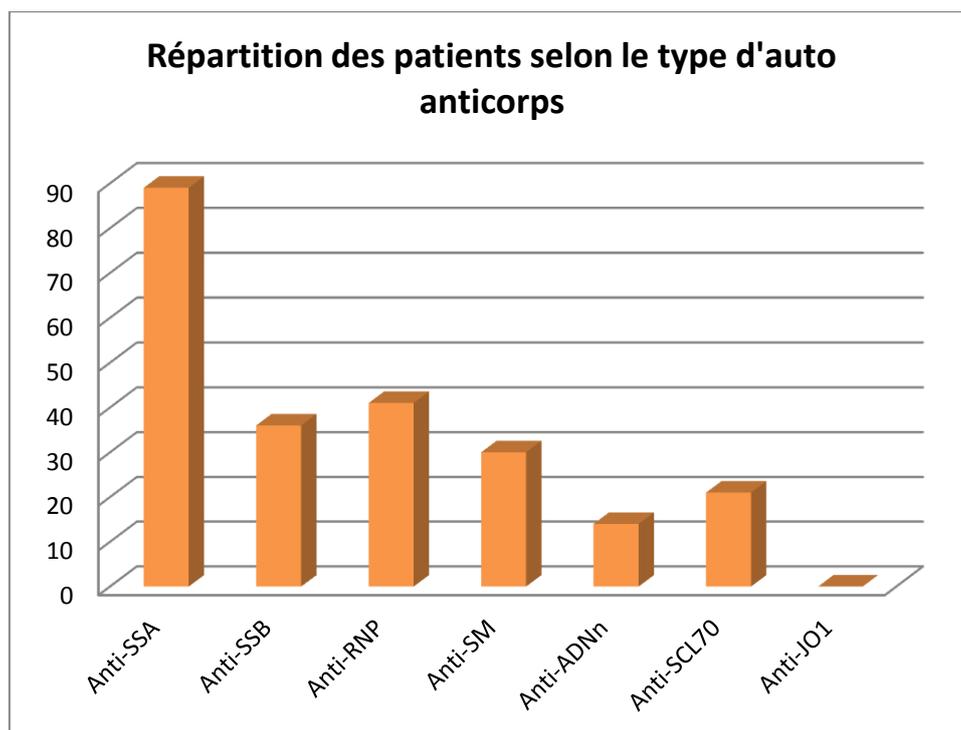
**Figure 39 :** Répartition des patients selon le type de la maladie

## ➤ Résultats :

- Dans notre population :
- La PR est la maladie la plus fréquente avec un pourcentage de 53,94% suivi respectivement par le LES (14,14%), de la SC (13,15%), du SS (12,5%), du Sharpe (3,28%).

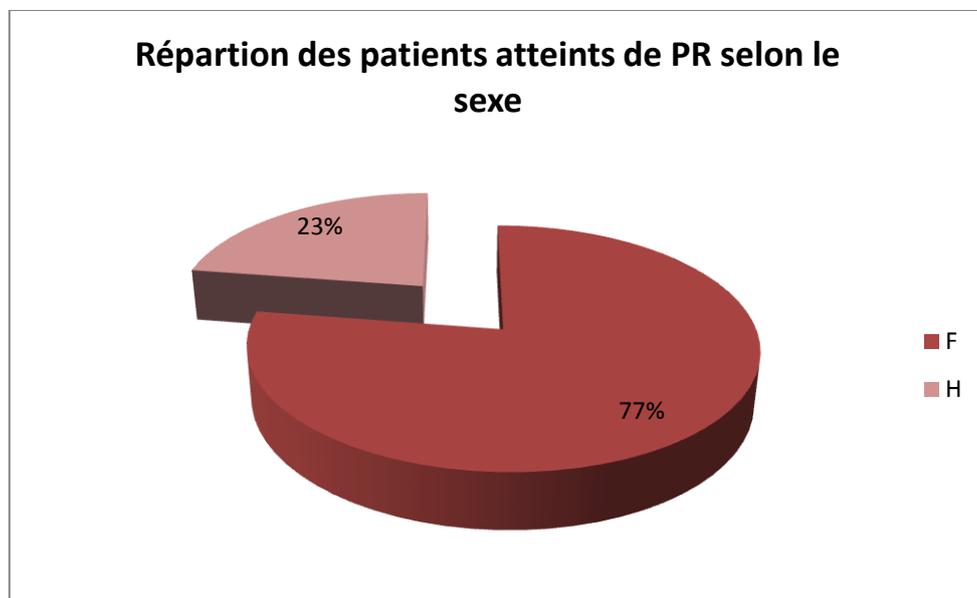
- Les vascularites et les syndromes de chevauchement sont présents au même pourcentage soit 1,31%
- Discussion :
  - La PR est la maladie auto immune systémique la plus fréquente cela correspond aux résultats de l'étude menée par (B.S. Kane et al 2014) au Sénégal sur une série de 726 patients [187]

### III.2.5 Répartition des patients selon le type d'auto anticorps



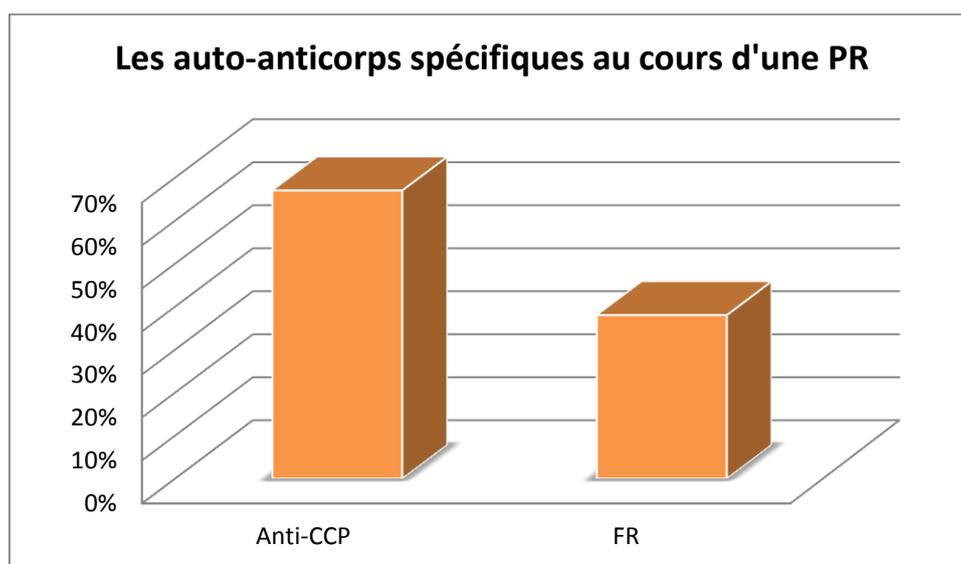
**Figure 40** : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps

- Résultats :
  - Les auto anticorps anti-SSA représente l'auto anticorps prédominant chez les patients de notre étude avec un pourcentage de 38,52% suivi par l'anti-RNP 19,24%, anti-SSB 15,58%, anti-SM 12,98%, anti-SCL70 9,85%, anti-ADNn 6,57% et en dernier l'anti-JO1 0%
- Discussion :
  - L'anti-SSA et anti-RNP sont les 2 auto-anticorps les plus souvent trouvés cela correspond aux résultats obtenus par (BOUCHEKOUT, BAZINE et Al 2016). [188]

**❖ La polyarthrite rhumatoïde :****➤ Répartition selon le sexe :**

**Figure 41 :** Répartition des patients atteints de PR selon le sexe

- La PR est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 77% contre 23% chez les hommes avec un sexe ratio de 3F/1H.

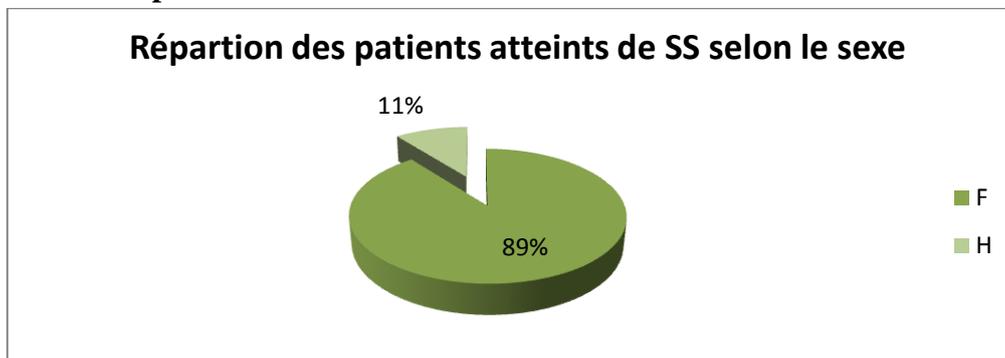
**➤ Les auto- anticorps au cours de la PR :**

**Figure 42 :** les auto-anticorps spécifiques au cours d'une PR

- Dans notre population d'étude l'auto-anticorps dominant au cours de la PR est l'anti-CCP avec un pourcentage de 67% suivi du FR qui est présent chez 37% des patients atteints.

❖ **Syndrome sec :**

**1-Répartition des patients selon le sexe :**



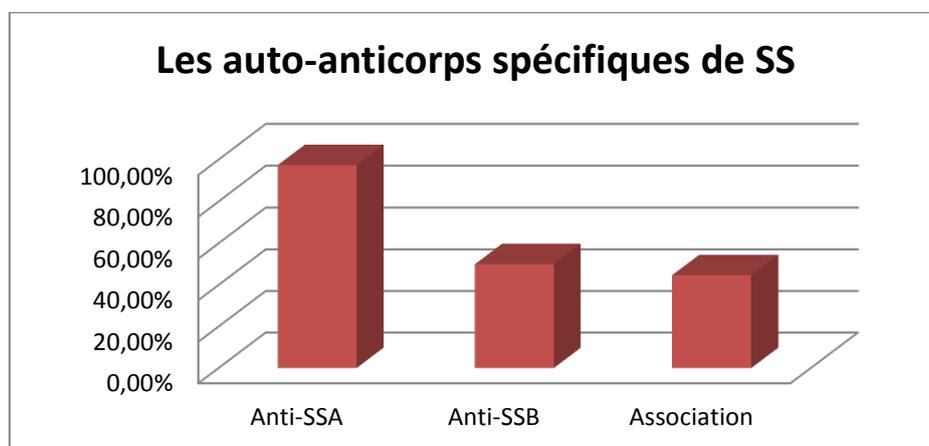
**Figure 43 :** Répartition des patients atteints de SS selon le sexe

- Le syndrome sec est prédominant chez les femmes avec un pourcentage de 89% contre 11% chez les hommes avec un sexe ratio de 8F/1H

➤ **Les auto-anticorps au cours du Syndrome sec :**

**Tableau 36 :** Les auto-anticorps au cours du Syndrome sec

Les auto-anticorps	Nombre	Pourcentage
Anti-SSA	37	97,38%
Anti-SSB	19	50%
Anti-SCL70	0	0%
Anti-RNP	0	0%
Anti-ADNn	0	0%
Anti-SM	0	0%
Anti-JO1	0	0%

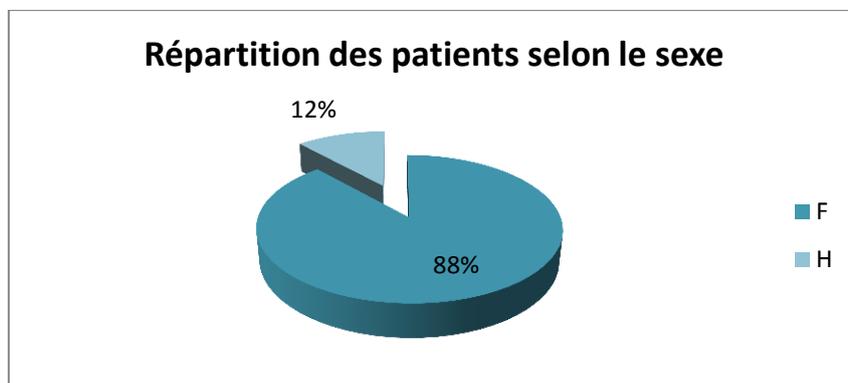


**Figure 44 :** les auto-anticorps spécifiques de SS

- Les Anti-SSA sont positifs chez 97,38% des patients atteints de SS.
- Les Anti-SSB sont positifs chez 50% des patients atteints de SS.
- L'association Anti SSA/SSB est présente chez 52% des patients.

❖ **Lupus :**

➤ **Répartition des patients selon le sexe :**



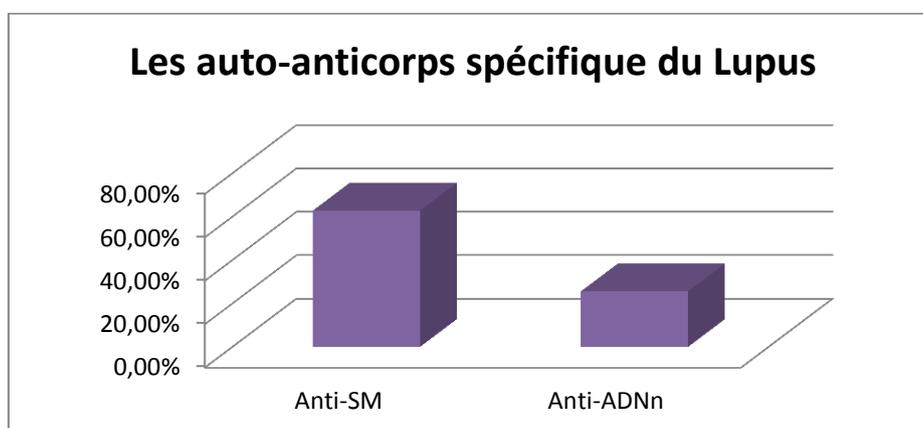
**Figure 45 :** Répartition des patients lupiques selon le sexe

- La prédominance féminine est nette avec un pourcentage de 88% des patients de sexe féminin pour 12% des patients de sexe masculin. Le sexe ratio est de 7F/1H.

➤ **Les auto-anticorps au cours de Lupus :**

**Tableau 37 :** Les auto-anticorps au cours de Lupus

Les auto-anticorps	Nombre	Pourcentage%
Anti-SSA	24	55,81%
Anti-SSB	12	27,9%
Anti-SCL70	2	4,65%
Anti-RNP	20	46,51%
Anti-SM	27	62,79%
Anti-ADNn	11	25,58%
Anti-JO1	0	0%

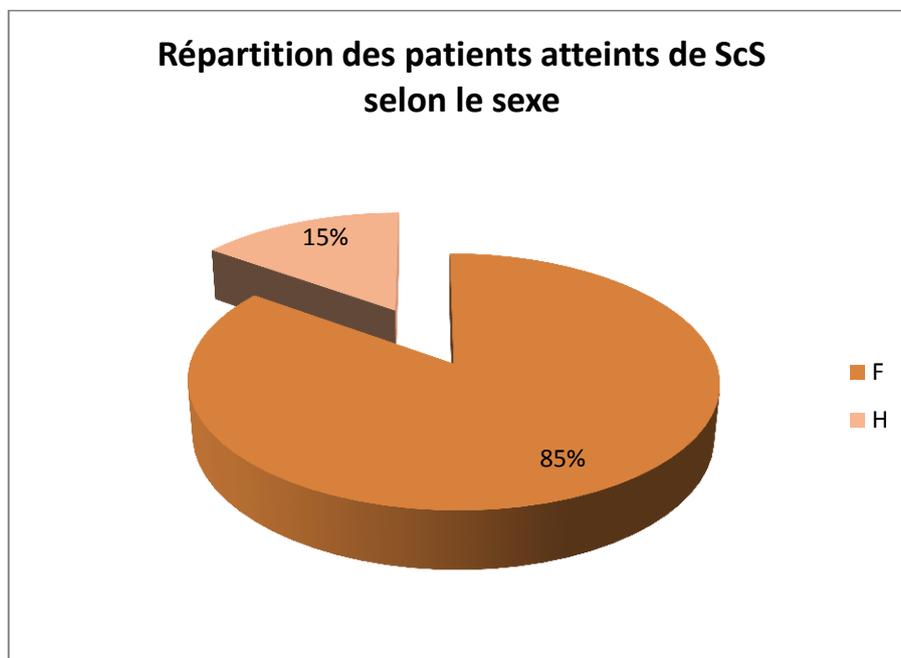


**Figure 46 :** les auto-anticorps spécifiques du Lupus

- Chez les patients lupiques, les auto-anticorps anti-SM et anti-ADNn sont les plus présents avec des pourcentages respectivement 62 et 25 %

- ❖ **La sclérodémie :**

- **Répartition des patients selon le sexe :**



**Figure47 :** Répartition des patients atteints de ScS selon le sexe

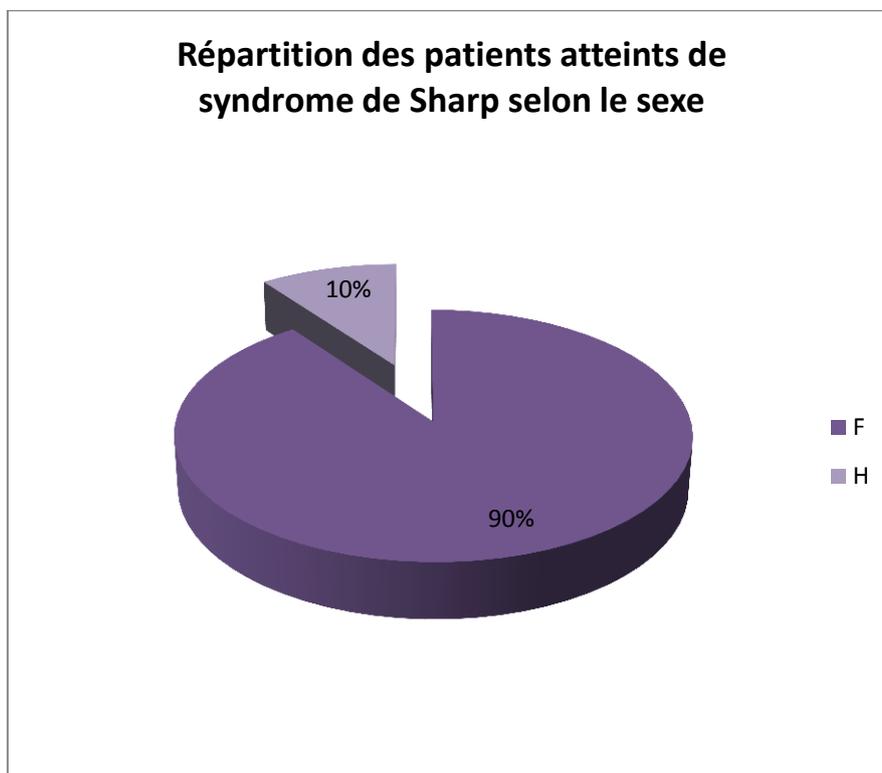
- Dans notre population d'étude la sclérodémie est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 85% contre les hommes avec un sexe ratio de 6F/1H.

- **Les auto-anticorps au cours de la sclérodémie :**

**Tableau 38 :** Les auto-anticorps au cours de la sclérodémie

Les auto-anticorps	Nombre	Pourcentage%
Anti-SSA	12	30%
Anti-SSB	3	7,5%
Anti-SCL70	30	75%
Anti-SM	1	2,5%
Anti-RNP	2	0,5%
Anti-ADNn	2	0,5%
Anti-JO1	0	0%

- Dans notre série de patients atteints de sclérodémie constituée de 40 sujets, la majorité présente des anti-SCL70 positifs avec un pourcentage de 75%.

❖ **Syndrome de Sharp :**➤ **Répartition des patients selon le sexe :**

**Figure 48 :** Répartition des patients atteints de syndrome de Sharp selon le sexe

- La connectivite mixte est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 90% contre 10% chez les hommes avec un sexe ratio 9F/1H.

➤ **Les auto-anticorps au cours de Syndrome de Sharp :**

**Tableau 39 :** les auto-anticorps au cours de Syndrome de Sharp

Les auto-anticorps	Nombre	Pourcentage%
Anti-RNP	10	100%
Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-SCL70, Anti-SM, Anti-RNP, Anti-JO1, Anti-ADNn	0	0%

- Dans notre étude l'auto- anticorps anti-RNP est constamment positif d'une manière isolée.

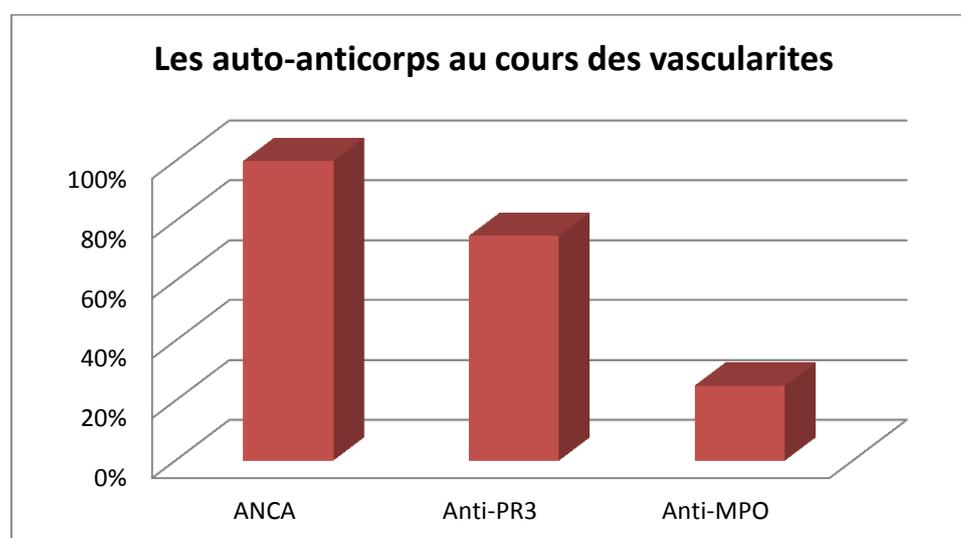
❖ **Les vascularites :**➤ **Répartition des patients selon le sexe :****Tableau 40 :** Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage %
Femme	3	75%
Homme	1	25%
Total	4	100%

- Les vascularites à ANCA+ sont prédominante chez les femmes à un pourcentage de 75% contre 25% chez les hommes, avec un sexe ratio de 7F/1H.

➤ **Les auto-anticorps au cours des vascularites :****Tableau 41 :** Les auto-anticorps au cours des vascularites

Les auto-anticorps	Nombre	Pourcentage
ANCA	4	100%
Anti-PR3	3	75%
Anti-MPO	1	25%

**Figure 49 :** les auto-anticorps au cours des vascularites

- Dans notre étude tous les patients sont à ANCA+.
- L'anti-PR3 est positif chez 75% des patients atteints de vascularites.
- L'anti-MPO est positif chez 25% des patients atteints de vascularites

• **Discussion :**

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

**Tableau 42** : sexe ratio au cours des connectivites

Maladies	Etudes comparables	Sexe ratio des études comparables	Nos résultats
PR	(Kakpovi K. Koffi-TessioV et al 2015) Togo 92 patients [189]	5F/1H (5,1)	3F/1H
LES	(Anne-lise Le capitaine et al 2015) France 39 patients [190]	7F/1H (6,8)	7F/1H
SCL	(Muriel Elhai 2013) France 10000 patients [191]	5 à 6F/1H	6F/1H
SS	(Bel FekiA.FkihiN.Velmans 2015) 66 patients [192]	6F/1H (6,3)	8F/1H
S.Sharp	(M.E.Roux et al 1992) France 18 patients [193]	8F/1H	9F/1H

- La positivité des anti-CCP et/ou FR donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeurs prédictives représentant 2 (à taux faible) à 3 (à taux élevé) points sur un score de 6 points pour poser le diagnostic d'une PR selon les critères de classification établis par l'ACR et EULAR en 2010. Leurs fréquences retrouvées au cours de notre étude sont similaires aux résultats retrouvés dans l'étude indiquée au tableau.
- Au cours du LES, les auto-anticorps anti-ADNn et anti-SM sont les marqueurs les plus spécifiques et qui représentent 2 critères parmi les 11 critères de diagnostic proposés par l'ARA/ACR 1997. Dans notre population d'étude les résultats des fréquences de ces 2 auto-anticorps se rapprochent de ceux indiqués au tableau.
- Au cours de SS, quoique les auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les plus caractéristiques, ils ne sont pas spécifiques de la maladie, leur positivité avec un taux  $>1/320$  représentant 1/3 des critères diagnostic proposés par SICCA 2012, et leurs fréquences seules ou associées retrouvées au cours de notre étude sont relativement proches de celles mentionnées au tableau.
- Au cours de la ScS, l'anticorps anti-SCL70 est le plus fréquemment identifié. Dans notre population d'étude, il est retrouvé chez la majorité des sujets suggérés atteints d'une sclérodémie, car c'est le seul anticorps spécifique identifiable au sein de notre

laboratoire dont le diagnostic est posé seulement par l'identification de cet auto-anticorps et sa positivité représente 3 des 9 points afin de poser un diagnostic d'une ScS selon les critères de classification de l'ACR/EULAR 2013, nos résultats corroborent avec la littérature et l'étude mentionnée au tableau.

- Les anti-RNP sont très évocateurs de la connectivite mixte. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature et l'étude mentionnée au tableau on a noté une nette concordance.
- Les auto-anticorps anti-MPO et anti-PR3 sont les plus spécifiques au cours du diagnostic des vascularites

**Tableau 43** : fréquence des AAC au cours des connectivites

Maladie	Auto-AC	Fréquence dans notre étude	Fréquence dans l'étude comparative	Référence de l'étude comparative
PR	FR	37%	87%	(Meyer PWA et al) Afrique du sud 75 patients [194]
	Anti-CCP	67%	87%	
SS	Anti-SSA	97,38%	70%	(Sibilia et al 2002) France [195]
	Anti-SSB	50%	60%	
	Anti-SSA/SSB	52%	51%	(BOUGAADA, BOUSSAID et al 2015) Algérie 40 patients [196]
ScS	Anti-SCL70	75%	56%	(Jarzabek Chorzelska et al 1986) France 36 patients [197]
	Anti-ACA	0%	29%	
LES	Anti-ADNn	25,58%	74%	(B.Louzi et al 2003) 295 patients Tunisie [198]
	Anti-SM	62,79%	57%	
Sharp	Anti-RNP	100%	100%	(BRANLANT et al)2009 [199]

**Etude 2 :**

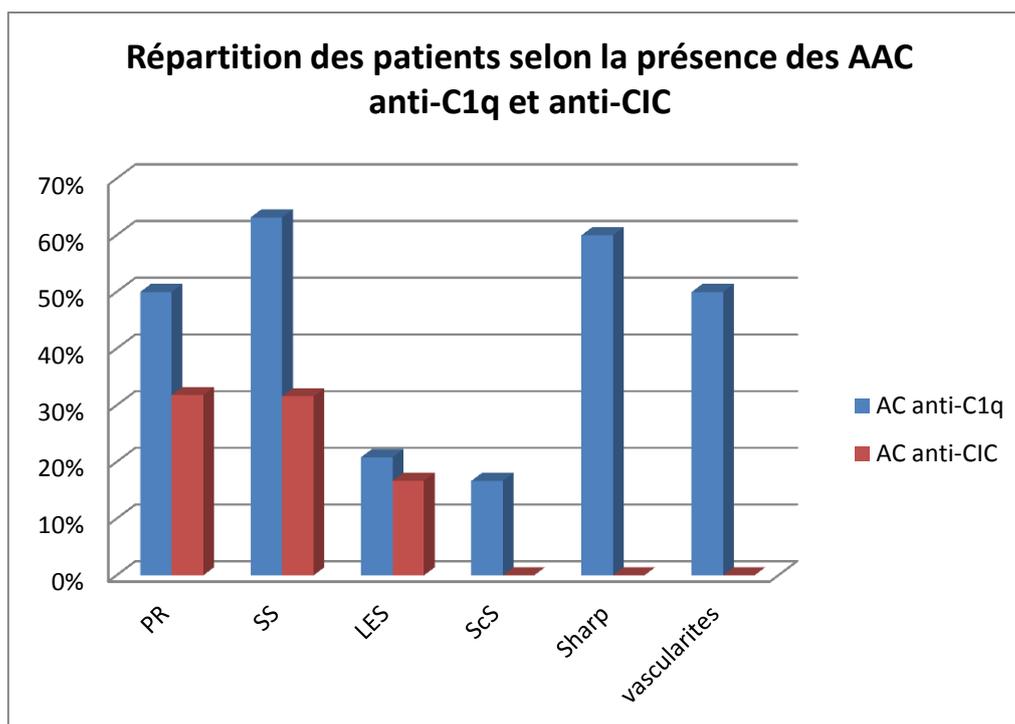
On a réalisé une autre étude sur 90 patients atteints d'une connectivite, diagnostiqués durant la période de janvier 2017 à Mai 2018 avec ou sans atteinte rénale à afin de déterminer le profil des auto-anticorps (anti-C1q, anti-CIC, anti-Histone, anti-Ribosome) et d'établir une corrélation clinico- immunologique entre l'atteinte rénale et ces auto-anticorps.

**III.2.6 Répartition des patients selon le taux d'urée-créatinine sanguine :****Tableau 44 :** répartition des patients selon le taux d'urée- créatinine sanguines :

	Nombre de patients	Patients dont l'urée- créatinine élevé	Pourcentage
PR	22	1	4,5%
SS	19	1	5,2%
LES	24	3	12,5 %
ScS	18	2	11,11%
Sharp	5	1	20%

**III.2.7 Répartition des patients selon les auto-anticorps anti-histone et anti-ribosome :****Tableau 45 :** Répartition des patients selon la présence des auto-anticorps

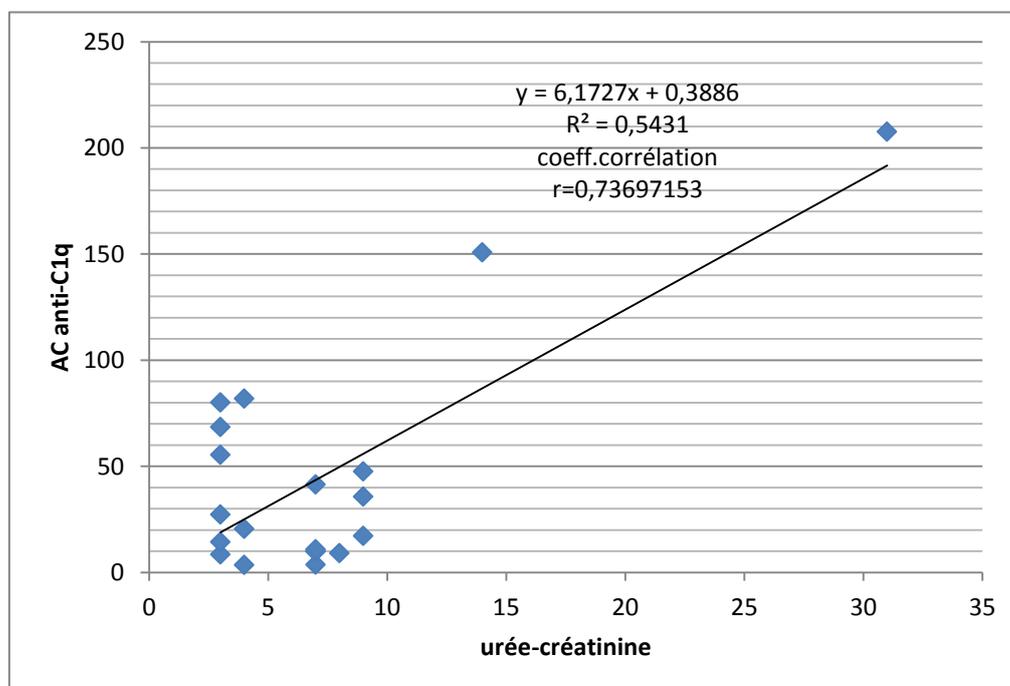
Maladie	Nombre des patients	AAC anti-histone		AAC anti-ribosome		AAC anti-C1q		AAC anti-CIC	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
PR	22	9	41,9	0	0	11	50	7	31,81
SS	19	9	47,3	0	0	12	63,1	6	31,57
LES	24	7	29,1	1	4,16	5	20,8	4	16,66
ScS	18	3	16,6	0	0	3	16,6	0	0
Sharp	5	2	40	0	0	3	60	0	0
Vascularites	2	1	50	0	0	1	50	0	0



**Figure 50 :** Répartition des patients selon la présence d'AAC anti-C1q et anti-C1C

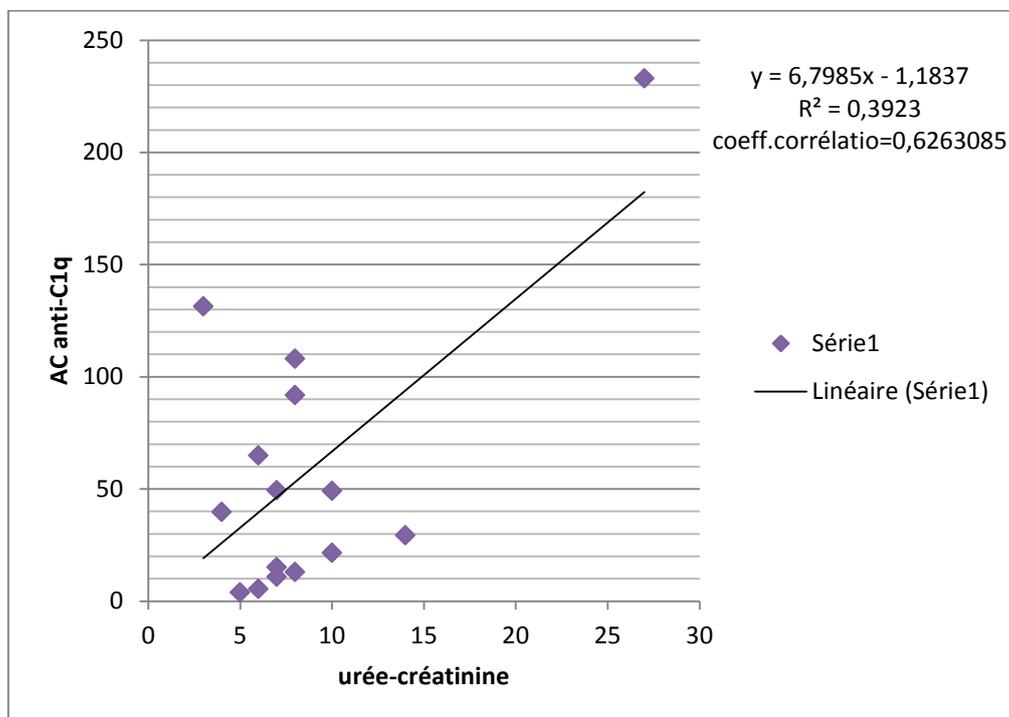
### III.2.8 Corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q :

➤ **Au cours de la PR :**



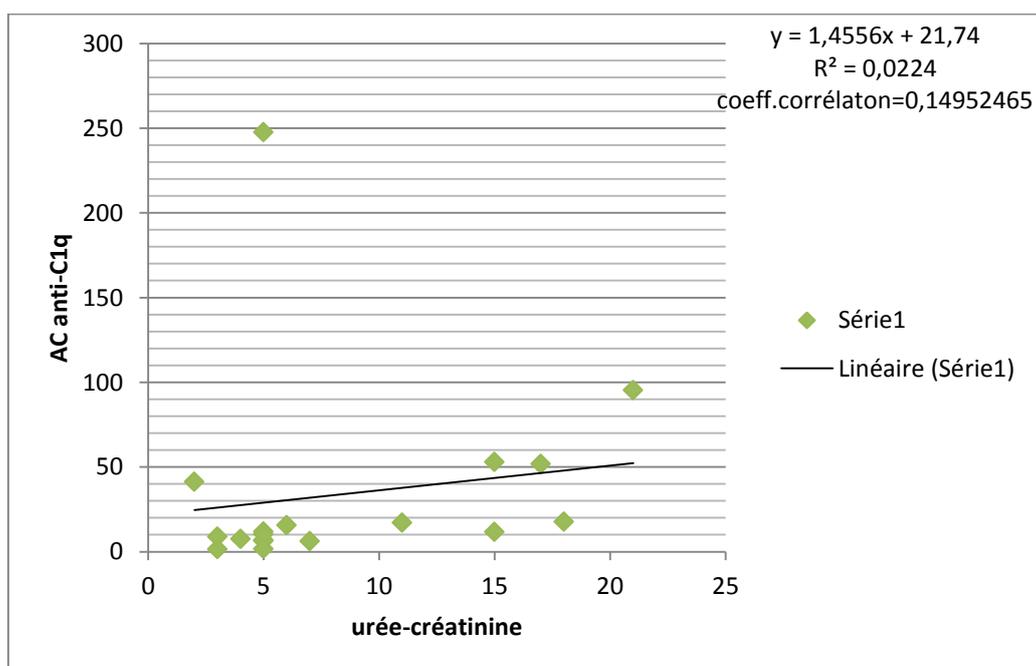
**Figure 51 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q Au cours de la PR

➤ **Au cours de SS :**



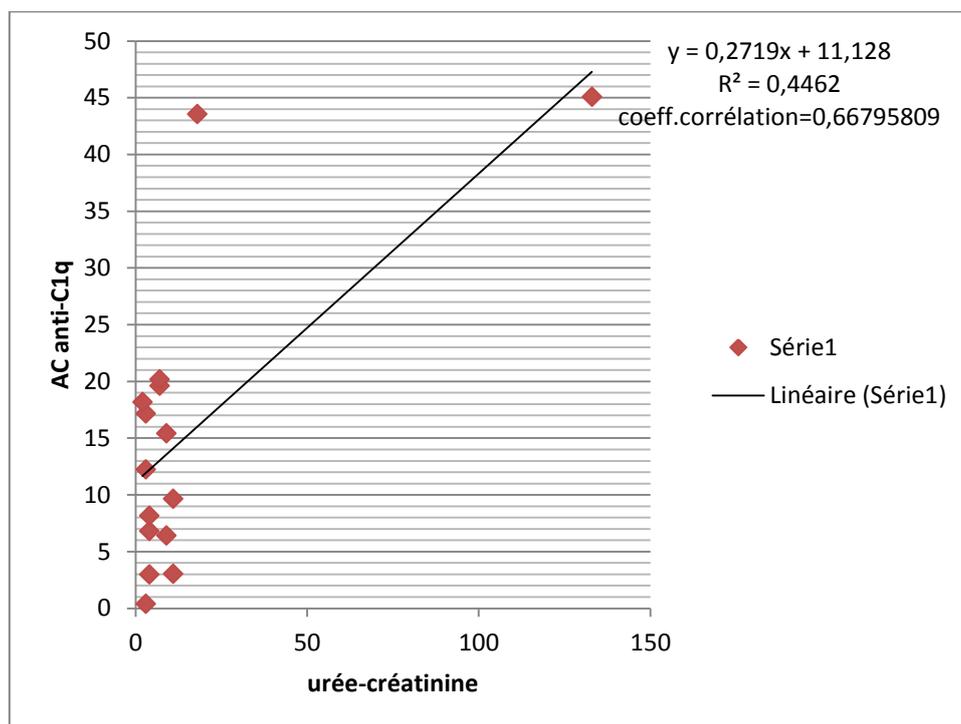
**Figure 52 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q Au cours de SS

➤ **Au cours de LES :**



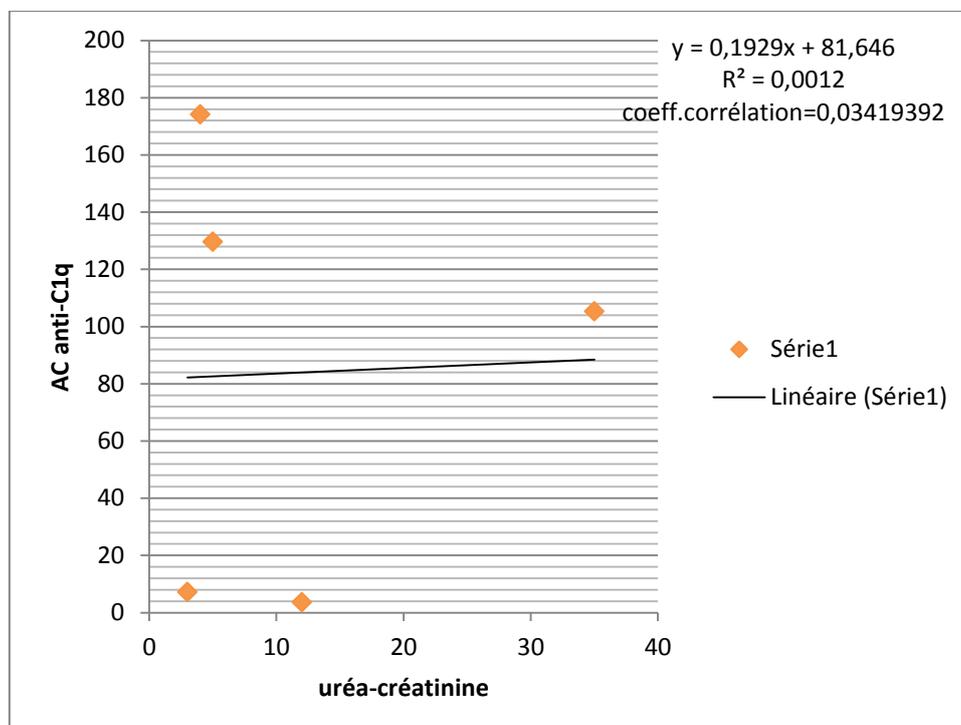
**Figure 53 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q Au cours de LES

## ➤ Au cours de la ScS :



**Figure 54 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q Au cours de ScS

## ➤ Au cours de Sharp :



**Figure 55 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-C1q Au cours de Sharp

### III.2.9 Corrélation entre l'urée-créatinine et l'AAC anti-CIC :

#### ➤ Au cours de la PR :

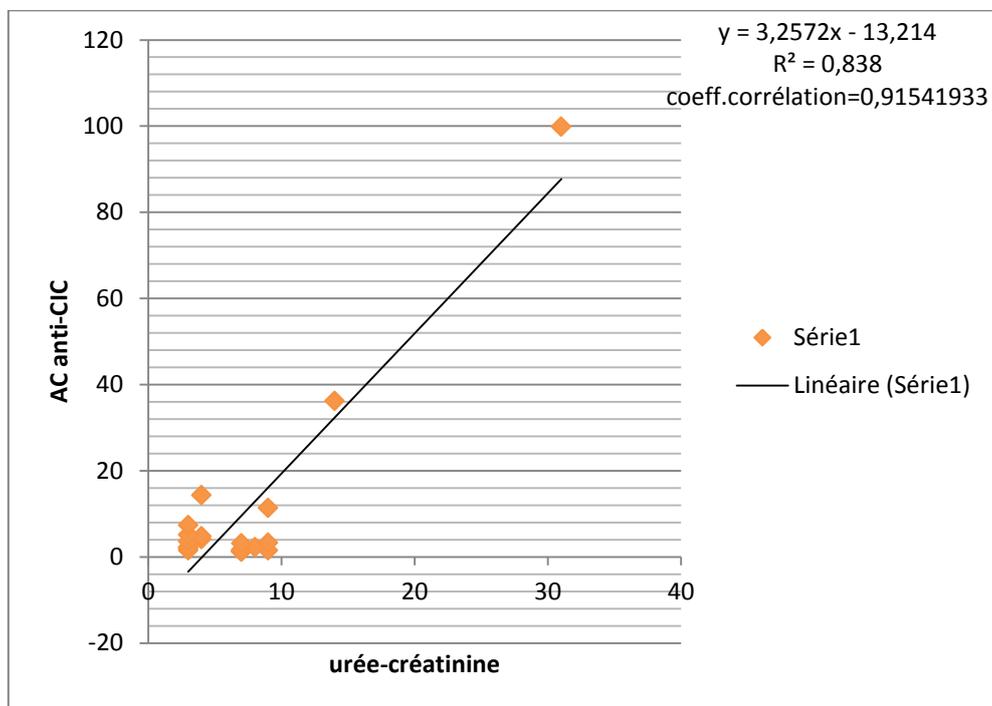


Figure 56 : corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-CIC au cours de la PR

#### ➤ Au cours de SS :

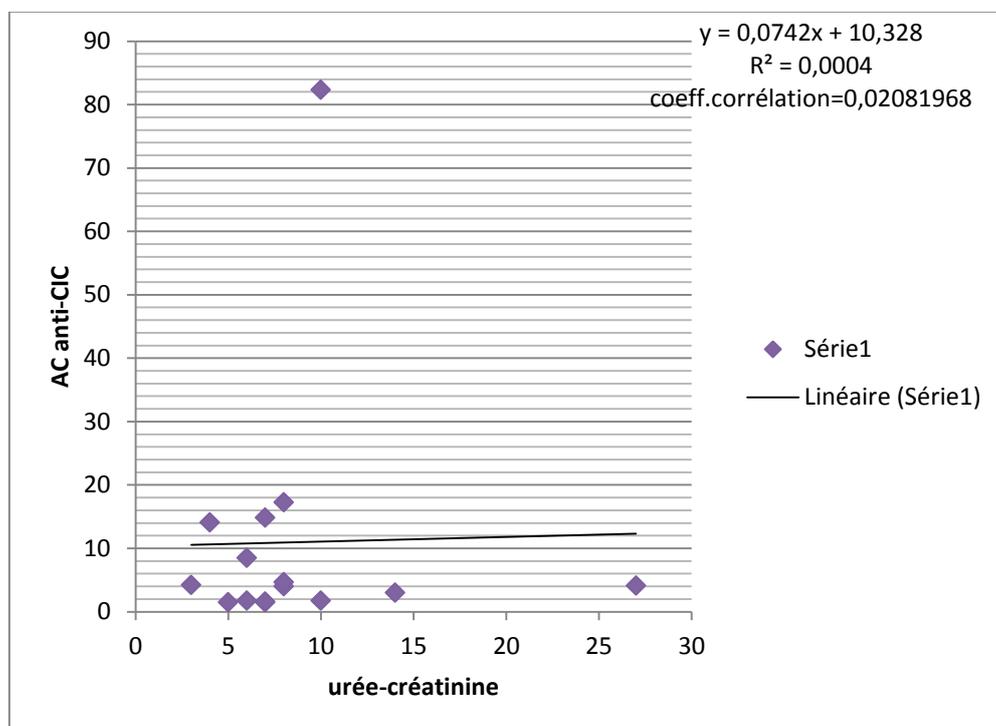
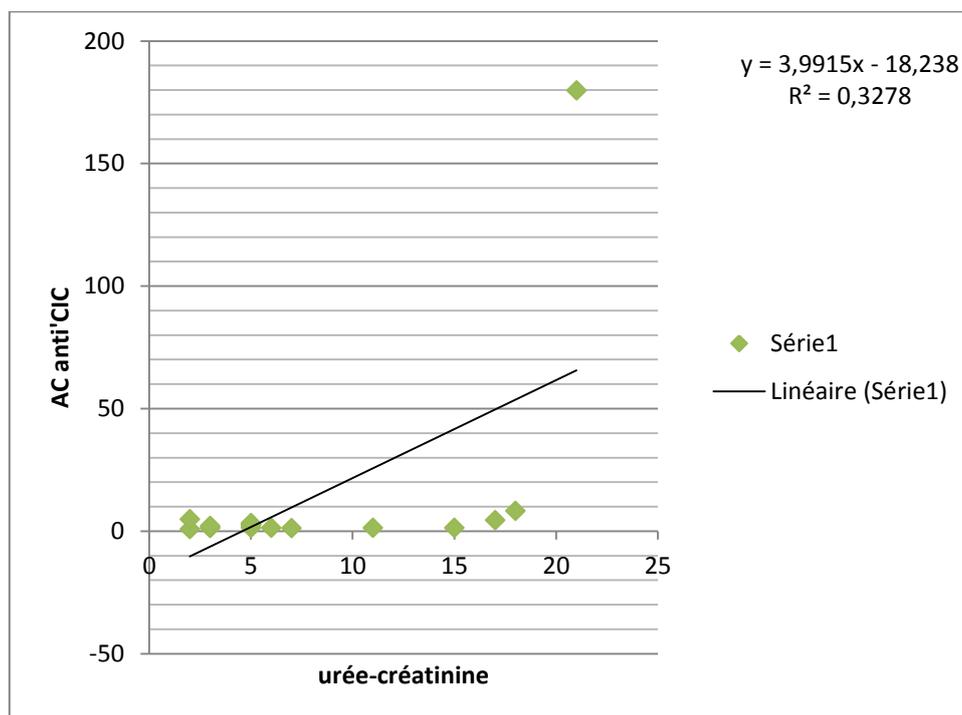


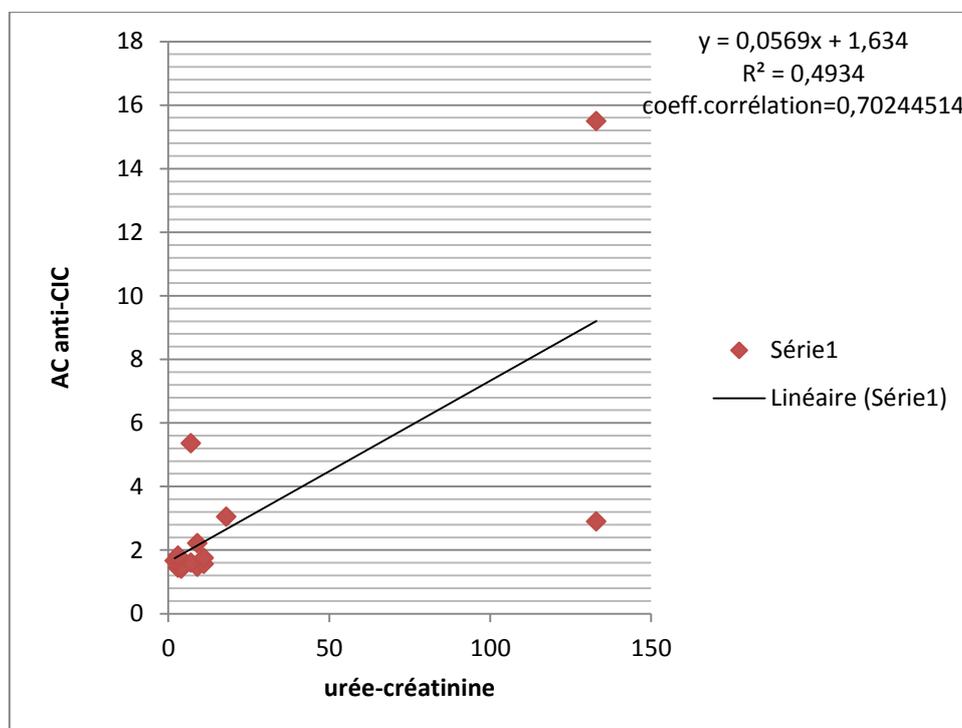
Figure 57 : corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-CIC Au cours de SS

## ➤ Au cours de LES :



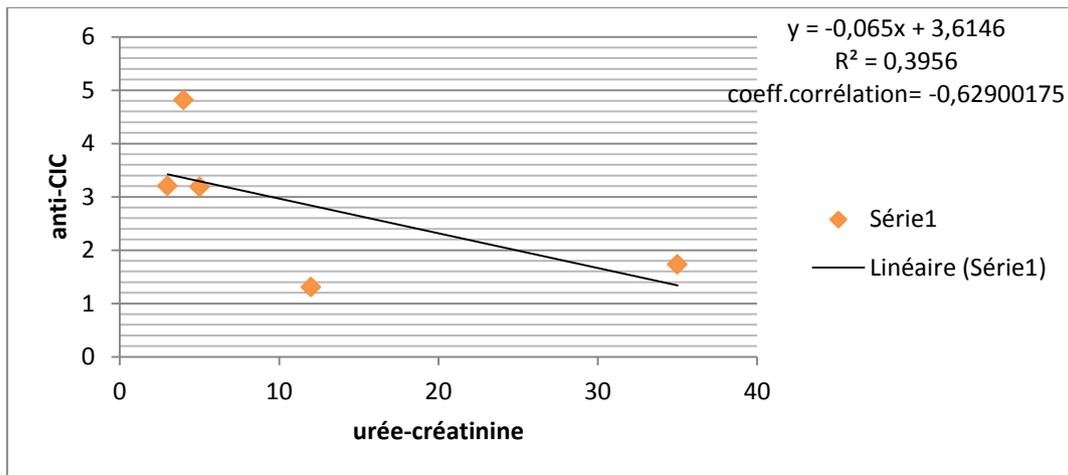
**Figure 58** : corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-CIC Au cours de LES

## ➤ Au cours de ScS :



**Figure 59** : corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-CIC Au cours de la ScS

➤ **Au cours de Sharp :**

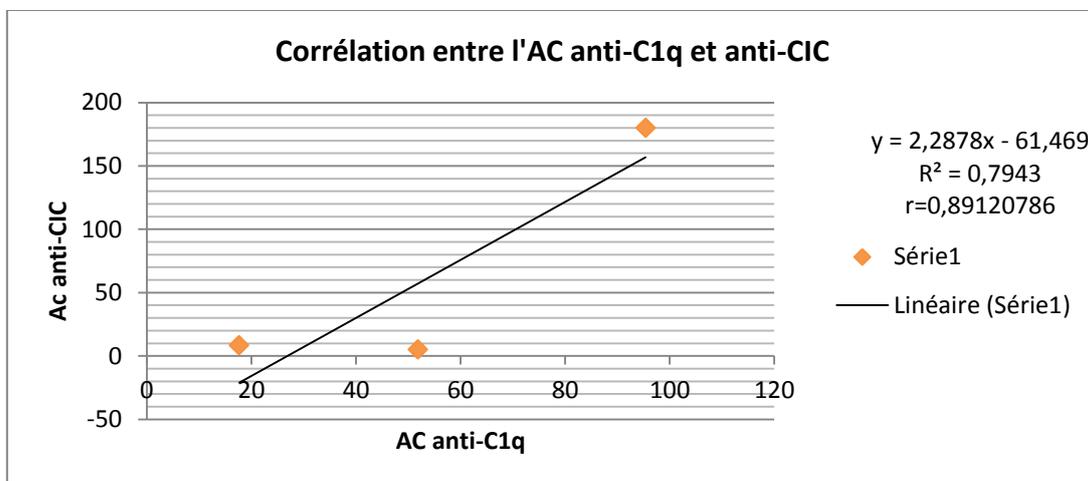


**Figure 60 :** corrélation entre l'urée -créatinine et l'AAC anti-CIC Au cours de Sharp

**Tableau46 :** corrélation d'urée-créatinine et l'AAC anti-C1q et anti-CIC au cours des connectivites.

Maladie	Urée-créatinine/anti-C1q	Urée-créatinine/anti-CIC
PR	r= 0,73697153 corrélation	r=0,91541933 corrélation
SS	r=0,6263085 corrélation	r=0,02081968 corrélation
LES	r=0 ,14952465 corrélation	r=0,5253763 corrélation
ScS	r=0,66795809 corrélation	r=0,70244514 corrélation
Sharp	r=0,03419392 corrélation	r= -0,62900175 non corrélation

➤ **Corrélation entre l'AAC anti-C1q et l'anti-CIC au cours de lupus**



**Figure 61 :** Corrélation entre l'AAC anti-C1q et l'anti-CIC au cours de lupus

**Résultat :**  $R= 0.89120786$ , sa valeur est comprise entre 0 et 1 donc il y a une corrélation entre le titre des auto-anticorps anti-C1q et le titre des auto-anticorps anti-CIC.

**Discussion :**

- Parmi les 24 patients atteints du LES, 5 patients (21%) présentaient des anticorps anti C1q dans leurs sérums, 3 patients (12.5%) (2 femmes et 1 homme) parmi eux ayant des valeurs très élevée en urée-créatinine qui est le témoin d'une atteinte rénale. La présence des patients atteints d'une néphropathie lupique qui présentent au même temps des auto- anticorps anti C1q dans leurs sérums confirme la forte implication de ces auto-anticorps dans la survenue et le développement de cette néphropathie lupique. De même leurs présences chez des patients qui ne présentent pas une atteinte rénale confirme leurs rôles prédictifs car selon les données de la littérature une augmentation des anti C1q peut être observée 6 mois ou quelques semaines avant une poussée de néphrite lupique, alors qu'un résultat négatif exclu pratiquement un risque de néphrite dans les 6 mois à venir. D'une autre part les anticorps anti-ADN natif étaient retrouvés chez les 3 patients (100%) qui présentent une atteinte rénale confirme que ces auto-anticorps ont un lien direct avec la survenue de l'atteinte rénale au cours du lupus ce qui est confirmé par l'étude de (Nasri Sana et al, [2005-2012]) en Tunisie [216], ces mêmes 3 patients avaient des auto- anticorps anti- C1q positifs. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Carolle Emilie menée en 2009) en France qui a trouvé qu'au moment du diagnostic, la mise en évidence des anti-C1q apparaît complémentaire aux anti-ADNn chez certains patients ayant une néphropathie rénale. [217]. Ainsi, la présence des auto-anticorps anti-Sm chez les 3 patients atteints d'une néphropathie lupique implique que ces auto-anticorps ont également un rôle dans la survenue de l'atteinte rénale.

Les auto-anticorps anti C1q sont les marqueurs les plus spécifiques et sensibles de l'atteinte rénale au cours du lupus, leur titre est corrélé avec l'intensité de l'atteinte rénale chez les patients lupiques.

- 3 patients (17%) des 18 patients atteints d'une ScS présentaient des auto-anticorps anti C1q dans leurs sérum, 2 (11%) parmi eux ayant une atteinte rénale cela confirme que les auto- anticorps anti C1q peuvent être impliqués dans l'atteinte rénale au cours de d'autres connectivites autres que le LES. La présence des auto-anticorps anti Scl70 chez les patients qui présentent une atteinte rénale sclérodémie confirme l'association de ces derniers avec l'atteinte rénale.

Il existe une corrélation entre le titre des auto-anticorps anti C1q et l'intensité de l'atteinte rénale au cours de ScS.

- Parmi les 22 patients atteints d'une PR, la présence de 7 patients (32%) avec anticorps anti C1q positif, parmi eux un seul patient (4.5%) qui présente une atteinte rénale , cela confirme que ces auto-anticorps sont faiblement impliqués dans la survenue d'une atteinte rénale au cours du PR , et que leurs présence chez des patients qui ne présentent pas une atteinte rénale, confirme que ces auto-anticorps jouent un grand rôle dans le développment de l'arthrite en augmentant l'activation du

complément et induisant le développement de lésions, en se liant avec le C1q des complexes immuns circulants (hypersensibilité de type 3).

Ce qui est en accord avec l'étude de (Matthieu RIBON, Université Paris 13). [218]

- Parmi les 18 patients atteints du SS, 12 (63%) ayant des auto-anticorps anti-C1q positifs, un seul patient (5%) parmi eux présente une atteinte rénale, cela explique la faible implication de ces auto-anticorps dans la survenue de l'atteinte rénale au cours du SS. De même la présence de ces auto-anticorps chez des patients qui ne présentent pas une atteinte rénale confirme le rôle des auto-anticorps anti-C1q dans le développement de l'inflammation en augmentant l'activation du complément et le développement des lésions ce qui est confirmé par les données de la littérature.
- Parmi les 5 patients atteints d'une CM, 3 patients (60%) ont des anticorps anti-C1q positifs un seul patient parmi eux (20%) présente une atteinte rénale, cela confirme que ces auto-anticorps peuvent être impliqués dans la survenue de l'atteinte rénale au cours du syndrome de Sharp.
- Chez les patients atteints du LES, 4 patients (17%) avec des auto-anticorps anti-CIC positifs, parmi eux 3 patients (12.5%) présentaient une atteinte rénale. Cela est en accord avec les données de la littérature qui confirment que les auto-anticorps anti-CIC sont fortement impliqués dans le développement de la néphropathie lupique par leurs fixations sur les complexes immuns puis leurs dépôts au niveau glomérulaire ce qui favorise le développement des lésions qui sont secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires, notamment par des macrophages activés.

Les auto-anticorps anti-CIC sont des marqueurs sensibles de l'atteinte rénale au cours du lupus, leur titre est corrélé avec l'intensité de l'atteinte rénale chez les patients lupiques.

- Chez les 22 patients atteints d'une PR, 7 patients (32%) présentaient des auto-anticorps anti-CIC positifs, parmi eux 1 patient (4.5%) présente une atteinte rénale, confirme la faible implication des auto-anticorps anti-CIC dans la survenue de l'atteinte rénale ce qui est confirmé par les données de la littérature.
- Au cours des autres connectivites (ScS, Sharp, Vascularites) l'auto-anticorps anti-CIC était négatif chez tous les patients.
- Chez les patients lupiques, 7 patients sur 24 (29%) présentaient des auto-anticorps anti-histone positifs, parmi eux 2 patients (8%) atteints d'une néphropathie lupique, ce qui implique que ces auto-anticorps sont faiblement associés à l'atteinte rénale. Ces mêmes 2 patients ayant des auto-anticorps anti-ADN négatifs, cela est en accord avec les données de la littérature qui confirment qu'en cas d'anticorps anti-ADN natifs négatifs, la présence des AC anti-histone est en faveur d'un lupus induit par les médicaments.

- Au cours de ScS 3 patients (16%) présentaient des auto-anticorps anti-histone, parmi eux un seul patient présente une atteinte rénale, cela explique que ces auto-anticorps sont faiblement associés à l'atteinte rénale au cours de la ScS. De même leur présence chez des patients sans atteinte rénale est en accord avec l'étude de (Hasselstrand) qui rapporte que l'implication de l'auto-anticorps anti-histone n'est pas spécifique de l'atteinte rénale au cours du LES médicamenteux seulement, mais aussi impliqué dans d'autres atteintes tel que l'atteinte pulmonaire et cardiaque au cours de la sclérodermie diffuse. [219]
- Dans le cas du PR et du SS, 9 patients pour chaque maladie présentaient des Auto-anticorps anti-histones positifs, parmi eux un seul patient avec atteinte rénale cela explique que ces auto-anticorps sont faiblement impliqués dans la survenue de l'atteinte rénale.
- Dans notre population les auto-anticorps anti-ribosomes étaient négatifs chez tous les patients sauf pour 1 un patient lupique, cela confirme que l'auto-anticorps anti ribosome n'est pas impliqué dans la survenue de l'atteinte rénale. Sa présence chez un patient lupique qui ne présente pas une atteinte rénale confirme qu'ils sont considérés comme des marqueurs diagnostiques des atteintes neuropsychiatriques du lupus ce qui est confirmé par les données de la littérature.
- Dans notre population on a observé que chez les patients lupiques, 4 patients présentaient des auto-anticorps anti-C1q et des auto-anticorps anti-CIC positifs au même temps, 3 patients parmi eux ayant une atteinte rénale, ce qui confirme que ces 2 auto-anticorps sont fortement impliqués dans la survenue de l'atteinte rénale au cours du LES et que leurs coexistences au même temps chez des patients lupique augmente le risque de développer une atteinte rénale.
- On a également détecté une corrélation entre le titre des auto-anticorps anti-C1q et le titre des auto-anticorps anti-CIC, ce qui confirme que la positivité d'un anticorps sera complémentaire à la positivité de l'autre.



**Conclusion :**

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

Une prédominance féminine avec un sexe ratio de 6F/1H et une plus grande fréquence entre l'âge de 41 et 50 ans avec une moyenne de 45 ans.

Dans notre étude, l'ordre des fréquences de la survenue des différentes connectivites n'a pas corroboré avec celui indiqué dans la littérature et cela peut être justifié par le nombre réduit de la population d'étude ainsi que par le fait qu'il s'agisse d'une étude régionale. Par contre l'atteinte rénale était corrélée avec la présence de certains auto-anticorps tel que les auto-anticorps anti-C1q et anti-CIC chez certains patients atteints d'une connectivite principalement le LES.

L'exploration immunologique constitue une aide précieuse pour distinguer les connectivites les unes des autres en se basant sur la présence des différents types des auto-anticorps qui peuvent être soit prédictifs de la maladie : comme le cas de la PR et les anti-CCP ou la survenue de certaines complications graves tel que la néphropathie lupique et les anti-C1q, soit spécifiques de la maladie tel que l'anti-Scl70 au cours de la sclérodermie , l'anti-ADNn et anti-Sm pour LES, ou associés aux maladies : SSA et toutes les connectivites.

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

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

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

<b>Annexe 1 :</b>	Critères de classification proposés par ACR/EULAR 1987
<b>Annexe 2 :</b>	Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères AECG
<b>Annexe 3 :</b>	Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) présents
<b>Annexe 4 :</b>	Classification des glomérulopathies lupiques ISN/PRS 2003
<b>Annexe 5 :</b>	Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique
<b>Annexe 6 :</b>	Fiche de renseignement
<b>Annexe 7 :</b>	Mode opératoire de la technique IFI
<b>Annexe 8 :</b>	Mode opératoire de la technique ELISA
<b>Annexe 9 :</b>	Mode opératoire de la technique d'agglutination au Latex
<b>Annexe 10 :</b>	Mode opératoire de la technique Waaler-Rose
<b>Annexe 11 :</b>	Appareillage

### **Annexe 1 : Critères de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR (1987)**

<b>Coditions de classification</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quatre des sept critères sont requis afin d'affirmer le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- La maladie n'est pas exclue en présence uniquement de deux critères cliniques</li> </ul>
<b>Critères</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Raideur matinale durant au moins une heure</li> <li>2- Synovite touchant <math>\geq 3</math> régions articulaires</li> <li>3- Synovite des articulations de la main (IPP, MCP) et du poignet</li> <li>4- Synovite symétrique</li> <li>5- Nodules rhumatoïde (sous-cutanés, localisés aux surfaces des extenseurs ou des proéminences osseuses)</li> <li>6- Facteurs rhumatoïde sérique</li> <li>7- Altérations radiologiques (signe d'ostéopénie, érosions des articulations atteintes)</li> </ol> <p>Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins six semaines</p>

**Annexe(2) :** Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères AECG

Nom du test	principe	réalisation	interprétation
Schirmer	Mesurer sécrétion lacrymale	Un papier buvard au niveau de cul de sac lacrymal interne et inférieur des deux yeux	Positif si la portion e papier imbibé est inférieur à 5 mm à 5 min au moins l'un des 2 yeux
Mesure du flux salivaire non stimulé	Mesurer la sécrétion salivaire	Cracher dans une salivette pendant 15 min puis peser le tube	Positif si débit inférieur à 0,1 ml/min
Calcul du score de Van Bijsterveld après examen au vert de lissamine	Mettre en évidence une Kératoconjonctive sèche	Appliquer le vert de Lissamine sur la cornée	Le score de Van Bijsterveld se calcule en additionnant le score des différentes parties de cornée Il est positif si $\geq 4$ à au moins l'un des 2 yeux

**Annexe (3) :** Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) présents, confirmés au moins deux fois, à 12 semaines ou plus d'intervalle.

classification en sous-groupes, selon les aPL présents, a été définie en fonction du risque thrombotique

**Type I :** présence d'au moins deux critères biologiques

**Type II :** présence d'un seul critère biologique

**Type IIa :** présence d'un LA isolé

**Type IIb :** présence d'un aCL isolé

**Type IIc :** présence d'un d'anti-  $\beta$ 2GPI isolé

**Annexe (4) : Classification des glomérulopathies lupiques ISN/PRS 2003.**

## Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques

**Classe I** : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

**Classe II** : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

**Classe III** : moins de 50 % des glomérules sont atteints :

\***Classe III (A)** : lésions actives ;

\* **Classe III (C)** : lésions chroniques ;

\***Classe III (A/C)** : lésions actives et chroniques.

**Classe IV** : plus de 50 % des glomérules sont atteints :

\***Classe IV-S (A)** : lésions segmentaires actives ;

\* **Classe IV-S (C)** : lésions segmentaires chroniques ;

\* **Classe IV-S (A/C)** : lésions segmentaires actives et chroniques ;

\***Classe IV-G (A)** : lésions globales actives ;

\* **Classe IV-G (C)** : lésions globales chroniques ;

\* **Classe IV-G (A/C)** : lésions globales actives et chroniques.

**Classe V** : glomérulonéphrite extramembraneuse.

**Classe VI** : glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits).

**Annexe (5) : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique.**

Type d'autoanticorps	Aspect de la fluorescence observée sur lignéé Hep2	Correspondance clinique
Anticorps anticentromère	Moucheté	ScS limitée, Hypertention artérielle pulmonaire
Anticorps anti-topoisomérase I ou anti-Scl70	Homogène (verre dépoli), parfois nucléaire	ScS diffuse, atteinte pulmonaire interstitielle sévère et hypertension pulmonaire
Anti-PM-Scl	Nucléolaire	Myosite, arthrite, fibrose pulmonaire
Antifibrillaire (anti-U3-RNP)	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte musculaire, cardiaque, rénale, pulmonaire et hypertension pulmonaire
Anti –ARN-polymérase	Nucléolaire	ScS diffuse, atteinte rénale, cardiaque
Antihistone	Homogène	ScS avec atteinte cardiaque, pulmonaire ou rénale
Anti-U1-RNP	Nucléaire moucheté	Syndrome de chevauchement, atteinte articulaire, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire
Antinucléophosmine(ou anti-B23)	Nucléolaire	ScS et hypertension artérielle pulmonaire

## Annexe 6 : Fiche de renseignement

CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA  
UNITE HASSIBA BEN-BOUALI  
UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'IMMUNOLOGIE  
Chef d'Unité  
Pr. A. MEGHLOUI  
Personnel Médical :  
Dr M. L. BOUDJELLA  
Dr Y. BOUCHEDOUB

Tél. : 025 41 18 95/96 poste : 220

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS GAMMAPATHIES MONOCLONALES**

---

N° d'identification : ..... Date : .....

Nom : ..... Prénom(s) : .....

Date de naissance : ..... Sexe : .....

Hospitalisé  Externe

CHU : ..... Service : ..... Médecin traitant : .....

---

Antécédents : .....

Début de la symptomatologie : .....

Signes cliniques : .....

Signes biologiques : VS : ..... Hb : ..... Calcémie : ..... Plasmocyte : .....

Signes radiologiques : .....

Diagnostics suspectés : .....

Traitements : .....

---

Examens demandés :

- Electrophorèse des protéines sériques.
- Profil protéique sérique.
- Protéinurie de Bence Jones.
- B2 Microglobuline.
- Cryoglobulinémie.

Médecin traitant

**Annexe 7 : Mode opératoire de la technique IFI**

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

**Annexe 8 : Mode opératoire de la technique ELISA**

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

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

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

2. Distribuer 100 µl de conjugué dans chaque puits.

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

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

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

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

**Annexe 9 : Mode opératoire de la technique d'agglutination au Latex**

1-Placer les et les échantillons à température ambiante

2-Dposer 50 MicroL de L'échantillon à tester et une goutte de chaque contrôle ( négative et

positive ) dans les cercles séparés de la carte test

3-Homogénéiser doucement le réactif avant le test ajouter dans chaque cercle une goutte de l'échantillon du cercle.

4-Mélanger l'aide d'un bâtonnet jetable, en étalant le mélange sur toute la surface intérieure

5-Agiter la carte à 100 r. p. m pendant 2min.

#### **Annexe 10 : Mode opératoire de la technique Waaler-Rose**

##### ➤ **Méthode qualitative:**

1-Porter les réactifs et les échantillons à température ambiante.

2-Déposer une goutte (50microL) d'échantillon et une goutte de chaque contrôle. Positif et négatif, sur des cercles distincts de la lame

3-Ajouter une goutte de réactif latex (50 MicroL) à l'aide du flacon compte-goutte fourni sur chaque échantillon à tester.

4-Mélanger les gouttes à l'aide d'une pipette et laisser la lame reposer pendant 2 minute

5-Incliner la lame de 45° par rapport à l'horizontale et laisser la reposer encore 1 minute

6-lire le résultat en vérifiant la présence ou l'absence d'une agglutination

##### ➤ **Méthode quantitative**

1-Déposer 50 MicroL de solution saline 9g/l sur chacun des cercles 2 à 6 de la lame.

2-Avec une pipette automatique, déposer 50 MicroL d'échantillon sur le cercle 1 et 50 MicroL directement sur la goutte de solution saline du cercle 2.

3-A l'aide de la même pipette, aspirer et expulser à plusieurs reprises le mélange obtenu dans le cercle 2, jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

4-Prélever 50 MicroL du mélange obtenu dans le cercle 2 et les transférer dans le cercle 3 ;

5-Procéder aux mêmes opérations que celles précédemment décrites en vue d'obtenir le mélange correct des réactifs jusqu'au cercle 6 puis en jeter 50 MicroL

6-Déposer le réactif sur chaque dilution

7-Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat Positif (8 fois titre de la dilution-UI/ml)

**Annexe 11 : Appareillage**

Sérums à tester



Micro pipettes



Congélateur «Juan»



Centrifugeuse «Juan CR 3i multifunction»



Automate « mindray BS-200 »



Microscope à fluorescence « JENAMED2 »



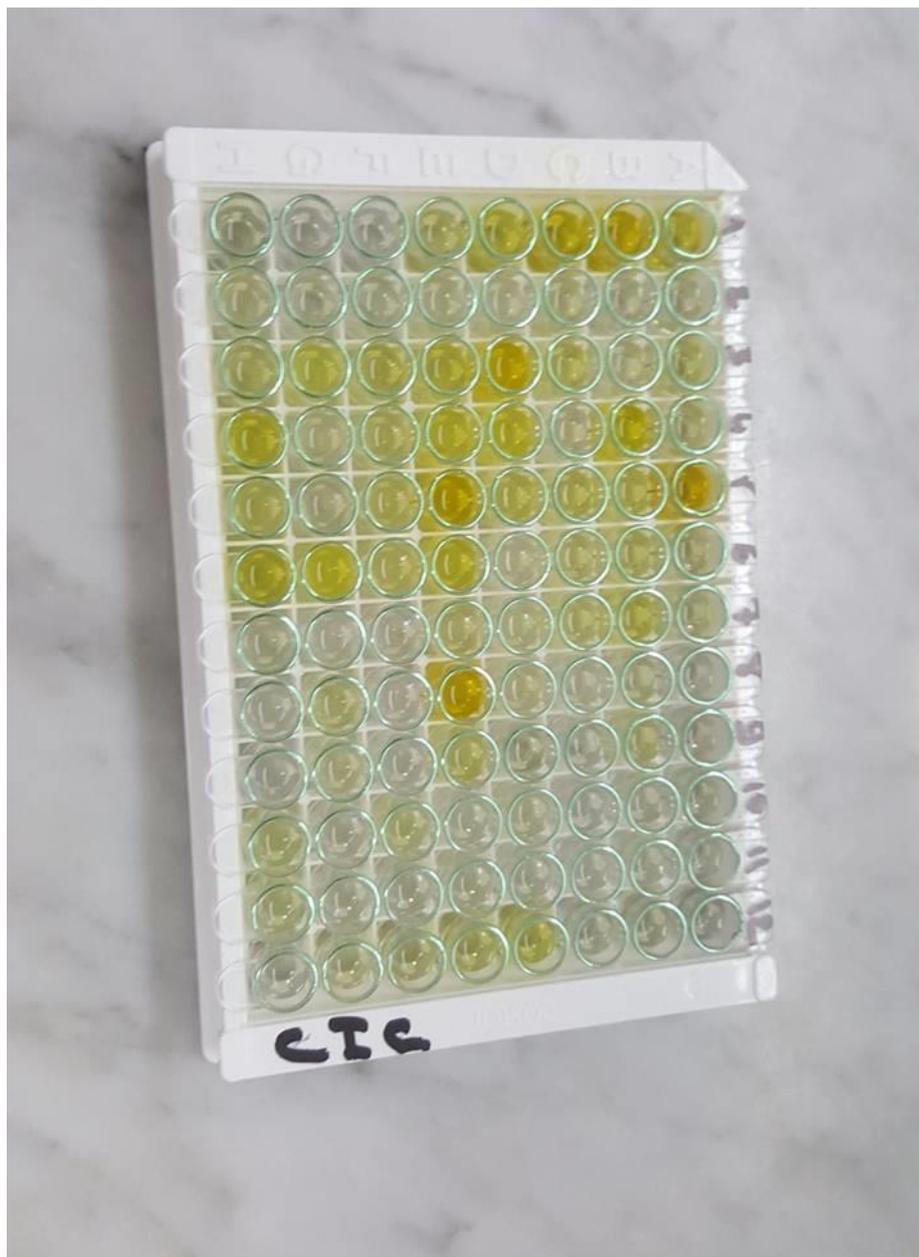
Agitateur magnétique



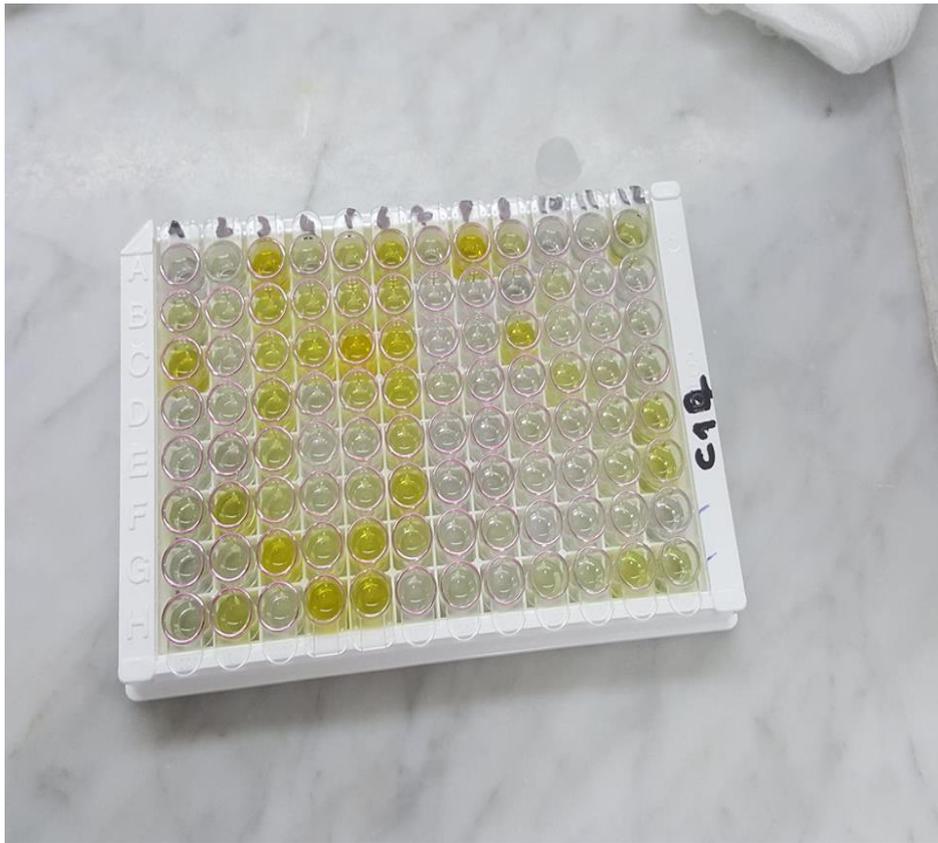
Bain marie



Embouts-tubes secs



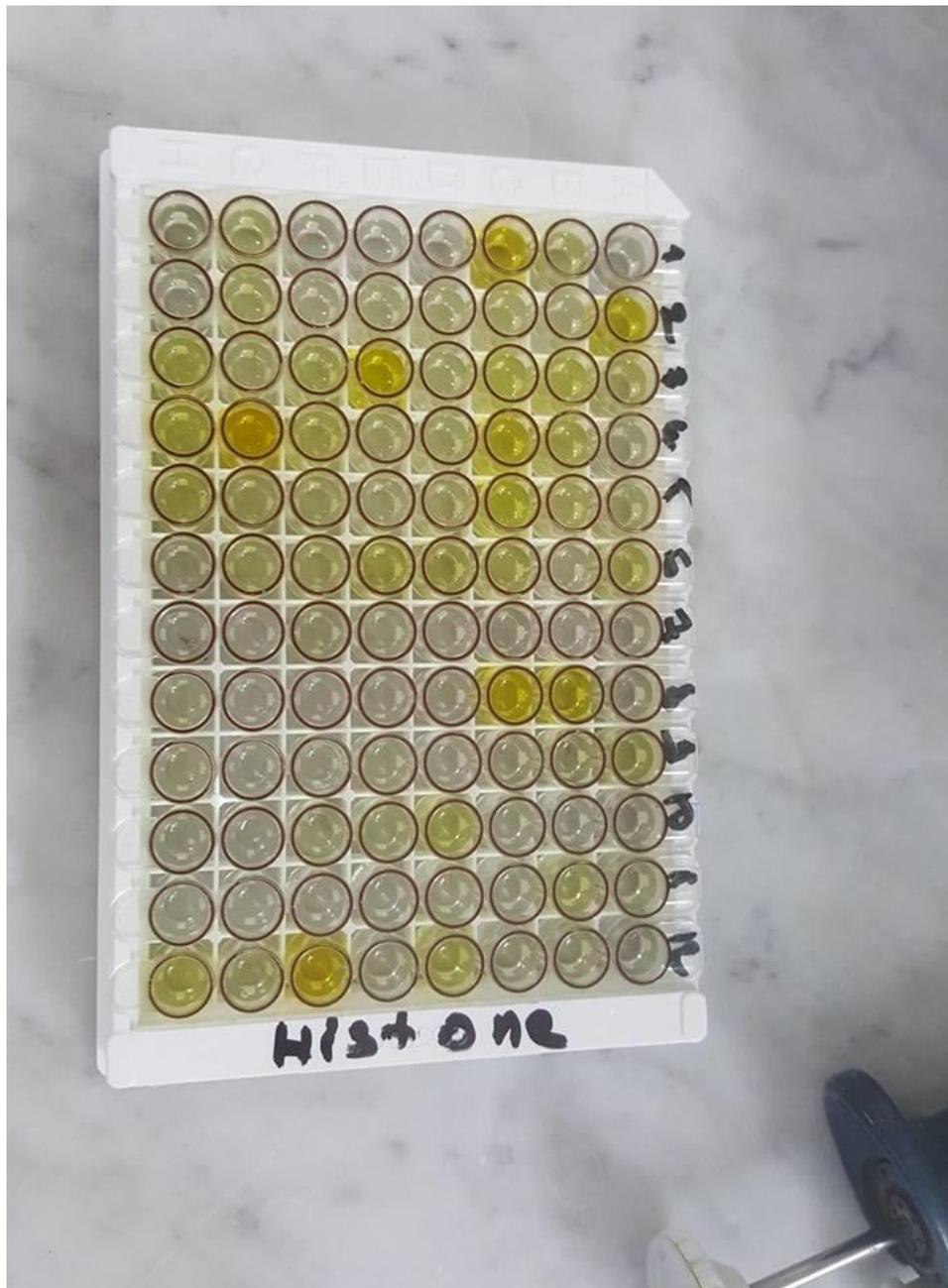
Plaque ELISA (recherche AC anti-CIC)



Plaque ELISA (recherche AC anti-C1q)



Plaque ELISA (recherche AC anti-ribosome)



Plaque ELISA (recherche AC anti-histone)

- [1] pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principe du traitement. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française 2010-201
- [2] Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. Renal manifestations of systemic autoimmune disease : diagnosis and therapy Christopher Anthony O'Callaghan. Département Nuffield de médecine, université d'Oxford, Oxford OX3 9DU, Royaume-Uni
- [3] Diagnostic des connectivites : Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française 2010-201
- [4]-J. Sany. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2003.
- [5]-Am J Manag Care. 2012 Dec;18 Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Weill Medical College of Cornell University, Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA
- [6]-F. Guillemain, A. Saraux, P. Guggenbuhl, C.H. Roux, P. Fardellone, E. Le Bihan, A.Cantagrel, L. Chary-Valckenaere, L. Euler-Ziegler, R.M. Flipo, R. Juvin, J.M. Behier, B.Fautrel, C. Masson, J. Coste. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005,
- [7-8-9]-L. Carmona, V. Villaverde, C. Hernandez-Garcia, J. Ballina, R. Gabriel, A. Laffon. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford, England). 2002, 41
- [10]- Silman AJ1, Pearson JE Arthritis Res. 2002; Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.. ARC Epidemiology Unit, School of Epidemiology & Health Sciences, University of Manchester, UK.
- [11]- Bruno Fautrel\*, Jacques More janvier 2009 Rheumatoid arthritis: pathogeny ,epidemiology and clinical aspects DOSSIER ACR 2008
- [12]- J. Morel, B. Combe Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Pathogeny of rheumatoid arthritis
- [13] Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes. L. Achemlal A. Nouijai M. Ghazi A. Mounach A. Bezza A. El Maghraoui. Centre de Rhumatologie et Rééducation fonctionnelle Hôpital Militaire Mohammed V Rabat Maroc
- [14] UNIVERSITE DE LORRAINE 2014 .FACULTE DE PHARMACIE. THESE Présentée et soutenue publiquement le 19 Septembre 2014, sur un sujet dédié à : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET CONCEPT DU PATIENT-EXPERT pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie par Wilfried GERHARD

[15] THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. BACLÉ Marc.

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2012. TITRE DE LA THESE La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

[16]-François Pillon, Yves Michiels décembre 2013 Actualités pharmaceutiques, volume 52, Issue 531pages 3-5

[17] Polyarthrite rhumatoïde. A. Cotten, P. Philippe, R.-M. Flipo

[18]- critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par ACR 1987

[19]- 2010 ACR\EULAR classification criteria for reumatoid arthritis RA

[20] Polyarthrite rhumatoïde (PR) : diagnostic et prise en charge initiale

(Septembre 2007). HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

[21]Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. Br J Rheumatol 1995;34:529-34

[22]Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. I.Aspects clinique Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-10, 1997 :19p

[23]Youinou P, Le Goff P, Saraux A. Les examens biologiques au cours des maladies systémiques In : Paris : Flammarion( Ed) : 2000 ;77-128

[24]Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project) Rheum Dis 2004;63:1085-9

[25]-Daniel Fries, Philippe druet, Albert Fournier, Michel Paillard ,néphrologie, maladies rénales au cours des maladies systémiques page 272. Science et pratique médicale.

[26]-P\_Y.Harton Syndrome de Gougerot Sjogren

[27] Kassar SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 2004;164:1275-84.

[28] Chehata S, Laatiri MA, Bouaouina N, et al. Gougerot-Sjögren's syndrome disclosed by MALT lymphoma of the salivary glands. Report of 3 cases. Ann Med Int 2000;151:93-6.

[29]Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome : a retrospective study. J Rheumatol 1982;9:685-90

- [30] Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76
- [31] Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res* 2014;66:454-63
- [32] Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. Influence of epigenetic in Sjögren's syndrome. A. Bordrona, A. Charrasa, C. Le Danteca, Y. Renaudineau, b, \*aInserm U1227, lymphocytes B et auto-immunité, institut Brest santé agro-matière, labex IGO, REPICGO network, université de Brest, 29609 Brest, France Laboratoire d'immunologie et immunothérapie, CHRU Morvan, 29609 Brest cedex, France
- [33] Garcia-Carrasco M, Ramos J, Pallaré L, Calo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren's syndrome : clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;81:270-80
- [34] Goodran G, Frauchais AL, Lambert M, Ly K, Launay D, Queyrel V, et al. Primary Sjogren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-5
- [35] Daniel TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:869-77
- [36] Hebbar M, Hebbar –Savean K, Hachulla E, Brouillard M, Harton PY, Devulder B. Participation of cryoglobulinemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (paris)* 1995;146:235-8
- [37] Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004 ;164 :1275-84
- [38] Harton PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome. *Presse Med* 2011;40:49-64
- [39] Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Classification criteria for Sjögren's syndrome. Coralie Varoquier , Jean-Hugues Salmon , Jean Sibia , Jacques-Éric Gottenberg\*. Service de rhumatologie, centre national de référence des maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, Inserm UMR-S1109, université de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67000 Strasbourg, France
- [40] Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées pp 127-135 Syndrome de Gougerot-Sjögren loïc Vaillant, Sophie le Dû
- [41] Frizler MJ. Autoantibody testing. Procedures and significance in systemic rheumatic diseases. *Meth Archiv Exp Pathol* 1986 ;12 :224-60

- [42] Caporali R, Bonacci E, Epis O, et al. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 2008;59:714–20.
- [43] Theander E, Vasaitis L, Barcklund E, et al. Germinal center formation in salivary gland biopsies at diagnosis of primary Sjögren's syndrome is a new and strong predictor of non Hodgkin's lymphoma during follow up. Abstract 1899, ACR meeting 2010
- [44] Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. . Site disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald\\_21\\_pnds\\_lupus\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf) .
- [45] COFFER. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>.
- [46] ARNAUD L. Epidémiologie du lupus systémique. [En Ligne]. In : Centre national de référence du lupus systémique Service de médecine interne 2 (Pr Amoura) Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Site disponible sur : <http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/> (PDF consultée le 11/04/2018).
- [47] Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989–1990. *Br J Rheumatol* 1993;32:110–5 .
- [48] Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30:731–5 .
- [49] MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
- [50] KUHN A, STICHERLING M, BONSMANN G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the Germany Society of Dermatology* 2007; 5: 1124-40.
- [51] FRANCES C, BARETE S, PIETTE JC. Manifestations dermatologiques du lupus. *Revue de Médecine Interne* 2008 ; 29 : 701-09.
- [52] CAMPUS CERIMES. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_18/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/1.html) (Page consultée le 17/03/18).
- [53] FRANCES C. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques. [En ligne]. In : Fondation René Touraine, France. Site disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1541> (Page consultée le 17/03/18).

- [54] FRANCES C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides. Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie 2013 ; 225 : 15-20.
- [55] encyclopédie orphanet .Lupus érythémateux systémique . Site disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124.pdf> .
- [56] DERNIS E, PUECHAL X. Manifestations articulaires et musculaires du lupus. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 150-54.
- [57] Syndrome des antiphospholipides. Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS) 2017 .
- [58] Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, et al. « Black swan in the kidney » : renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. Kidney Int 2002 ; 62 : 733–44
- [59] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 295–306.
- [60] Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. Med Thérapeutique 2007 ; 13 : 1–11.
- [61] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients : report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus 2011 ; 20 : 206–18
- [62] Diz-Küçükçaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura : a prospective cohort study. Blood 2001 ; 98 : 1760–4.
- [63] Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003 ; 12 : 530–4
- [64] Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 3147–54.
- [65] Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. In: France. Site disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds - lupus systemique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf)
- [66] Fournel S, Muller S. Les auto-anticorps dans le lupus. Médecine Thérapeutique. 2000;6(7):537-46.
- [67] Godeau B. Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. Réanimation. 2006;15(4):245-52.

- [68] Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112(9):726-9.
- [69] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:413–24.
- [70] KARRAS A, MARTINEZ F. Rein et Lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 162-67.
- [71] Gonzalez LA , Toloza SM, McGwin Jr G, Alarcon Gs . Ethnicit in systemic lupus erythematosus ( SLS) : its influence on susceptibility and outcomes .*Lupus* 2013 :22:1214-24
- [72] Muriel Elhai, Jérôme Avouac, André Kahan, Yannick Allanore. Systemic sclerosis: Recent insights  
*Joint Bone Spine*, Volume 82, Issue 3, May 2015, Pages 148-153
- [73] Barnes et Mayes *Curr Opin Rheumatol* 2012. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers.[En Ligne]. Site disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269658>
- [74] D. Cirstéa <sup>a</sup>, F. Guillemin <sup>b</sup>, J.-M. Virion <sup>b</sup>, J.-D. de Korwin <sup>a</sup> Service de médecine interne H,hôpital Central, Nancy, France , <sup>b</sup> Inserm Cic-Ec, service d'épidémiologie et évaluation cliniques, hôpital Marin, Nancy, France . Sclérodémie systémique: épidémiologie et facteurs environnementaux Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors Site disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74923-5](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74923-5)
- [75] Haute Autorité de Santé. Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares du Nord et Nord-Ouest (CeRAINO) et Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares d'Ile de France. Sclérodémie systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. Site disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds\\_\\_sclerodemie\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodemie_web.pdf)
- [76] Rabquer BJ, Hou Y, Del Galdo F, *et al.* The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 734–740. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [77] Liu S, Parapuram SK, Leask A. Fibrosis caused by loss of PTEN expression in mouse fibroblasts is crucially dependent on CCN2. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2940–2944. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [78] Perros F, Humbert M, Cohen-Kaminsky S. Hypertension artérielle pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 607–616. [[CrossRef](#)][[EDP Sciences](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [79] Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, *et al.* Association of interferon- and transforming growth factor  $\beta$ -regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheum* 2014 ; 66 : 714–725.[[CrossRef](#)] ([In the text](#))

- [80] Fuschiotti P, Larregina AT, Ho J, *et al.* Interleukin-13-producing CD8<sup>+</sup> T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 236–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [81] Assassi S, Wu M, Tan FK, *et al.* Skin gene expression correlates of severity of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2917–2927. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [82] Arcand J, Robitaille G, Koenig M, *et al.* Heparin inhibits the interaction of DNA topoisomerase I/anti-topoisomerase I immune complexes with heparan sulfate on dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1632–1641. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] ([In the text](#))
- [83] Marangoni RG, Korman BD, Wei J, *et al.* Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheum* 2015 ; 67 : 1062–1073. [[CrossRef](#)] ([In the text](#))
- [84] Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, Rotolo RP, Chialà A, Favia G, *et al.* Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 22;17(7).
- [85] Coirier V, Lescoat A, Fournet M, Cazalets C, Coiffier G, Jouneau S, *et al.* [Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Comparison of DETECT algorithm to decisions of a multidisciplinary team, in a competence centre]. *Rev Med Interne.* 2017 Aug;38(8):502–
- [86] C.Cacciatore<sup>a</sup>S.Riviere<sup>a</sup>A.Cohen<sup>b</sup>M.Gatfosse<sup>a</sup>S.Ederhy<sup>b</sup>O.Fain<sup>a</sup>A.Mekinian<sup>a</sup> Systemic sclerosis: Efficacy of intravenous immunoglobulins in severe cardiac involvement
- [87] El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Apr;42(5):530–8
- [88] Aouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Aug;51(8):1347–56.
- [89] Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug;13(8):461–72
- [90] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.
- [91] LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573–6
- [92] F.JaziriM.BennasserS.BarboucheR.AoudiaM.El EuchM.MadihaK.Ben AbdelghaniT.SamiL.Rouached . Atteinte rénale au cours de la sclérodemie systémique. À propos de 54 cas 2016 .

- [93] Teixeira L, Sevetz A, Mehernberger M, Noel L, Guillevin L, Mouthon L, Crise rénale sclérodermique. *Presse Med* 2006 ;35 :1966-74.
- [94] Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29: 315-33
- [95] Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Jan;18(1):5
- [96] Lynch BM, Stern EP, Ong V, Harber M, Burns A, Denton CP. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Oct;34 Suppl 100(5):106–9
- [97] Bruni C, Praino E, Allanore Y, Distler O, Gabrielli A, Iannone F, et al. Use of biologics and other novel therapies for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May;13(5):469–82
- [98] Bongi SM, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML, et al. Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2009 Oct;28(10):1167–73
- [99] Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 0 810 63 19 20 [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ConnectiviteMixteSharp-FRfrPub3631.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ConnectiviteMixteSharp-FRfrPub3631.pdf) | Mars 2009.
- [100] Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases – estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987, p. 9–13.
- [101] Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, Gran JT, PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1047–51
- [102] Sullivan W, Hurst D, Harmon C, Esther J, Agia G, Maltby J, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984;63:92–107.
- [103] Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease 1985-2014: a population based study. *Arthritis Care Res.* 2016;68(4):1843–8
- [104] Kaneoka H, Hsu K, Takeda Y, Sharp GC, Hoffman RW. Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70-kd autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:83–94
- [105] Hassan A, Nikitina-Zake L, Padyukov L, Karlsson G, Gupta M, Lundberg I, et al. MICA4HLA-DRB104TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients. *Hum Immunol* 2003;64:290–6.
- [106] Kahn M, Bourgeois P, Aeschlimann A, De Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride. *J Rheumatol* 1989;16:533–5.
- [107] Khanna A, Chander Suri J, Ray A, Kumar Sharma R. Silica associated mixed connective tissue disorder in a stone crusher. *Indian J Occup Environ Med* 2013;17:76–7.

- [108] Newkirk MM, van Venrooij WJ, Marshall GS. Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection. *Arthritis Res* 2001;**3**:253–8.
- [109] Guldner HH, Netter HJ, Szostecki C, Jaeger E, Will H. Human anti-p68 autoantibodies recognize a common epitope of U1 RNA containing small nuclear ribonucleoprotein and influenza B virus. *J Exp Med* 1990;**171**:819–29.
- [110] Hof D, Cheung K, de Rooij D-J, van den Hoogen FH, Pruijn GJ, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies specific for apoptotic U1-70 K are superior serological markers for mixed connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2005;**7**:R302–9.
- [111] Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatoko S, Takaono M, Iwasaki K, Kinoshita M, et al. Endothelial cell-binding activity of anti-U1-ribonucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 2001;**126**:345–54.
- [112] Ma J, King N, Chen S-L, Penny R, Breit SN. Antibody penetration of viable human cells. II. Anti-RNP antibodies binding to RNP antigen expressed on cell surface, which may mediate the antibody internalization. *Clin Exp Immunol* 1993;**93**:396–404.
- [113] Ortega-Hernandez O-D, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;**26**:61–72.
- [114] Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zold E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013;**40**:1134–42.
- [115] Piirainen HI. Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *Br J Rheumatol* 1990; **29**:345–8
- [116] Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, Gran JT, PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1047–51.
- [117] Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zold E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013;**40**:1134–42.
- [118] Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher S, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:899–909.
- [119] Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases – estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987, p. 9–13
- [120] Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* 2006;**45**(Suppl. 3):3–4.
- [121] Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, Winship DH, Winn D, Treadwell EL, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990;**98**(5 Pt 1):1232–8.

- [122] Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci* 1982;**27**:592–7.
- [123] Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* 1996;**23**:2055–62.
- [124] Ortega-Hernandez O-D, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;**26**:61–72.
- [125] Habets WJ, De Rooij DJ, Salden MH, Verhagen AP, Van Eekelen CA, Van de Putte LB, et al. Antibodies against distinct nuclear matrix proteins are characteristic for mixed connective tissue disease. *Clin Exp Immunol* 1983;**54**:265.
- [126] Vlachoyiannopoulos PG, Gualis A, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predominance of IgM anti-U1-RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1996;**35**:534–41.
- [127] Murakami A, Kojima K, Ohya K, Imamura K, Takasaki Y. A new conformational epitope generated by the binding of recombinant 70-kd protein and U1 RNA to anti-U1-RNP autoantibodies in sera from patients with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:3273–82.
- [128] Ortega-Hernandez O-D, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;**26**:61–72.
- [129] Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2004;**14**:367–75.
- [130] Komatireddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW. Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1997;**24**:319–22.
- [131] Doria A, Ruffatti A, Calligaro A, Del Ross T, Ghirardello A, De Zambiasi P, et al. Antiphospholipid antibodies in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1992;**11**:48–50.
- [132] Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun* 2014;(48–49):50–2.
- [133] Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio Jr FP, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986;**15**:135–45.
- [134] Ito S, Nakamura T, Kurosawa R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease. *Clin Nephrol* 2006;**66**:160–5.
- [135] Vij M, Agrawal V, Jain M, others. Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;**25**:844.

- [136] Satoh K, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Muira A, Nakamoto Y. Scleroder- matous renal crisis in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney Dis* 1994;**24**:215–8.
- [137] Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares . Site disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=809](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=809) / Octobre 2009 .
- [138] Vij M, Agrawal V, Jain M, others. Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;**25**:844
- [139] Loïc Guillevin, Benjamin Terrier AP-HP : Classification des vascularites systémiques, hôpital Cochin, université Paris-Descartes, service de médecine interne, 75014 Paris, France
- [140] Loïc Guillevin, Christian Pagnoux, Philippe Guilpain : Centre de référence national, Plan “maladies rares”, vascularites et sclérodémie systémique, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris 5 – René Descartes, Paris (75)
- [141] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:187-92.
- [142] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss: syndrome. Clinical study and long-term followup of 96 patients. *Medicine*. 1999; **78**: 26-37.
- [143] Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH et al: No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatol*. 2002; **41**: 540-9.
- [144] Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V: Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 1998; **17**: 364-8.
- [145] Martin RM, Wilton LV, Mann RD: Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999; **8**: 179-89.
- [146] Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S : Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener’s granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000 : a capture recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004; **51**: 92-9.
- [147] F.LHOTE, P.COHEN et L.GUILLEVIN : vascularites 2008 chapitre26 :syndrome de CHURG et SRAUSS page653
- [148] Christian Pagnoux, Philippe Guilpain, Loïc Guillevin Polyangéite microscopique. Service de médecine interne, Centre de référence national, Plan “Maladies rares”, vascularites nécrosantes et sclérodémie systémique, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris 5 – René Descartes, Paris (75)
- [149] L. Wémeau, J. Corouge, A.-S. Ducloy-Bouthors : Polyangéite microscopique  
Microscopic polyangiitis

- [150] A. MAHR : Classification et épidémiologie des vascularites, chapitre 19, page 570
- [151] Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 92-9.
- [152] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis W et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients.
- [153] Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B et al : An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.,
- [154] Stone JH, Wegener's: Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309
- [155] Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA et al: Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1156-7.
- [156] Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V: Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998; 17: 364-8.
- [157] Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 191-207.
- [157] Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2481-7
- [158] Alexandre Karras, Elsa Guiard, Charlène Lévi, Eric Thervet Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Européen Georges-Pompidou, service de néphrologie, 75015 Paris, France
- [159] Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: S 69-77.
- [160] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
- [161] Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:911-47.
- [162] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis W et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.

- [163] de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58: 1215-21.
- [164] Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
- [165] Liou HH, Yip PK, Chang YC, Liu HM. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting as prominent neurologic lesions and optic neuritis. *J Rheumatol*. 1994; 21: 2380-4.s
- [166] F.LHOTE, P.COHEN et L.GUILLEVIN vascularites 2008 chapitre26 :syndrome de CHURG et SRAUSS page661
- [167] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg- Strauss syndrome. *Medicine*. 1984; 63:65-81
- [168] Christian Pagnoux, Luis Teixeira Granulomatose de Wegener Service de médecine interne, Centre de référence national "maladies rares", vascularites nécrosantes et sclérodermies, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris V –René Descartes, Paris (75)
- [169] Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, wegener granulomatosis, churg-strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 115-28.
- [170] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term followup of 96 patients. *Medicine*. 1999; 78: 26-37
- [171] Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*.2005; 143: 632-8
- [172] F.LHOTE, P.COHEN et L.GUILLEVIN vascularites 2008 chapitre26 :syndrome de CHURG et SRAUSS page662
- [173] Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri R. Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527–43.
- [174] Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear–nose–throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:485–94.]
- [175] François Lhote Syndrome de Churg et Strauss Service de médecine interne, Centre hospitalier, Saint-Denis (93)
- [176] Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis

- nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 958-64.
- [177] Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis.
- [178] Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, West SG, Tribelhorn DR. Microscopic polyarteritis. Report of a case with cutaneous involvement and antimyeloperoxidase antibodies. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1223-8.
- [179] Francès C, Lê Thi Huong D, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B et al. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 861-7.
- [180] Gaskin G, Ryan JJ, Rees AJ, Pusey CD. Antimyeloperoxidase antibodies in vasculitis : relationship to ANCA and clinical diagnosis. *APMIS.* 1990; 98(Suppl 19): 33.
- [181] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2926-35
- [182] Azar N, Guillevin L, Huong Du LT, Herreman G, Meyrier A, Godeau P. Symptomatic urogenital manifestations of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: analysis of 8 of 165 patients. *J Urol.* 1989; 142: 136-8.
- [183] Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Vatten L, Jorstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:611-8.
- [184] Hachulla E, Launay. D. 2007. Complications maternelle graves des maladies systémiques autoimmunes *Réanimation.* 16 :393-402.
- [185] Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Villaggio B, Straub RH. 2006. Estrogens and Autoimmune Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1089 :538-547
- [186] Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso) Volume 24, numéro 3, Juillet-Août-Septembre 2014
- [187] interne « contexte africain »: aspects épidémiologiques et classification. B.S. Kane<sup>1,\*</sup>, S. Ndongo<sup>1</sup>, A.A. Ndiaye<sup>2</sup>, B. Djiba<sup>1</sup>, M. Niasse<sup>1</sup>, N. Diack<sup>1</sup>, A.C. Ndao<sup>1</sup>, B.C. Fall<sup>1</sup>, S. Gning<sup>3</sup>, A. Pouye<sup>1</sup> Médecine interne, CHU Aristide-Le Dantec, Dakar, Sénégal 2 Santé publique, UFR santé et développement de Bambey, Dakar, Sénégal 3 Service de médecine interne, hôpital principal de Dakar, Dakar, Sénégal

- [188] Etude épidémiologique et biologique des maladies auto immunes expriment des facteurs anti nucléaires. Université des frères Mentouri Constantine Faculté des sciences de la nature et de la vie Département :biologie animale. BOUCHEKOUT Ryma et BAZINE Karima 2016
- [189] Kakpovi K. Koffi-Tessio V. Houzou P. Fianyo E. Kolou M. Kuéviakoé M. Ipadaro E. Tagbor K. Oniankitan O. Mijiyawa M. Profil de la polyarthrite rhumatoïde en consultation rhumatologique à Lomé (Togo)
- [190] Lupus systémique : quels patients et quelle prise en charge en Centre Hospitalier Général intercommunal Robert Ballanger, situé sur cinq communes de Seine-Saint Denis (93) : Aulnay-sous-Bois, Tremblay-en-France, Le Blanc-Mesnil, Sevran et Villepinte. Anne-Lise Lecapitaine et Redouane Bakir, Jean-Luc Delassus, Hélène Gros, Marie-Anne Bouldouyre
- [191] Étude épidémiologique du biais lié au sexe dans la sclérodermie systémique à partir de la cohorte prospective EUSTAR d'environ 10 000 malades suivis 5 ans. Muriel Elhai 27ème Congrès Français de Rhumatologie
- [192] Le syndrome de Gougerot Sjögren. Une étude monocentrique à propos de 66 cas. Author links open overlay panel N. Bel Feki A. Fkihi N. Velmans
- [193] Syndrome de Sharp : étude retrospective de 18 cas. M.E. Roux, J. EMMERICH CAPRON, J.N. FIESSINGER en 1992
- [194] Comparison of the diagnostic potential of three anti-citrullinated protein antibodies as adjuncts to rheumatoid factor and CCP in a cohort of South African rheumatoid arthritis patients. Meyer PWA, Ally MTM, Hodkinson B, Anderson R, Tikly M.
- [195] BOUGAADA FATIMA ; BOUSAID MERIEM. La détection des auto-anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes systémiques 2015
- [196] Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale par J. Sibilia 2002 En France.
- [197] Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody : a specific markers of systemic sclerosis. Br J Dermatol 1986 ;115 :393-401
- [198] Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. Systemic lupus erythematosus in Tunisia. A Multicentric study. About 295 cases B. Louzir \*, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh, Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie Service de médecine interne, hôpital militaire de Tunis–Montfleury, 1008 Tunis, Tunisie
- [199] Estelle BRANLANT-REDON 28 Avril 2009 syndrome de sharp ou connectivite mixte description clinique, biologique, immunopathologique et approche thérapeutique.

- [200] Hachulla E, Launay. D. 2007. Complications maternelle graves des maladies systémiques autoimmunes Réanimation. 16 :393-402.
- [201] Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Villaggio B, Straub RH. 2006. Estrogens and Autoimmune Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences. 1089 :538-547
- [202] Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso) Volume 24, numéro 3, Juillet-Août-Septembre 2014
- [203] interne « contexte africain »: aspects épidémiologiques et classification. B.S. Kane1,\*, S. Ndongo1, A.A. Ndiaye2, B. Djiba1, M. Niassé1, N. Diack1, A.C. Ndao1, B.C. Fall 1, S. Gning3, A. Pouye1 Médecine interne, CHU Aristide-Le Dantec, Dakar, Sénégal 2 Santé publique, UFR santé et développement de Bambey, Dakar, Sénégal 3 Service de médecine interne, hôpital principal de Dakar, Dakar, Sénégal
- [204] Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé : caractéristiques cliniques et immunologiques Wafa Chebbil, Wafa Ben Salem1, Rim Klii2, Wassia Kessomtini3, Saida Jerbi4, Mohamed Habib Sfar 2014
- [205] Kakpovi K. Koffi-TessioV. Houzou P. Fianyo E. Kolou M. Kuéviakoé M. Ipadaro E. Tagbor K. Oniankitan O. Mijiyawa M. Profil de la polyarthrite rhumatoïde en consultation rhumatologique à Lomé (Togo)
- [206] Lupus systémique : quels patients et quelle prise en charge en Centre Hospitalier Général intercommunal Robert Ballanger, situé sur cinq communes de Seine-Saint Denis (93) : Aulnay-sous-Bois, Tremblay-en-France, Le Blanc-Mesnil, Sevran et Villepinte. Anne-Lise Lecapitaine et Redouane Bakir, Jean-Luc Delassus , Hélène Gros, Marie-Anne Bouldouyre
- [207] Étude épidémiologique du biais lié au sexe dans la sclérodémie systémique à partir de la cohorte prospective EUSTAR d'environ 10 000 malades suivis 5 ans. Muriel Elhai 27ème Congrès Français de Rhumatologie
- [208] Le syndrome de Gougerot Sjögren. Une étude monocentrique à propos de 66 cas. Author links open overlay panelN. Bel FekiA.FkihiN.Velmans
- [209] Syndrome de Sharp : étude retrospective de 18 cas. M.E.Roux ,J.EMMERICH CAPRON, J.N.FIESSINGER en 1992
- [210] Comparison of the diagnostic potential of three anti-citrullinated protein antibodies as adjuncts to rheumatoid factor and CCP in a cohort of South African rheumatoid arthritis patients. Meyer PWA, Ally MTM, Hodkinson B, Anderson R, Tikly M.
- [211] Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. Systemic lupus erythematosus in Tunisia. A Multicentric study. About 295 cases B. Louzir \*, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh, Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie Service de médecine interne, hôpital militaire de Tunis–Montfleury, 1008 Tunis, Tunisie

- [212] BOUGAADA FATIMA ; BOUSAID MERIEM. La détection des auto-anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes systémiques 2015
- [213] Auto-anticorps : interet diagnostique et pronostique en réanimation médicale par J. Sibilia 2002En France.
- [214 ]Estelle BRANLANT-REDON 28Avril 2009 syndrome de sharp ou connectivite mixte description clinique, biologique, immunopathologique et approche thérapeutique.
- [215] Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody : a specific markers of systemic sclerosis. Br J Dermatol 1986 ;115 :393-401
- [216] En-Nasri Sana, Fouad Zineb, Fadili Wafaa, Hassani Selma, Amal Said, Essaadouni Lamiaa, Laouad Inass . La néphropathie lupique : fréquence , formes histologiques et facteurs prédictifs de l'atteinte rénale . Site disponible sur : <http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=2650&Codelang=fr>
- [217] Carole Émile. Intérêt des anticorps anti-C1Q dans la néphropathie lupique. Site disponible sur le lien : <http://www.em-consulte.com/en/article/201353> .
- [218] Matthieu RIBON. Role pathogène de la protéine du complément c1q dans la polyarthrite rhumatoïde et ses modèles expérimentaux. Site disponible sur lien : <http://www.fondation-arthritis.org/la-recherche/projets-soutenus/role-pathogene-de-la-proteine-du-complement-c1q-dans-la-polyarthrite-rhumatoide-et-ses-modeles-experimentaux/>
- [219] : B Admou<sup>1</sup>, L Essaadouni<sup>2</sup>, S Amal<sup>3</sup>, N Arji<sup>4</sup>, L Chabaa<sup>1</sup>, R El Aouad . Autoanticorps au cours de la sclérodermie systémique et approche diagnostique . Site disponible sur le lien : [https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/autoanticorps\\_au\\_cours\\_de\\_la\\_sclerodermie\\_systemique\\_interet\\_clinique\\_et\\_approche\\_diagnostique\\_280971/article.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/autoanticorps_au_cours_de_la_sclerodermie_systemique_interet_clinique_et_approche_diagnostique_280971/article.phtml?tab=texte)

**Résumé :**

Les connectivites sont des maladies inflammatoires chroniques caractérisées par une atteinte clinique poly viscérale qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes du corps .parmi ces maladies on distingue : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec, le lupus érythémateux systémique, la sclérodémie systémique, les syndromes de Sharp et les vascularites. Les atteintes cutanées, articulaires et rénales sont les atteints les plus fréquentes au cours des connectivites. Les auto-anticorps sont les marqueurs biologiques d'auto-immunité qui caractérisent ces pathologies.

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

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 304 patients présentant des connectivites, l'âge moyen des patients était de (45ans) avec une nette prédominance féminine (6F/1H), et une étude prospective portée sur 90 patients atteints d'une connectivite avec ou sans atteinte rénale afin d'évaluer l'intérêt du profil en auto-anticorps au cours de ces maladies et d'établir une corrélation clinico-immunologique entre l'atteinte rénale et ces auto-anticorps.

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

**Mots clés :** Connectivites, auto-anticorps, exploration immunologique, atteinte rénale, étude rétrospective, étude prospective.

**Abstract:**

Connectivitis is a chronic inflammatory diseases characterized by a polyvisceral clinical involvement that can affect all tissues and organs. The most frequent affections are as follow: rheumatoid arthritis, dry syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sharp syndromes and vasculitis. Autoantibodies are the biological markers of autoimmunity that characterize these pathologies.

The objective of this work is to evaluate the interest of the exploration of the immunological parameters in the diagnosis of certain connectivites.

We performed a retrospective descriptive study of 304, patients with connective tissue disease. The mean age of patients was (45 years) ,with a clear female predominance (6F / 1H), and a prospective study of 90 patients who present a connective tissue disease with or without renal manifestations , in order to evaluate the interest of the auto-antibodies profile in these diseases and establish a clinico-immunological correlation between renal manifestations and these autoantibodies.

As a result, we can confirm that immunological exploration is an indispensable and key element in distinguishing connectivities from each other's, and predicting the occurrence of certain complications. Based on the presence of autoantibodies that can be specific, associated or predictive of these diseases.

**Key words:** Connectivity, autoantibodies, immunological exploration, renal impairment, retrospective study, prospective study



الامراض الجهازية هي مجموعة امراض التهابية نادرة يمكن ان تؤثر على جميع الانسجة , الأعضاء الأكثر تضررا في معظم الأحيان هي الجلد, المفاصل و الكلى

هذه الامراض تتمثل في التهاب المفاصل الروماتويدي ,متلازمة جفاف العين , الذئبة الحمامية الجهازية, تصلب الجلد الجهازى , و متلازمة شارب .هذه الامراض تتميز بوجود علامات بيولوجية للمناعة الذاتية التي تعرف بالاجسام المضادة الهدف من هذا العمل هو تقييم القدرة على استخدام الاجسام المضادة في تشخيص الامراض اجرينا دراسة وصفية باثر رجعي على 304 مريض يعانون من امراض جهازية التهابية و كان متوسط عمر المرضى 44 عاما مع هيمنة واضحة للاناث (6 امراة/1 رجل) , كما اننا اجرينا دراسة تطبيقية على 90 مريض يعانون من امراض جهازية مع او بدون اصابة للكلى لوضع رابط مناعي- اكلينيكي بين الكشف عن الاجسام المضادة (محددة او مرتبطة ) مع تشخيص اصابة الكلى نتائجا تظهر ان الكشف المناعي هو عنصر اساسي لتمييز هذه الامراض عن بعضها البعض و هذا بناء على وجود انواع مختلفة من الاجسام المضادة التي يمكن ان تكون اما محددة , مرتبطة , او تنبؤية لاحد الامراض

**كلمات البحث:** الامراض الجهازية , الاجسام المضادة , الكشف المناعي , دراسة باثر رجعي , دراسة تطبيقية , قصور كلوي .

## II.1. La polyarthrite rhumatoïde PR :

### II.1.1 Définition : [4]

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune non spécifique d'organe très hétérogène. Elle constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Fréquemment responsable de déformations et de dégradations ostéo-articulaires, cette pathologie peut être à l'origine d'un handicap parfois important. Maladie systémique, véritable connectivite dont divers manifestations extra-articulaires peuvent également étayer le tableau clinique.

### II.1.2 Epidémiologie : [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11]

#### \*Age :

La pathologie se déclare généralement entre 45 et 55 ans pour les femmes et entre 55 et 65 ans pour les hommes bien qu'il existe de plus en plus des formes juvéniles.

#### \*Sexe ratio :

3F/1H

#### \*Prévalence :

Maladie auto immune qui touche environ 1% de la population mondiale adulte, sa prévalence varie grandement selon l'origine géographique ou ethnique des populations étudiée :

- En France, elle est à 0,31% de la population adulte (0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes).
- En Espagne, elle touche environ 0,5% de la population adulte avec un ratio de 4 femmes pour 1 homme
- tandis qu'aux Royaume-Unis, la prévalence serait de 1.16% pour les femmes et de 0.44% pour les hommes.
- aux Etats-Unis d'Amérique, on établit la prévalence de la maladie à 1% de la population adulte avec un ratio d'environ 2 femmes pour 1 homme.
- Enfin, une forte prévalence de PR a été signalée chez les Indiens Pima (5,3%) et chez les Indiens Chippewa (6,8%). En revanche, de faibles occurrences ont été signalées dans des populations de Chine et du Japon.

**\*incidence :**

Selon l'étude Maya Clinic 2002, un taux élevé d'incidence correspondait à 54 /100000 habitants a été observé dans les décennies entre 1994-2004 par rapport aux décennies écoulées entre 1955-1994 ou le taux était 36,4/100000 habitants.

**II.1.3 Physiopathologie : [12] [13]**

Les facteurs environnementaux (tabac et agents infectieux) activent des peptidyl-arginine déiminase (PAD) qui transforment les peptides natifs en peptides citrullines

La prédisposition génétique (HLA, épitope partagé) facilite la reconnaissance des peptides citrullines, ces peptides sont présentés aux LT par des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques)

Il existe ainsi une stimulation du système immunitaire adaptatif avec une réponse humoral correspondant à la production des anticorps anti-peptides citrullines (présents avant apparition des symptômes) avec une activation en cascade des cytokines pro-inflammatoires qui activent les cellules synoviales résidentes et les cellules de l'immunité innée.

Les synoviocytes, les macrophages, les PNN et les mastocytes s'activent et produisent à leurs tours des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs de l'inflammation (radicaux libres, protéases, prostaglandines...) ainsi que les synoviocytes fibroblastiques qui prolifèrent et forme le pannus.

L'activation des récepteurs Toll-like stimule les cellules dendritiques, les synoviocytes, les macrophages et l'activation des LT en LTh1 sui stimule par l'intermédiaire des cytokines : les synoviocytes et les macrophages.

Les cytokines et les enzymes produites par ces cellules induisent une activation des ostéoclastes sous l'effet des RNKL soit sous sa forme solubles sous l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les FLS, soit par contact direct entre les lymphocytes TH1/TH17. Les synoviocytes produisent aussi sous l'action des cytokines la protéine DKK1 qui s'oppose à la différenciation et la maturation des ostéoblastes et des métalloprotéines qui activent la dégradation cartilagineuse.

Il existe donc une hyper activation des ostéoclastes et un défaut de formation ostéoblastique qui favorisent la déminéralisation et les lésions osseuses.

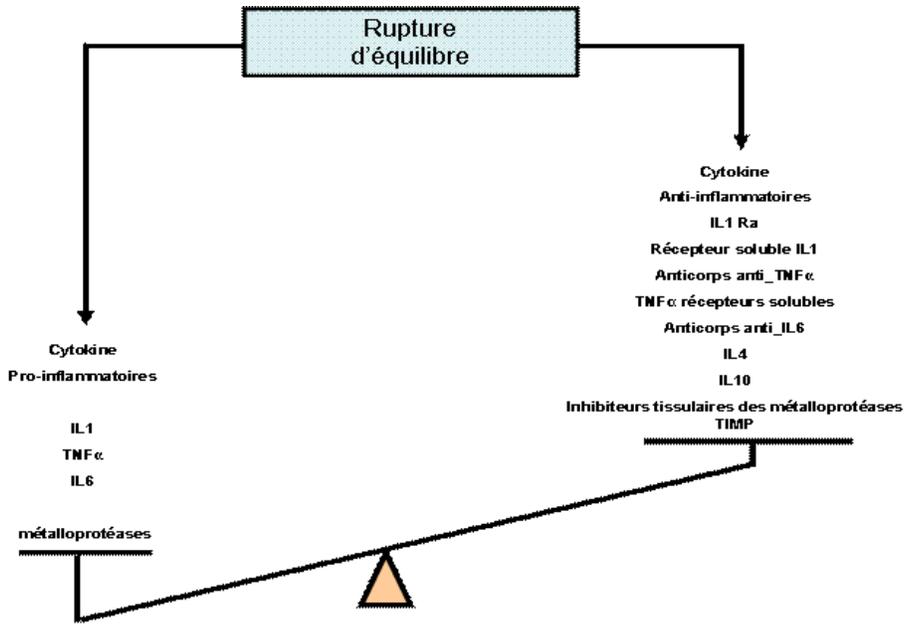


Figure 1 : rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires [13]

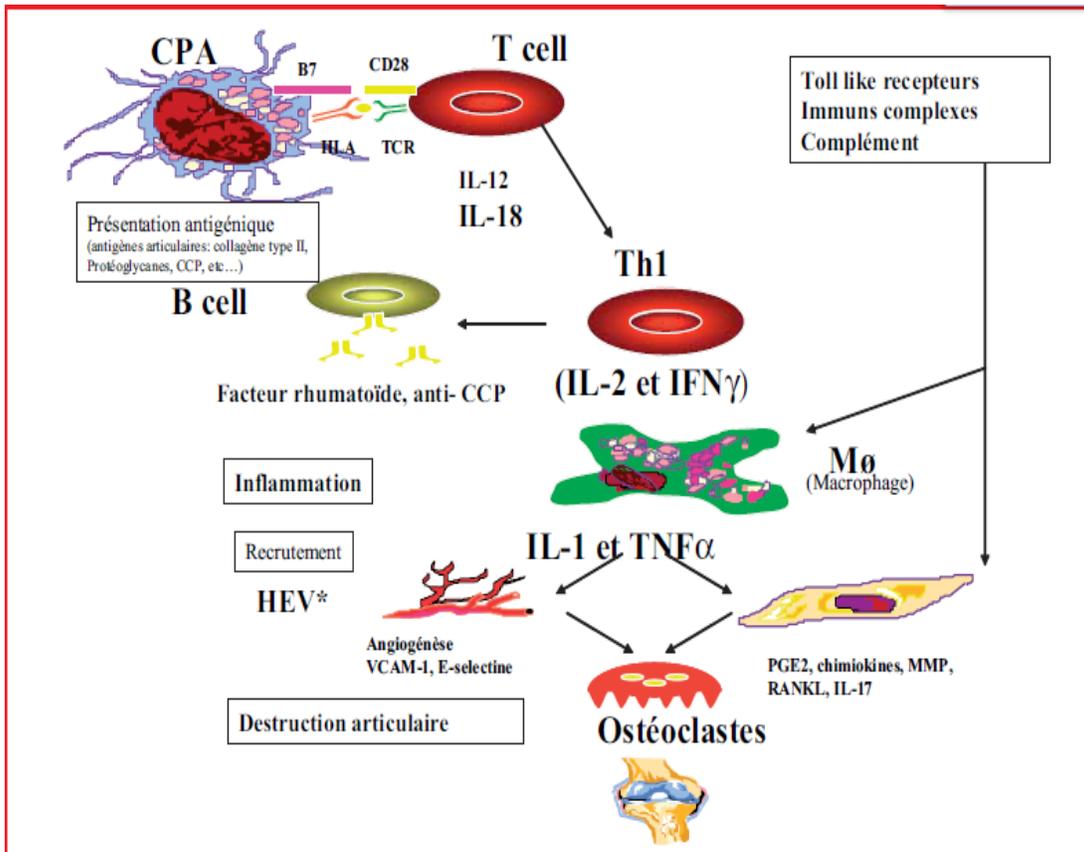


Figure 2 : Les différentes étapes de la physiopathologie du PR [12]

### II.1.4 Manifestations cliniques : [14] [15] [16] [17]

#### ➤ Phase débutante :

Dure de quelques mois à plusieurs années, propre à chaque individu. Il s'agit des douleurs inflammatoires associées à un enraidissement articulaire cessant dans la journée après un dérouillage matinal.

L'atteinte s'élargit progressivement en devenant bilatérale et symétrique.

Les articulations des pieds et des mains sont principalement affectées sans qu'à ce stade des déformations soient observées.

À l'ensemble de ces signes s'associe occasionnellement une dégradation de l'état général, une perte de poids et de la fatigue.

#### ➤ Phase d'état :

##### ✓ Atteintes articulaires :

Durant cette phase d'État, les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation. La PR alterne entre des phases de poussées et des phases de rémission incomplète.

- Déformation cubitale des doigts :

Cette altération, aussi appelée déviation « en coup de vent », est la plus caractéristique de la PR. Elle se définit par une déviation vers le bord cubital de l'ensemble des doigts excepté du pouce. Elle atteint principalement la main dominante du patient.



**Figure 3** : déformation en « coup de vent » [14]

- Déformation dite en maillet ou en marteau :

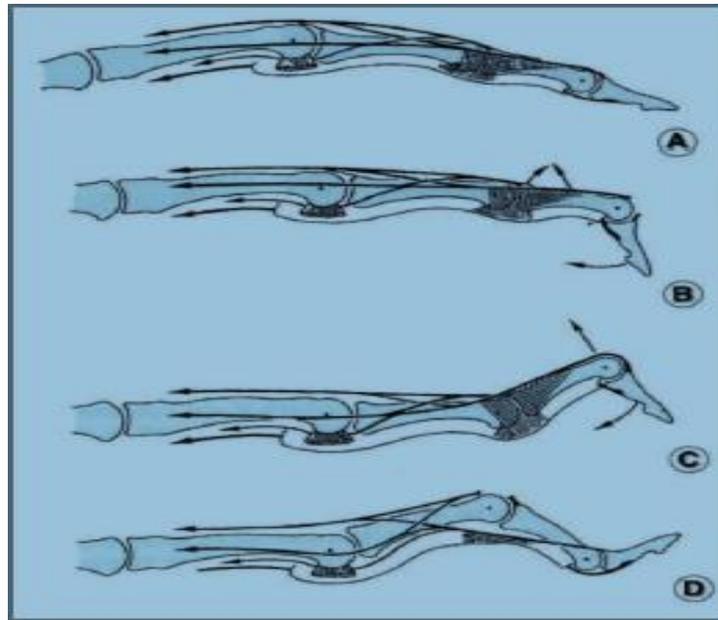
Chez 5 % des sujets atteints de PR, on retrouve une flexion continue de l'interphalangienne distale.

- Déformation dite en col de cygne :

Altérant principalement l'index et le majeur, cette déformation est présente seulement dans 14 à 30% des cas

- Déformation dite en boutonnière :

Les quatrième et cinquième doigt sont les principaux concernés. On la retrouve dans la plupart des cas de PR (de 36 à 60 %).



**Figure 4** : Mécanismes des déformations des doigts [4]

A : balance tendineuse normale ; B : doigt « en maillet » ; C : doigt « en col de cygne »

; D : déformation « en boutonnière ».

- Déformation du pouce :

Touche près de 59% des patients, particulièrement fréquente et invalidante prenant l'aspect classique du pouce en Z ou plus rarement le pouce adductus.



**Figure 5 :** atteinte du « pouce en Z » [14]



**Figure 6 :** atteinte dite du « pouce adductus » [14]

- Déformation des orteils :

L'apparition de ces déformations des articulations du pied est relativement précoce et considérablement invalidante. L'atteinte dite en « griffe des orteils » de l'avant-pied est la plus spécifique

- Déformation de poignets

Les poignets sont fréquemment atteints dans la PR et ce jusqu'à 90 % des cas. On dénombre deux types d'altérations articulaires :

- Déformation radio-cubitale :

Fréquente et débute relativement tôt dans la PR. Elle est définie par une luxation dorsale de la tête du cubitus, aussi appelée « en touche de piano ».

- Déformation radio-carpienne :

Appelée aussi atteinte en dos de chameau, s'explique par une luxation de carpe

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, certaines sont rarement touchées comme : les genoux, les épaules, le rachis cervical, les coudes.....

✓ **Atteintes extra-articulaires :**

➤ **Les signes généraux :**

Ils surviennent surtout au début. Ils peuvent ensuite se répéter lors des poussées évolutives au cours desquelles l'asthénie est souvent marquée. Une fébricule est plus rare.

➤ **Les nodules rhumatoïdes :**

Ils représentent la manifestation extra articulaire la plus fréquente de la maladie. Ce sont des tuméfactions sous cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils apparaissent le plus souvent après plusieurs années d'évolution, ils sont très caractéristiques de la PR mais non absolument spécifiques.

➤ **Les adénopathies et la splénomégalie :**

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathies dysimmunitaire sans signes de malignité.

Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambes.

➤ **Le syndrome sec :**

C'est l'association de la PR à un syndrome de Gougerot Sjogren qui est dit alors secondaire.

➤ **Les manifestations pleuro-pulmonaires :**

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente 5 à 20% selon les auteurs.

➤ **Les manifestations cardiaques :**

Au cours de la PR, l'atteinte cardiaque n'est pas exceptionnelle et peut intéresser les trois tuniques du cœur notamment le péricarde.

### **II.1.4 Evolution : (16)**

L'évolution de la maladie se fait, comme pour toutes maladies chroniques, par poussées inflammatoires au niveau articulaire avec, petit à petit, des atteintes d'articulations nouvelles en l'absence de traitement, certains facteurs étant de mauvais pronostic (tableau1).

Les atteintes articulaires se manifestent par une destruction articulaire, mais également une atteinte des structures anatomiques voisines (tendons, ligaments...). Elles se révèlent surtout lors des deux premières années de la maladie.

**Tableau 1** : Facteurs de mauvais pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.

<p>*Un début aigu polyarticulaire.</p> <p>*L'existence d'atteintes extra-articulaires.</p> <p>*L'apparition précoce d'érosions radiologiques.</p> <p>*L'existence d'un syndrome inflammatoire élevé (en particulier la protéine C réactive).</p> <p>*La précocité de l'apparition du facteur rhumatoïde et surtout son titre élevé ainsi que la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés.</p> <p>*L'existence d'un terrain génétique particulier caractérisé par la présence de l'antigène HLA-DR 0401-0404-04-05.</p> <p>*Une mauvaise réponse au traitement de fond (persistance de synovite à 3 mois sous traitement).</p> <p>*Un statut socio-économique défavorisé.</p>
--

Source : Collège français des enseignants en rhumatologie. Rhumatologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008

### II.1.6 Diagnostic :

- Critères de classification proposés par ACR/EULAR 1987 : (annexe 1) (18)
- Critères proposés par l'ACR /EULAR 2010 : (19)

**Tableau 2** : Critères proposés par l'ACR /EULAR 2010

Domaine	score
<b>A- Articulations atteintes 1 grosse articulation</b>	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
<b>B- Sérologie</b>	
FR et ACPA négatifs	0
FR et/ou ACPA positifs à taux faibles*	2
FR et/ou ACPA positifs à forts taux*	3
<b>C- Marqueurs d'inflammation</b>	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormales	1
<b>D- Durée d'évolution</b>	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
<b>Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6.</b>	

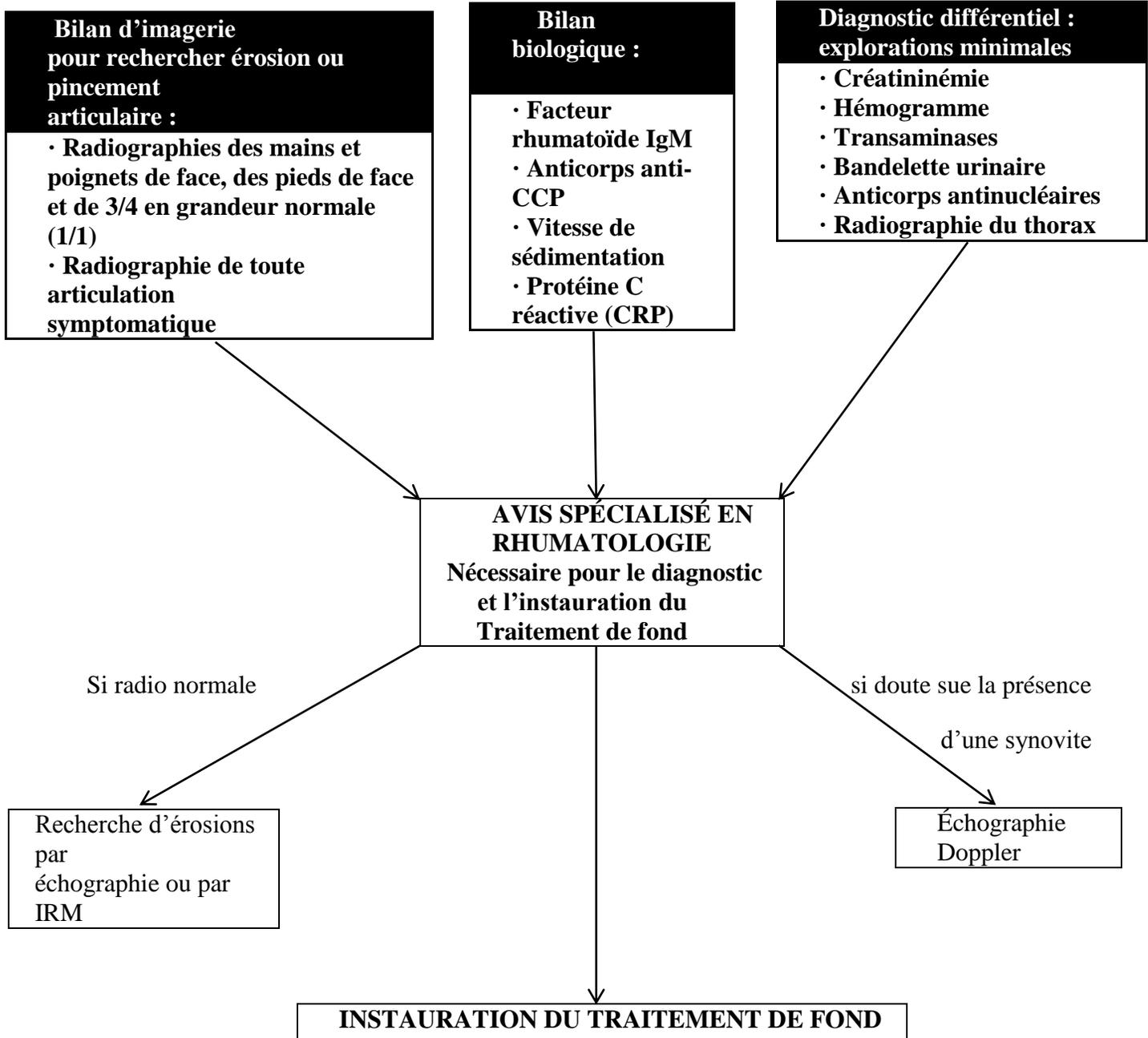


Schéma1 : démarche diagnostic d'une PR [20]

✓ **Diagnostic immunologique : [21] [22] [23] [24]****Tableau3** : Diagnostic immunologique de la PR

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Techniques</b>	<b>Interprétations</b>
<b>AAN</b>	-un Dépistage par IFI sur cellule Hep2 -identification par tests spécifiques (Elisa, multiples, immun dots...)	-positif à partir de 1/80 -ème
<b>FR IgM anti IgG</b>	-Test au latex -Waler-Rose	-considéré comme positif à partir de la 4ème dilution (1/64) avec une agglutination macroscopique visible.
<b>ACPA</b> (les plus spécifiques de la maladie positive dans 90%)	-techniques immun enzymatiques de type Elisa	-considéré comme positif à partir de 20ng/ml

- CRP élevée, VS accélérée [16]

- à l'électrophorèse des protéines sériques :

- Un syndrome inflammatoire non spécifique dans 90% des cas
- Augmentation des alpha2 et alpha-1 en faveur d'un syndrome inflammatoire aigu et parfois des gammaglobulines en faveur d'un syndrome inflammatoire chronique

✓ **Examens biologiques :**

-FNS à la recherche d'une anémie normo ou hypochrome

✓ **Indices DAS28 : [16]**

Le Disease Activity Score (DAS) 28 est un indice validé, développé par l'Européen League Against Rheumatism (EULAR), permettant de mesurer l'activité de la PR à partir d'une analyse statistique multivariée. Il tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur 28 sites articulaires, de la valeur de la vitesse de sédimentation et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 millimètres. En tout, 28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour la totalité de ces sites :

- 0 = absence de douleur ;
- 1 = douleur à la pression ;

- 2 = douleur et grimace ;
- 3 = douleur, grimace et retrait du membre.

La lecture des résultats s'effectue ainsi :

- $DAS \leq 2,6$  = PR en rémission ;
- $2,6 < DAS \leq 3,2$  = PR faiblement actifs ;
- $3,2 < DAS \leq 5,1$  = PR modérément actifs ;
- $DAS > 5,1$  = PR très actifs

### II.1.6 L'atteinte rénale au cours de la PR : (25)

La polyarthrite rhumatoïde n'affecte le rein que dans 10 à 14% des cas. Elle peut parfois prendre une forme maligne, se manifeste par une angéite nécrosante généralisée très proche de la périartérite noueuse microscopique avec atteinte rénale et glomérulonéphrite extra capillaire. Ailleurs, des anomalies urinaires isolées (hématurie microscopique, protéinurie parfois de type néphrotique) conduisent à une PBR qui peut montrer des lésions glomérulaires diverses : discrète accumulation de matériel mésangial. Prolifération mésangiale modérée avec peu ou pas de dépôts immuns, glomérulosclérose habituellement segmentaire et focale.

Mais les maladies rénales au cours de la polyarthrite rhumatoïde sont assez fréquentes et de mécanisme multiple. Certaines sont une complication propre de la maladie :

- \* Une amylose rénale de type AA est présente à l'autopsie de 15 à 25% des cas et peut être responsable, après une longue évolution de la maladie, d'un syndrome néphrotique puis d'une insuffisance rénale.

D'autres sont plus vraisemblablement provoquées ou favorisées par le traitement :

- \* Les sels d'or, la D-pénicillamine, la pyriéthoxine sont responsables de glomérulonéphrites presque toujours extra-membraneuse, rarement membrano-proliférative ou extra-capillaire.
- \* Les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les infections urinaires, habituelles chez ces patients, sont rendus responsables de nécroses papillaires et de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

### II.1.7 traitement : [17]

Prescription de méthotrexate per os en première intention associé aux folates, si contre-indication prescription de léflunomide ou sulfasalazine et en cas d'intolérance ou insuffisance de réponse prescription de méthotrexate parentérale

## II.2 Syndrome sec (SC)

### II.2.1 Définition : [26] [27] [28]

Anciennement appelé syndrome de Gougerot Sjögren, une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales qui s'effectue le plus souvent autour des épithéliums, d'où le terme d'épithélite auto-immune qui a été proposé pour qualifier la maladie, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire (syndrome sec), et par la production de différents auto-anticorps. Outre le syndrome sec buccal et oculaire, la fatigue et les polyarthralgies (avec possibilité d'arthrites non érosives) constituent la triade symptomatique caractéristique de la maladie. Le SJ peut être primitif (SJp) ou associé à une autre maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux systémique (LES), myopathies inflammatoires ou sclérodermie...).

La gravité de la maladie est généralement liée, d'une part, aux anomalies viscérales et d'autre part, au développement d'un lymphome B pour 5 % des patients.

### II.2.2 Epidémiologie : [29] [30] [31]

- c'est la connectivité la plus fréquente après la PR

#### \*Age moyen :

Survient à tout âge mais le plus souvent c'est vers 50 ans qu'apparaissent les premiers symptômes.

#### \*sexe-ratio :

9F/1H

#### \*Prévalence :

Se situe entre 0,5 et 3 à 4 % de la population adulte. Toutefois des études épidémiologiques récentes montrent que cette prévalence est sans doute beaucoup plus faible, se situent entre 0,01 et 0,09 %.

#### \*Incidence annuelle :

Estimée à 4 pour 100 000 habitants

### II.2.3 Physiopathologie : [32]

Il est convenable qu'une infection virale (virus d'Epstein Barr EBV et le virus de l'herpès humain) déclenche la destruction des glandes :

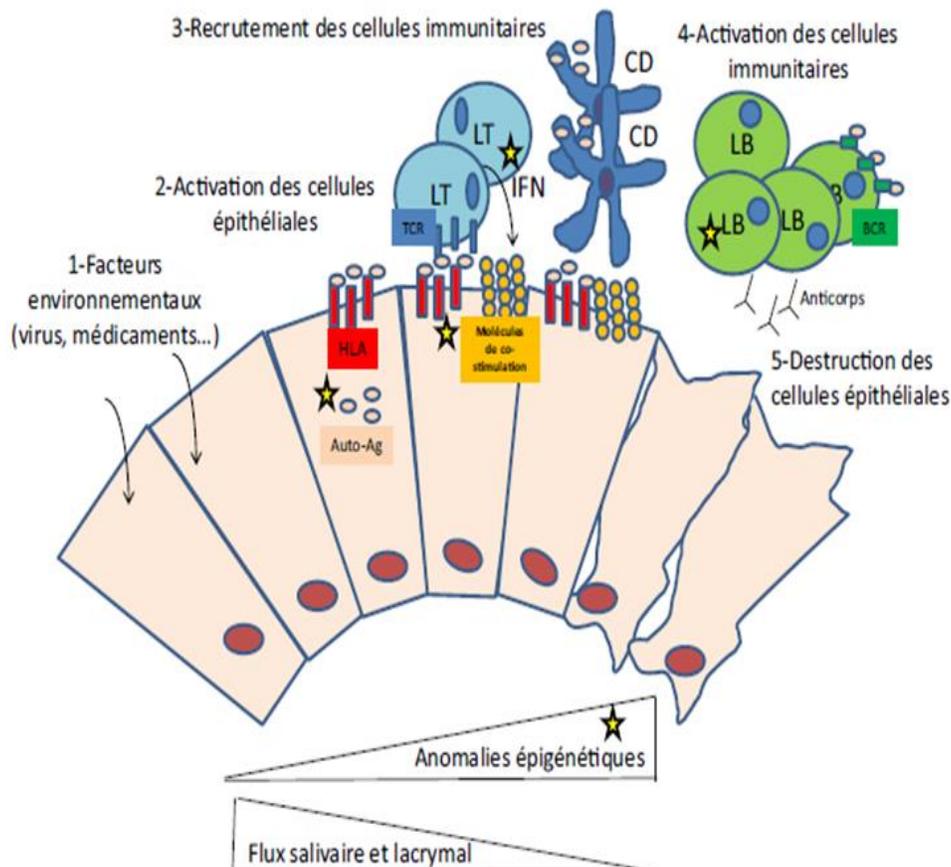
Une activation des cellules épithéliales glandulaires que leur confère un phénotype de CPA avec expression membranaire d'HLA-DR, de molécules de co-stimulation et augmente la synthèse

d'INF alpha. Cette agression glandulaire conduit à la production de cytokines (IL-21 et IL-12) responsable de l'expression de molécules d'adhésion à la surface de veinules à haut endothélium (HEV) entraînant un afflux de cellules immunitaires dans la glande lésée.

Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques prédisposants [HLA-DR2 et DR3, des facteurs impliqués dans l'immunité innée et acquise tels que des gènes codant pour des molécules de la voie interféron (IFN) de type I et II (IRF5, IL12A et STAT4), le recrutement lymphocytaire T (CXCR5), ainsi que l'activation et la différenciation lymphocytaire B (BLK)], concernant la voie des INF alpha :

L'activation de cette voie conduit à une hyperactivation des LB, LTh17 et LT CD4 associée à une augmentation de l'IL-6, et à une augmentation de la sécrétion de BAFF par les cellules épithéliales glandulaires

La délocalisation des antigènes SSA et SSB à la surface cytoplasmique suite à des anomalies du processus apoptotique permet leur présentation potentielle à des LT induisant une sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB et qui se lient à leur antigène, forment des complexes immuns capables de pérenniser l'activation de la voie des INF ainsi le cercle vicieux continue à exister même après la disparition des facteurs environnementaux initiaux ayant conduit à son développement.



**Figure 7** : physiopathologie de syndrome de Gougerot Sjögren [29]

## II.2.4 les manifestations :

### ✓ Manifestations glandulaires : [26] [33] [34] [36]

L'inflammation glandulaire peut s'exprimer cliniquement par la survenue d'épisodes de fluxion des glandes salivaires principales : parotide et /ou sous-maxillaires, plus rarement des glandes lacrymales. Ces épisodes de fluxion sont un témoin d'évolutivité de la maladie et concernent 20 à 30% des patients.



**Figure 8** : parotide au cours de syndrome de Gougerot Sjögren [26]

Le syndrome sec est historiquement le maître symptôme de la maladie

### ✓ Kératoconjunctivite sèche :

Le patient se plaint d'une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, puis de photophobie, de brûlures ophtalmiques, il décrit une baisse de l'acuité visuelle avec une sensation de voile dans les yeux

Le matin, les culs-de-sac palpébraux sont les sièges de sécrétions épaisses, collantes, parfois purulentes. L'hyposécrétion lacrymales peut être la source de complications ophtalmologiques : blépharites, ou plus grave, heureusement rares : ulcération de la cornée ou perforation cornéenne.

### ✓ Xérostomie :

Se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle oblige le patient à la répétée de gorgées de liquides lors des repas, et même parfois la nuit. Cette xérostomie est parfois douloureuse, responsable de brûlures buccales et de glossodynies.

A l'examen, les muqueuses jugales sont ternes, vernissées, la langue décapillée et lisse. [36]



**Figure 9 : Xérostomie [26]**

➤ **Manifestations extra-glandulaires : [26]**

Fréquentes, parfois grave, touchent environ 70% des patients.

Elles sont la conséquence de deux types de mécanismes :

- a. extension de l'infiltrat lymphocytaire à d'autres épithéliums.
- b. manifestations extra-épithéliales, avec notamment lésions de vascularites.

✓ **La polyarthrite rhumatoïde : [36]**

Les arthralgies sont fréquentes (50% des cas). Il s'agit d'une polyarthrite distale, bilatérale et systémique, mais, à la différence de la PR d'évolution non érosive.

✓ **Vascularites systémiques : [36]**

C'est l'une des complications les plus graves de la maladie. Elle peut se limiter à un purpura vasculaire d'évolution chronique ou beaucoup plus sévère avec mono névrite multiple, ou purpura nécrotique.

✓ **Atteinte neurologique : [33]**

**A-système nerveux périphérique :**

Concerne 10 à 30% des patients. La poly neuropathies axonale sensitivomotrice est la plus fréquente, d'expression sensitive prédominante

**B-système nerveux central :**

Rare, inférieure à 5%. Ses manifestations sont très diverses, diffuses, ou focales, donnant parfois des tableaux de pseudo sclérose en plaque ou de myélite aiguë ou chronique.

✓ **Fatigue : [37]**

Un symptôme très fréquent au cours du syndrome de Gougerot-Sjogren, touchant un malade sur deux, s'accompagnant parfois d'arthromyalgies diffuses, réalisant un tableau proche de la fibromyalgie

✓ **Atteinte pulmonaire : [38]**

Une pneumopathie interstitielle survient chez 10% environ des patients, la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle non spécifique qui se révèle par une toux, une dyspnée, un syndrome restrictif. Aussi pneumopathie interstitielle fibrosante, pneumonie organisée, maladie kystique pulmonaire sont beaucoup plus rares.



**Figure 10** : mononévrite au cours d'un SGs [26]



**Figure 11** : vascularite cutanée au cours d'un sGs [26]

## II.2.5 Diagnostic :

- **5-1-Circonstance de découverte :** [37]

**Tableau 4 :** Circonstances de découverte du SGS (en dehors du syndrome sec oculo-buccal).

<b>Signes cliniques</b>
Douleurs articulaires : arthralgies, synovites
Douleurs musculaires : myalgies, myosite
Douleurs diffuses et fatigue
Atteinte pulmonaire obstructive ou fibrosante
Purpura vasculaire
Neuropathie sensitive
Vascularite
Acrosyndrome
Lymphome
Anomalies biologiques
Vitesse de sédimentation élevée
Hypergammaglobulinémie polyclonale
Anémie
Lymphopénie
Facteur rhumatoïde
Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou anti-SSb (La)

- **Critères de classification diagnostique AECG :** [39]

Actuellement utilisés en pratique clinique quotidienne pour confirmer le diagnostic du syndrome de Sjögren.

- ✓ **Critères cliniques :**

- a. **Recherche d'un syndrome sec subjectif :**

**Tableau 5 :** Critères diagnostiques de l'AECG pour le Syndrome sec

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

### b. Mise en évidence d'un syndrome sec objectif :

Les tests les plus utilisés actuellement pour mettre en évidence le syndrome sec sont :

- ✓ Sécheresse salivaire : le flux salivaire non stimulé ;
- ✓ Sécheresse oculaire : le test de Schirmer qui apprécie la diminution quantitative des larmes et l'examen au vert de Lissamine avec calcul du score de Van Bijsterveld, qui apprécie les conséquences de la sécheresse sur la conjonctive et a remplacé le test au Rose Bengale, plus douloureux.



**Figure 12 :** Test de Schirmer.



**Figure 13 :** Examen au vert de Lissamine [25]

**Tableau 6 :** Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères AECG (Annexe 2)

➤ **Critères de diagnostic proposés par l'ACR 2012 :**

**Tableau 7 :** Les critères diagnostiques proposés par les experts du groupe SICCA

\*Anticorps anti-SSA et/ou anticorps anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un Taux  $\geq 1/320$  et facteur rhumatoïde positif)

\*Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec focus score  $\geq 1$

\*Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine  $\geq 3$  (Ocular Staining Score)

Selon ces critères, le diagnostic de syndrome de Sjögren peut être retenu lorsque 2 des 3 critères sont présents.

➤ **Examens biologiques : [40]**

• **Anomalie de NFS :**

Une leucopénie ou une lymphopénie sont fréquentes

• **Bilan inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale dépassant 80g/l, pourtant surtout sur les IgG.

➤ **Examens immunologiques : [26] [33] [34] [41]**

• **Les anticorps anti nucléaires :**

Retrouvés chez 3/4 des patients, il s'agit d'anticorps anti-SSA/Ro (40 à 50%) et/ou d'anticorps anti-SSB (25 à 30%) mais ils ne sont pas spécifiques de la maladie (anti-SSB présents dans 30 à 40% des cas de LES)

La technique de référence est l'immunofluorescence indirecte réalisée sur cellule Hep-2.

- **Facteur rhumatoïde :** retrouvé chez 40% des patients

➤ **Examens histologiques : [42] [43]**

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est un examen peu invasif. Les lésions histologiques sont constituées par un infiltrat lymphocytaire réalisant la sialadénite lymphocytaire focale qui se définit comme au moins un agrégat périvasculaire et/ou péricanalaire de 50 lymphocytes/4 mm<sup>2</sup>, correspondant aux grades 3 et 4 de la classification de Chisholm, ou à un focus score supérieur ou égal à 1. Les grades 1 et 2 ne constituent pas une inflammation pathologique.

**Tableau 8 :** Score de Chisholm

Grades de Chisholm	Infiltrat lymphocytaire
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger
2	Infiltrat moyen (moins de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> = focus score < 1)
3	Au moins 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score = 1)
4	Plus de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score > 1)

➤ **Diagnostic différentiel : [39]**

Les autres pathologies auto-immunes avec lesquelles le SGS peut partager des manifestations cliniques et biologiques (lupus, polyarthrite rhumatoïde) :

- le syndrome sec des sujets âgés, lié à une involution fibroadipeuse des glandes exocrines.
- les syndromes polyalgiques qui associent des arthromyalgies diffuses, une asthénie et un syndrome sec, souvent associés à un syndrome anxiodépressif (dont les traitements anxiolytiques et antidépresseurs peuvent également entraîner une sécheresse).
- les syndromes secs d'origine iatrogène (favorisés notamment par les antalgiques et psychotropes).

➤ **Selon l'ACR :**

**Tableau 9 :** Les critères d'exclusion proposés par le groupe SICCA

Antécédent de radiothérapie cervico-faciale Infection par le virus de l'hépatite C Infection par le virus du VIH Sarcoïdose Amylose Réaction du greffon contre l'hôte Syndrome IgG4
---

## II.2.6 l'atteinte rénale au cours de syndrome de Gougerot Sjogren : [37]

Touchant 5% des patients, la néphropathie est également la conséquence d'une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel. L'expression la plus fréquente de cette néphropathie est une acidose tubulaire distale, compliquée parfois d'hypokaliémie sévère, de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale. Plus rarement, il s'agit d'une tubulopathie proximale. Elle s'observe en règle générale chez des patients présentant une hyper gamma globulinémie polyclonale de taux élevé. Les atteintes glomérulaires à type de glomérulonéphrite proliférative sont plus rares et sont associées à la présence d'une cryoglobulinémie.

Des adénopathies superficielles sont retrouvées dans moins de 10% des cas. Elles peuvent être la conséquence d'une hyperplasie folliculaire banale mais doivent faire craindre la survenue d'un lymphome.

## II.2.7 Traitement du syndrome sec : [26]

➤ **Traitements symptomatiques du syndrome sec :**

- Substituts lacrymaux utilisant des solutions de haute viscosité (povidone, gel de carbomère, acide hyaluronique ...) sont toujours indiqués en cas de xérophtalmie symptomatique.
- Des substituts salivaires en spray ont été commercialisés. Une stimulation locale de la sécrétion salivaire par bonbons acidulés ou chewing-gum sans sucre peut être conseillée.

➤ **Traitements des manifestations systémiques :**

- Les antipaludéens de synthèse sont indiqués et souvent efficaces en cas de PR.
- Une corticothérapie à dose dégressive

## II.3 Lupus érythémateux systémique :

### II.3.1 Définition : [44]

« Le Lupus (loup en latin) Erythémateux Dissémine (LED) ou Systémique (LES) est une maladie auto-immune inflammatoire rare due à un dérèglement du système immunitaire. Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif ». Cette maladie présente des phases aiguës, appelées poussées lupiques, et chroniques.

De nombreux facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et d'environnement contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.



**Figure 14** : Erythème malaire en ailes de papillon. [44]

### II.3.2 Epidémiologie : [45] [46]

**\*Age :** L'âge de début (premier signe imputable de la maladie) se situe avec un maximum dans les deuxièmes et troisièmes décennies. Le LES pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans, il représente 5 à 10 % environ de l'ensemble des LES.

**\*Sexe ratio :** Le lupus touche principalement les jeunes adultes et notamment les jeunes femmes avec une sex-ratio de 9 pour 1. Cette maladie survient d'ailleurs généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme.

**\*Prévalence :** La prévalence mondiale du lupus dans la population générale est de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants.

**\*Incidence :** L'incidence mondiale du lupus est de 1 à 25 cas pour 100 000 habitants par an.

**-En France :**

Malgré l'absence de données épidémiologiques précises, la prévalence serait d'environ 35 personnes atteintes pour 100 000 habitants.

Les régions les plus fortement touchées en métropole sont celles à forte densité de population, à savoir l'Île de France, la Nouvelle-Aquitaine, Provence-Alpes Côte d'Azur ou encore la Bourgogne-Franche-Comté.

La maladie est cependant bien plus présente en Outre- Mer, notamment en Guadeloupe (prévalence de 94/100000) et Martinique (127/100000)

**-Aux USA :**

Les États-Unis sont le pays le plus touché, avec une prévalence bien supérieure à la moyenne mondiale c'est-à-dire autour de 100 cas pour 100 000 habitants.

**-En Angleterre : [47]**

Une étude anglaise réalisée en 1990 a enfin observé une prévalence du lupus de 24,7 pour 100 000 (20,7–28,8).

**-En Grèce : [48]**

En Grèce, à partir de trois sources d'identification (rhumatologues privés, hôpital universitaire et hôpital général de Ioannina) la prévalence au 31 décembre 2001 a été estimée à 38,12 pour 100 000 (36,31–39,93) avec un ratio femme sur homme de 7,32 soit une prévalence de 67,33 (64,36–71,50) chez les femmes pour 9,09 (5,77–12,41) chez les hommes.

**-Les populations les plus touchées : [71]**

Il existe une distribution raciale et géographique de la maladie. Les populations noires et asiatiques des États- Unis ou vivant dans les caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. Par contre les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie.

**II.3.3 Physiopathologie : [49]**

Aujourd'hui encore le LED reste une maladie multifactorielle et fait l'objet de nombreuses recherches notamment au niveau de sa physiopathologie.

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

Dans le cas du lupus, le patient présentera soit une apoptose anormale ou excessive soit une clairance diminuée ou défectueuse des cellules en apoptose par les macrophages.

On peut donc supposer que cette accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN) induira une rupture de tolérance au soi du système immunitaire à l'origine de deux phénomènes principaux :

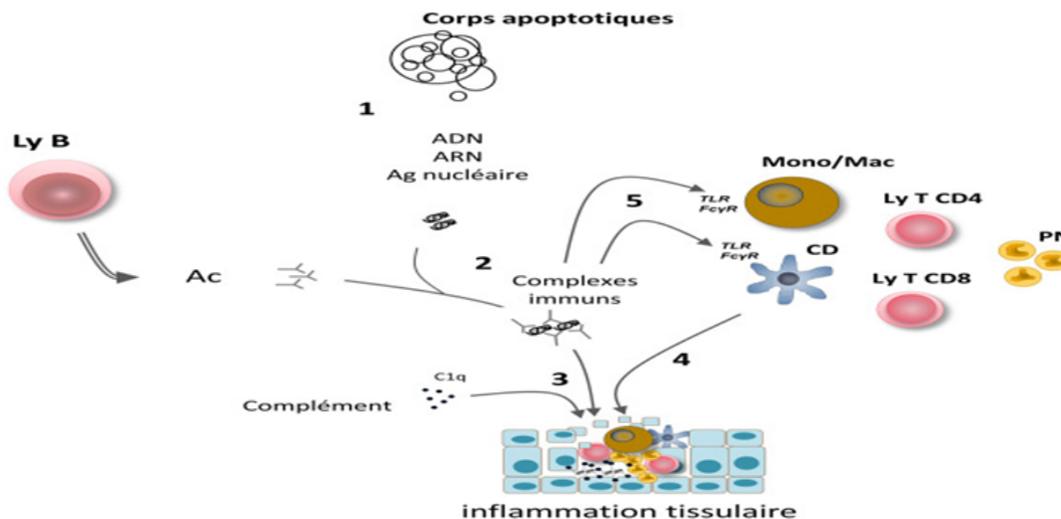
Activation des récepteurs de type Toll (TLR), qui sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires induisant une forte production par les macrophages et les cellules dendritiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL8).

Augmentation de la présentation par les cellules dendritiques des auto-antigènes apoptotiques provoquant une activation des lymphocytes B et T auto-réactifs.

Le système immunitaire produira alors des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules apoptotiques à l'origine de la formation des complexes immuns cités plus haut.

Une fois ces complexes immuns présents dans les tissus, ces derniers activent la voie classique du complément ce qui induit la libération de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement des macrophages, des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des cellules dendritiques qui provoqueront une inflammation tissulaire à l'origine des lésions observées.

Ainsi la physiopathologie du mécanisme lésionnel principal du lupus peut être résumée avec le schéma suivant :



**Figure 15** : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus [49]

- **Facteurs immunologiques** : [45] [49]

Plus récemment, les recherches portent sur un rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet durant une poussée de lupus, on observe un grand nombre de PNN immatures circulants.

Il semblerait que ces cellules puissent induire des lésions tissulaires importantes et être à l'origine d'une production de TNF $\alpha$ . Des études récentes tendent à démontrer que ces PNN particuliers seraient impliqués dans la formation des auto-antigènes du LED.

Les PNN possèdent leur propre phénomène d'apoptose que l'on appelle la NETose, durant cet évènement on observe une désintégration de la membrane nucléaire ainsi que de la chromatine.

Ce processus a pour finalité la formation de longs filaments de chromatine prenant la forme de filets que l'on appelle les *Neutrophile Extracellulaire Trap* (NET). Leur principal intérêt est une activité bactéricide très importante.

Au cours du Lupus, ces NET seraient produits en très grande quantité et joueraient un rôle d'auto-antigènes nucléaires responsables de la maladie. Ces NET couplés à divers autres composants induiraient une activation des lymphocytes B avec formation d'auto-anticorps ainsi qu'une augmentation de la production en TNF $\alpha$ . De plus, les NET ont également montré un rôle dans l'activation du complément.

- **Facteurs étiologiques :**

- Divers facteurs étiologiques peuvent jouer un rôle dans le développement d'un lupus.
- Ils sont :

- Génétiques (liaisons situées sur le chromosome 1, une région proche de la région HLA sur le chromosome 6 et 3 régions sur les chromosomes 2, 4 et 16 ...)

- Environnementaux (ultraviolets [UV], certains virus, silice...)

- Endocriniens (estrogènes),

- manque en vit- D,

- Alimentation,

- Stress.

### II.3.4 Manifestations cliniques :

- **Signes généraux : [65]**

Ils sont fréquents, associent une asthénie quasi constante à une fièvre dans au moins 50% des cas lors du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie.

- **Manifestations dermatologiques : [65]**

L'atteinte dermatologique au cours du lupus érythémateux systémique (LES) est très fréquente variant dans la littérature entre 72 à 85 %. Elle est de même polymorphe et peut inaugurer la maladie.

- **Lupus érythémateux aigu : [50] [51] [52]**

Cette forme clinique est observée essentiellement dans la forme systémique du lupus (90 % des cas) et principalement chez la femme avec une sex-ratio femmes/hommes de 9/1... Le LEA serait plus souvent présente en cas de début précoce du lupus.

Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilion respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté (Fig. 3A, B).



**Figure 16 :** Lupus érythémateux aigu du visage (A, B) : vespertilion correspondant à une éruption érythémateuse en aile de papillon [51]

Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse.

Des formes cliniques bulleuses peuvent se voir, se caractérisant par de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques (Fig. 4).



**Figure 17.** Lupus bulleux : lésions bulleuses tendues sur zone photoexposée. [51]

- **Lupus érythémateux subaigu : [50] [51] [53]**

Il atteint préférentiellement les femmes avec une sex-ratio femmes/hommes de 7/1. Ces formes cliniques sont associées à une maladie systémique lupique à prédominance cutané-articulaire dans 50% des cas. Évoluant vers deux formes cliniques : soit vers une forme annulaire, soit vers une forme psoriasiforme.

Les lésions ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante sur les zones photoexposées.

- **Lupus érythémateux chronique (LEC) : [50] [51] [52] [53]**

Le LEC regroupe plusieurs formes cliniques : lupus discoïde, lupus timidus, lupus a type d'engelures et panniculite ou lupus profond. Le LEC débute souvent entre 20 et 40 ans, mais peut aussi être observé aux âges extrêmes de la vie.

La prédominance féminine est moins nette que dans les autres formes avec une sex-ratio femmes/hommes de l'ordre de 3/1.

Cette forme est le plus souvent purement cutanée mais peut être associée à la forme systémique du lupus dans 10% des cas.

- **Manifestations vasculaires : [44] [51] [54]**

Les manifestations vasculaires sont principalement observées dans la forme systémique du lupus.

- **Phénomène de Raynaud secondaire** : est fréquent et présent chez 10 à 45 % des patients atteints de lupus systémique. Ce phénomène de Raynaud peut précéder de longue date l'apparition d'autres signes de la maladie. Il serait plus fréquent chez les patients avec anticorps anti-U1-RNP.
- **La livedo**, atteinte vasculaire en mailles fines, est habituellement diffus, non infiltré et localisé sur les membres et surtout le tronc. La livedo est statistiquement associée au cours du lupus à la présence d'anticorps anti phospholipides et aux manifestations ischémiques cérébrales.
- **Les hémorragies en flammèches** : Ces hémorragies forment des lésions purpuriques, linéaires qui sont situées principalement au niveau du tiers externe de l'ongle et dans l'axe des rainures du lit unguéal. Cette atteinte de l'ongle est fortement liée à la présence d'APL. Ainsi, l'apparition brutale de plusieurs de ces hémorragies en flammèche sur de multiples doigts est très souvent le signe d'un évènement systémique grave tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une importante poussée lupique.



**Figure 18** : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales. [54]

- **Ulcères de jambes** : sont des manifestations à ne pas méconnaître nécessitant le recours à une biopsie cutanée sur les bords de l'ulcère afin de connaître le mécanisme étiologique. Ces ulcères sont plus fréquemment associés à la présence d'anticorps anti phospholipides.

➤ **Manifestations rhumatologiques** : [55] [56]

Manifestations articulaires fréquentes (plus de 80 % des cas) et souvent inaugurales. Il s'agit le plus souvent :

- D'arthralgies.
- D'arthrites vraies : Ces arthrites sont principalement aiguës mais on en dénombre un certain nombre qui deviendront chroniques (polyarthrites principalement).

➤ **Manifestations osseuses** : [65]

Ostéonécroses aseptiques, touchant les têtes épiphysaires surtout des fémurs et des humérus. Elles peuvent être asymptomatiques, découvertes systématiquement lors d'une IRM. Elles peuvent être liées à la corticothérapie, ou au lupus per se, notamment en cas de syndrome des anti phospholipides.

Ostéopathie fragilisante (ostéoporose) parfois fracturaire, secondaire à une corticothérapie et à d'autres facteurs (carence en vitamine D, apport insuffisant en calcium, réduction de l'activité physique, ménopause précoce induite par un immunosuppresseur).

➤ **Manifestations musculaires** : [65]

Myalgies assez fréquentes, myosites confirmées histologiquement, beaucoup plus rares.

➤ **Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) associé au Lupus :**

• **Définition : [57]**

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une thrombophilie caractérisée par un événement clinique thrombotique (artériel et/ou veineux) ou obstétrical associé à la présence durable d'anticorps anti phospholipides (aPL) détectés soit par des tests de coagulation (anticoagulant circulant de type lupique) soit par des tests immunologiques (anticorps anti cardiolipine, anticorps anti-  $\beta$ 2-glycoprotéine I). Il peut être associé à un lupus érythémateux systémique.

• **Pathogénie : [58]**

Les anticorps dits « anti phospholipides » ont la particularité de se lier à des récepteurs à la surface des membranes cellulaires via certaines protéines plasmatiques comme la  $\beta$ 2 glycoprotéine I ( $\beta$ 2 GPI) ou la prothrombine.

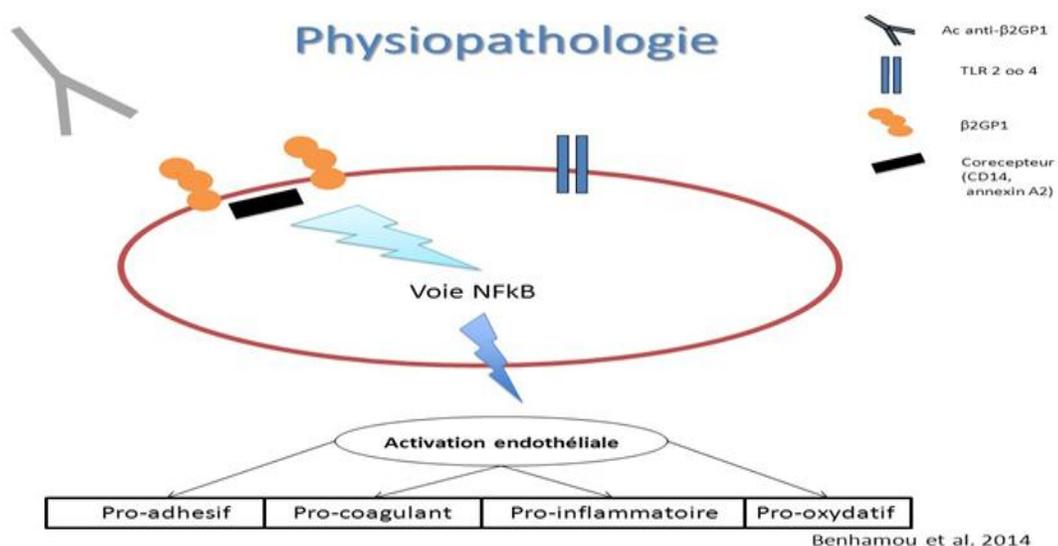
À la suite de ces liaisons, les anticorps activent les plaquettes ou les cellules endothéliales.

L'activation endothéliale vasculaire entraîne alors une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et de molécules d'adhésion.

Simultanément, ces anticorps inhibent l'action des protéines, telle la  $\beta$ 2 GPI, aboutissant à un état procoagulant.

Les facteurs initiaux déclenchant la production des aPL sont inconnus.

Le rôle pathogène des aPL est démontré ; cependant, tous les patients présentant ces anticorps ne développent pas de manifestations cliniques, ce qui suggère le rôle de facteurs additionnels dans l'apparition des manifestations.



**Figure 19 : Physiopathologie du SAPL [58]**

- **Critères diagnostiques du syndrome des anti phospholipides : [59] [60] [61]**

Le diagnostic de SAPL est porté si un des critères cliniques et un des critères biologiques est présent

Pour être retenu, le diagnostic nécessite la positivité d'un test de référence (anticoagulants circulants de type lupique [lupus anticoagulant ou LA], anticorps anti cardiolipides [ACL] et anticorps anti $\beta$ 2 GPI) et leur persistance.

Une classification en sous-groupes, selon les aPL présents, a été définie en fonction du risque thrombotique :

**Tableau 10** : Critères diagnostiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL) (critères de Sidney 2006) : au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic. [59]

Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney 2006)
<p><b>Critères cliniques</b></p> <p><b>1. Thromboses :</b></p> <p>Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe (thrombose objectivée par une stratégie diagnostique validée, soit confirmée par un examen d'imagerie de référence ou par un examen histologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire.</p> <p><b>2. Manifestations obstétricales :</b></p> <p>(a) une ou plusieurs morts fœtales inexplicables, avec fœtus morphologiquement normal, à partir de la 10e semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)</p> <p>(b) une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34e semaine de gestation liées à une éclampsie/pré-éclampsie grave ou des signes reconnus d'insuffisance placentaire</p> <p>(c) au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10e semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique parentale reconnue</p> <p><b>Critères biologiques :</b></p> <p>Présence au minimum à deux reprises, espacées de 12 semaines d'intervalle d'un :</p> <p>Anticoagulant circulant de type lupique (mise en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis)</p> <p>Où</p> <p>Anticorps anticardiolipides d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (&gt;40 GPL ou MPL, ou &gt; 99e percentile), avec des mesures par ELISA standardisé</p> <p>Où</p> <p>Anticorps anti-<math>\beta</math>2 glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (&gt;40 GPL ou MPL, ou &gt; 99e percentile), avec des mesures par ELISA.</p>

- **Les autos anti-corps au cours du SAPL :**

**Tableau 11 :** Les autos anti-corps au cours du SAPL. [59]

1-Dépistage : Par IFI sur cellules Hep2 à la recherche des ANA	
2- Identification : La recherche des APL On a 2 types d'APL	
APL conventionnels admis comme critères du SAPL	APL non conventionnels
<p>► Par ELISA</p> <p>Les AC anticardiolipine (AC anti-CL) :</p> <p>Recherchés en première intention.</p> <p>Les AC anti-β2 glycoprotéine I</p> <p>(AC anti-β2GPI) : on a une très forte valeur prédictive ils reconnaissent divers épitopes</p> <p>Il y a deux principaux isotypes de ces APL IgG (le plus fréquent) et IgM.</p> <p>► Par des tests fonctionnels de la coagulation :</p> <p>Le lupus anticoagulant (LA) : sont caractérisés par leur action anticoagulante in vitro.</p>	<p>AC anti-prothrombine (AC anti-PT).</p> <p>AC anti-phosphatidyl éthanolamine (AC anti-PE) : La présence de ces anticorps est le plus souvent associée (CL, LA et anti-β2GPI).</p>

**Tableau 12 :** Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) présents, confirmés au moins deux fois, à 12 semaines ou plus d'intervalle [59]. (**Annexe 3**)

➤ **Syndrome catastrophique des antiphospholipides : [62] [63]**

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (catastrophique anti phospholipide syndrome ou CAPS) est la forme la plus sévère de SAPL avec un taux de mortalité d'environ 50 % malgré le traitement. Un consensus a été proposé pour définir les critères diagnostiques et les traitements de ce syndrome. Il est défini par la défaillance d'au moins trois organes, systèmes ou tissus, développée en moins d'une semaine, confirmée par l'histologie avec présence de thromboses des petits vaisseaux et par la présence durable d'aPL (encadré 3).

L'association aPL et purpura thrombopénique idiopathique est fréquente (près de 40 % des patients dans la littérature)

**Tableau 13 :** Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides [64]

Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides
<p><b>Quatre critères :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. défaillance évidente d'au moins trois organes, systèmes et/ ou tissus</li> <li>2. apparition des symptômes de façon simultanée ou en moins d'une semaine ;</li> <li>3. confirmation histologique par thromboses des petits vaisseaux dans au moins un des organes et/ou tissus</li> <li>4. confirmation biologique de la présence d'aPL (LAet/ou ACL et/ou anti-β2 GPI)</li> </ol> <p><b>CAPS certains :</b> présence des quatre critères.</p> <p><b>CAPS probables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ présence des quatre critères, excepté la défaillance limitée à deux organes, systèmes ou tissus ;</li> <li>■ présence des quatre critères, excepté l'absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines attribuée à un décès précoce d'un patient jamais testé pour les aPL auparavant ;</li> <li>■ 1, 2 et 4 ;</li> <li>■ 1, 3 et 4 mais développement du troisième événement en plus d'une semaine mais en moins d'un mois, malgré une anticoagulation.</li> </ul>

### II.3.5 Diagnostic de lupus érythémateux systémique : [65]

#### ➤ L'interrogatoire :

- L'interrogatoire est la toute première étape de l'examen clinique. Il passe le plus souvent par la réalisation d'un arbre généalogique dans lequel sont renseignés :
- les antécédents de maladies auto-immunes, d'accidents thrombotiques veineux et artériels ou encore de photosensibilité du patient et/ou de sa famille ; les antécédents obstétricaux personnels (fausses couches précoces spontanées, mort fœtale in utero) ...etc.

#### ➤ Confirmation du diagnostic :

Afin de déterminer si un patient présente un LES et non pas une autre pathologie inflammatoire systémique, une classification de référence reconnue au niveau international a été élaborée par SLICC à partir de personnes présentant une maladie à répercussion rhumatologique. Cette classification repose à la fois sur des critères cliniques et immunologiques.

**Tableau 14** : Critères de classification pour le lupus érythémateux disséminé [65]

Critères de classification de SLICC (2012)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Critères clinique :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Lupus cutané aigu</li> <li>2- Lupus cutané chronique</li> <li>3- Ulcères buccaux</li> <li>4- Alopécie non cicatricielle</li> <li>5- Synovite impliquant plus de deux articulations,</li> <li>6- Sérites</li> <li>7- Atteinte rénale</li> <li>8- Atteinte neurologique</li> <li>9- Anémie hémolytique</li> <li>10- Leucopénie (&lt; 4000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>11- Thrombopénie (&lt; 100 000/mm<sup>3</sup>)</li> </ol> </li> <li>• <b>Critères immunologiques :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- ANA</li> <li>2- Anti-ADN natif</li> <li>3- Anti-Sm</li> <li>4- APL</li> <li>5- Diminution du complément : C3 bas, C4 bas, CH50 bas</li> <li>6- Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).</li> </ol> </li> </ul>

- Proposés par Systemic Lupus International collaborating clinics.
- La présence d'au moins quatre de ses critères (au moins 1 critère immunologique) permet de conclure au diagnostic de lupus

➤ **Les auto-anticorps au cours du lupus érythémateux systémique :**

**Tableau 15** : Les auto-anticorps au cours du LES [65]

Auto-anticorps	Aspect
<p><b>Anticorps anti-nucléaires (AAN) :</b> Généralement détectés par IFI sur cellules Hep2 98% des patients présentent ces AAN Si leur absence rend donc improbable le diagnostic de LES, leur présence n'est pas pour autant caractéristique. En cas de positivité des AAN, le laboratoire doit pratiquer une recherche d'anticorps anti ADN natif même si elle n'est pas prescrite.</p>	Plusieurs aspects Homogène, moucheté...ect selon les Auto-anticorps présents.
<p><b>Anticorps anti ADN natif (bicaténaire ou double brin)</b> Sont beaucoup plus significatifs que les AAN Ils sont recherchés par ordre de spécificité décroissante : <b>Test radio-immunologique (test de Farr)</b>, examen de référence (réservé aux laboratoires spécialisés), <b>Immunofluorescence sur Crithidia luciliae</b> (réservé aux laboratoires spécialisés), <b>Méthode immuno- enzymatique (ELISA)</b> (risque de faux-positifs). La présence d'un titre d'AAN positif associée à la positivité de l'un des tests détectant les anticorps anti ADN natifs permet de poser le diagnostic, toutefois l'absence de ces anticorps n'exclut pas pour autant le lupus. <b>Anticorps anti-nucléosome</b> : Sont utiles lorsque les anticorps anti ADN sont négatifs, sont utiles pour le diagnostic de la néphrite lupique. <b>Anticorps anti-histone</b> : Présents chez 50 à 80% des patients, mais ils ne sont pas spécifiques</p>	Nucléolaire Homogène  Homogène  Homogène
<p><b>Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti- ENA) par ELISA :</b> <b>Anticorps anti-Sm</b> : 30% des patients atteints de LES développent ces anticorps anti-Sm hautement spécifiques de la maladie. <b>Anticorps anti-SSA ou Ro</b> : Sont présent dans 30à50% des cas de LED, ils ne sont que très peu spécifiques de la maladie. <b>Anticorps anti-SSB</b> : présents à hauteur de 18 à 28% au cours d'un LED <b>Anticorps anti-RNP</b> : Sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30% des LED. <b>Anticorps anti-ribosomes</b> : Sont des marqueurs spécifiques mais peu sensibles on les trouve au cours du lupus neurologique.</p>	Moucheté  Moucheté  Moucheté Moucheté  Cytoplasmique
<p><b>Autres autos -anticorps :</b> <b>Anticorps anti-C1q</b> : Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50) et dans les lésions tissulaires notamment dans le rein. <b>Anticorps anti-phospholipides</b> : présent chez environ 30% des patients lupiques, leur développement entraîne la survenue de thromboses artérielles et veineuses et d'avortements répétés.</p>	

➤ **Biopsie cutanée : [65]**

En cas d'atteintes cutanées, une biopsie permet de confirmer l'origine lupique des lésions. Pour ce faire, une "carotte" transversale de la peau contenant l'épiderme, le derme et l'hypoderme est prélevée, avant d'utiliser une méthode immunologique, l'immunofluorescence cutanée directe dont l'objectif est de rechercher l'éventuelle présence d'auto-anticorps et/ou du complément présent au niveau cutané.

➤ **Diagnostics différentiels : [44] [66] [67]**

Comme dans toutes les maladies auto-immunes, il convient d'exclure un certain nombre de diagnostics différentiels dont les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou encore par le parvovirus B19 qui peuvent mimer les effets du lupus.

De même, une recherche d'anticorps anti-protéine citrullinée permet d'exclure la polyarthrite rhumatoïde en cas de négativité.

Le syndrome de Goujerot-Sjögren devra également être écarté en réalisant une biopsie des glandes salivaires accessoires.

### **II.3.6 Atteinte rénale au cours de lupus érythémateux systémique : [65] [68] [69] [70]**

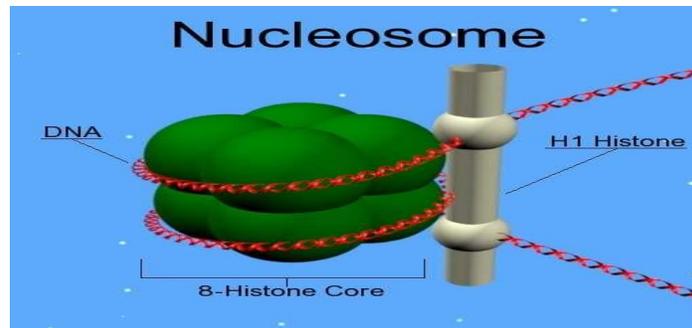
L'atteinte rénale au cours du LES est fréquente (jusqu'à 75 % selon les séries) et prend essentiellement la forme d'une atteinte glomérulaire. Elle survient surtout chez les sujets d'ethnie noire et dans les premières années du diagnostic du lupus.

La glomérulonéphrite (GN) lupique est l'atteinte rénale la plus fréquente.

Les lésions intrarénales constatées sont à la fois liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément mais sont aussi souvent secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires, notamment par des macrophages activés.

La présence d'anticorps anti-ADN natif est corrélée au développement des lésions glomérulaires dans le LED, mais les autoanticorps qui semblent directement responsables de cette atteinte rénale sont les anticorps anti-nucléosomes.

Le nucléosome est l'unité structurale de la chromatine, composé d'un noyau protidique constitué d'histones, autour duquel s'enroule l'ADN. Ces structures sont normalement situées à l'intérieur du noyau cellulaire, mais elles sont libérées à la surface cellulaire lors de l'apoptose, après clivage de la chromatine par des endonucléases.



**Figure 20** : la structure de nucléosome. [69]

La production de nucléosomes conduit physiologiquement à une activation des macrophages qui éliminent les corps apoptotiques ; ce mécanisme régulateur est d'autant plus important que les modifications biochimiques induites par l'apoptose produisent des auto-antigènes modifiés, potentiellement immunogènes

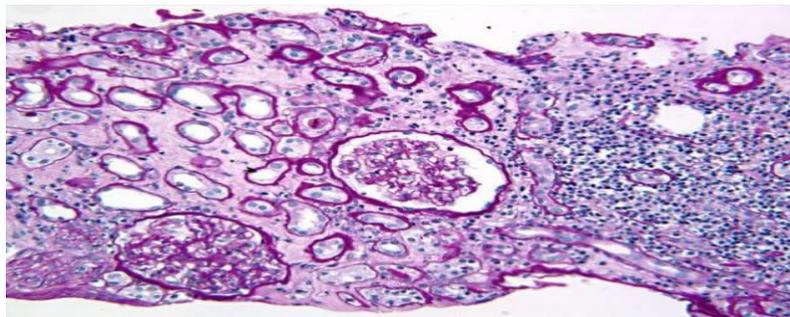
En dehors de la GN lupique, on constate parfois d'autres types de lésions du parenchyme rénal, comme des lésions vasculaires liées à un syndrome des antiphospholipides ou, plus rarement, une infiltration lymphocytaire interstitielle, parfois liée à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

➤ **Diagnostic de l'atteinte rénale au cours de lupus érythémateux systémique :**

Le diagnostic est posé par la ponction-biopsie rénale (PBR) qui doit être pratiquée précocement en cas de protéinurie persistante supérieure à 500 mg/24 h et/ou hématurie avec ou sans insuffisance rénale.

Une biopsie rénale est analysable en microscopie optique lorsqu'elle contient un minimum de dix glomérules.

Elle est complétée d'une analyse en immunofluorescence incluant un marquage avec des anticorps anti-immunoglobulines G (IgG), IgA, IgM, chaîne légère kappa, chaîne légère lambda, C3 et C1q.



**Figure 21** : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique [70]

La classification actuelle des glomérulopathies lupiques, ISN/RPS 2003, élaborée par les sociétés internationales de néphrologie et d'anatomopathologie rénale [ISN/RPS], permet de classer les atteintes glomérulaires en six types, en fonction des données de la PBR

**Tableau 16** : Classification des glomérulopathies lupiques ISN/PRS 2003 (Annexe 4) [70]

### II.3.7 Traitement : [65]

- **Le traitement de fond** : repose sur l'HydroxyChloroQuine voire la ChloroQuine
- **Le traitement des poussées** : doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'HCQ voire la CQ, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose. Afin de diminuer les complications cardiovasculaires, une épargne cortisonique aussi importante que possible est de plus en plus souvent proposée.

## II.4 La sclérodermie systémique :

### II.4.1 Définition : [72]

• La sclérodermie systémique est une maladie inflammatoire chronique faisant partie du groupe des connectivites, associant des dysfonctionnements :

- 1-des cellules endothéliales,
- 2-des fibroblastes
- 3-et du système immunitaire

Des manifestations viscérales, en particulier vasculaires périphériques, digestives, cardio-pulmonaires et rénales peuvent survenir au cours de la sclérodermie systémique.

Elle est parfois favorisée par une exposition à certains facteurs environnementaux comme la silice et les solvants, souvent dans un contexte professionnel.



Figure 22 : visage de patients sclérodermies [73]

### II.4.2 Épidémiologie : [73] [74] [75] [87]

- \* La Sclérodermie systémique est une connectivité avec une :
- \* **Age** : il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans
- \* **Sexe ratio** : La Scs touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme)
- \* **Prévalence** : 31 à 659 cas / million d'habitants en Asie.
- \* **Incidence** : 0.3 à 23 cas / million par an.

**-En France :** La prévalence de la ScS est de 228 cas/million d'habitants adultes dans une étude publiée en 2016 menée en Alsace permettant par extrapolation d'évaluer le nombre des patients adultes ayant une ScS en France entre 6000 et 9000. [87]

**-En Italie :** La prévalence de la Scs est de 341 cas/million d'habitants adultes dans une étude réalisée entre 1991 et 2007 dans le nord d'Italie

**-En Angleterre :** une étude réalisée en 2000 dans le département de Newcastle a montré une prévalence de 88 cas/ million d'habitants adultes

**-Aux USA :** La prévalence de la Scs est de 658.6 cas/ million d'habitants adultes dans une étude réalisée en 1996 dans le département d'Oklahoma

### II.4.3 Physiopathologie :

- L'origine de la maladie n'est pas connue mais elle implique probablement des facteurs environnementaux sur un fond génétique de susceptibilité. La physiopathologie est dominée par des lésions microvasculaires précoces responsables de lésions endothéliales avec la production de nombreux médiateurs favorisant une réponse inflammatoire et un remodelage vasculaire.

#### ➤ **Atteinte vasculaire et microangiopathie : [76] [77] [78]**

- L'activation des cellules endothéliales conduit à l'expression de molécules d'adhésion (dont ICAM [*intercellulaire adhésion molécule*], VCAM [*vascular cell adhésion molécule*], des sélectines) qui favorisent le recrutement des cellules inflammatoires

- Perturbation de synthèse de modulateurs du tonus vasculaire avec, notamment, un excès de synthèse d'endothéline et une moindre production de monoxyde d'azote et de prostacyclines

- Les cellules endothéliales produisent, de plus, des molécules profibrosantes dont l'endothéline et le CTGF, qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses et la synthèse de composants de la matrice extracellulaire (MEC)

- Production de cytokines pro-inflammatoires (IL1 et IL-6) et de molécules profibrosantes TGF $\beta$ , PDGF

- L'évolution des lésions conduit à une raréfaction capillaire, à un épaissement de la paroi des vaisseaux en raison d'une prolifération initiale et des cellules musculaires lisses, et finalement à l'oblitération des petits vaisseaux qui est responsable d'une hypoxie et d'un stress oxydant.

#### ➤ **Inflammation et réponse immune : [79] [80] [81] [82]**

Les monocytes/macrophages circulants et tissulaires, les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les cellules stromales expriment une signature interféron de type 1 qui reflète une activation impliquant les récepteurs de l'immunité innée, les TLR (*Toll-like receptors*)

Les tissus cutanés lésés sont infiltrés par différentes cellules immunitaires : des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des macrophages, des lymphocytes B activés, des cellules dendritiques plasmacytoïdes et des mastocytes. Parmi les lymphocytes CD4<sup>+</sup>, les cellules de type Th2 (*T helper 2*), caractérisées par une prédominance de production d'IL-4 et d'IL-13, prédominent sur les cellules de type Th1

Les cytokines sécrétées par Th2 (principalement IL6) jouent un rôle important dans la physiopathologie de la SSc ; leurs taux sont en effet augmentés dans la circulation et les tissus lésés au cours de la SSc. Elles activent la prolifération des fibroblastes et augmentent leur capacité de synthèse de composants de la matrice extracellulaire

Les chimiokines ont un rôle important dans l'angiogenèse, la cicatrisation et la fibrose. Chez les patients atteints de SSc, les concentrations circulantes et tissulaires de CCL2 (*C-C motif chemokine 2* ou MCP-1) sont augmentées de même que celles de CCL18, CCL3 et IL-8.

Des autoanticorps, dirigés contre des autoantigènes ubiquitaires, nucléaires et nucléolaires (protéine centromérique B, topoisomérase I, ARN-polymérase III, etc.), ségrègent avec certains sous-types cliniques. Toutefois leur rôle pathogène reste incertain même si certains travaux ont pu suggérer leur implication dans l'activation des fibroblastes, notamment pour les anti-topo-isomérase I.

### ➤ Mécanismes de formation et caractéristiques de la fibrose dans la SSc [83]

L'aboutissement de la séquence pathogénique de la SSc est la fibrose. Elle peut toucher différents organes mais débute habituellement au niveau du derme profond de la peau. Cette fibrose est définie par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC). Elle résulte d'une synthèse exagérée de composants de la MEC, mais des défauts de résorption et des modifications de sa composition et de son organisation contribuent à sa progression.

Les dépôts de collagène, mais aussi d'acide hyaluronique, de glycosaminoglycanes ou de fibronectine, forment un tissu conjonctif épais et rigide qui détruit l'architecture d'origine et perturbe les fonctions du tissu.

Le tissu fibreux est également caractérisé par l'apparition de myofibroblastes, des cellules positives pour l'alpha-actine du muscle lisse (alpha-SMA [*smooth muscle actin*]) et résistantes à l'apoptose. Des fibroblastes résidents peuvent se différencier, de même que d'autres cellules résidentes comme les péricytes ou les cellules endothéliales.

Des cellules progénitrices (fibrocytes) pourraient aussi être attirées et contribuer à l'accumulation des myofibroblastes. Une autre source de myofibroblastes a été évoquée avec l'implication possible de cellules progénitrices, normalement confinées dans la couche graisseuse adjacente au derme, qui pourraient se distribuer dans l'ensemble du derme lésionnel, perdre leurs marqueurs adipocytiques et exprimer des marqueurs de myofibroblastes.

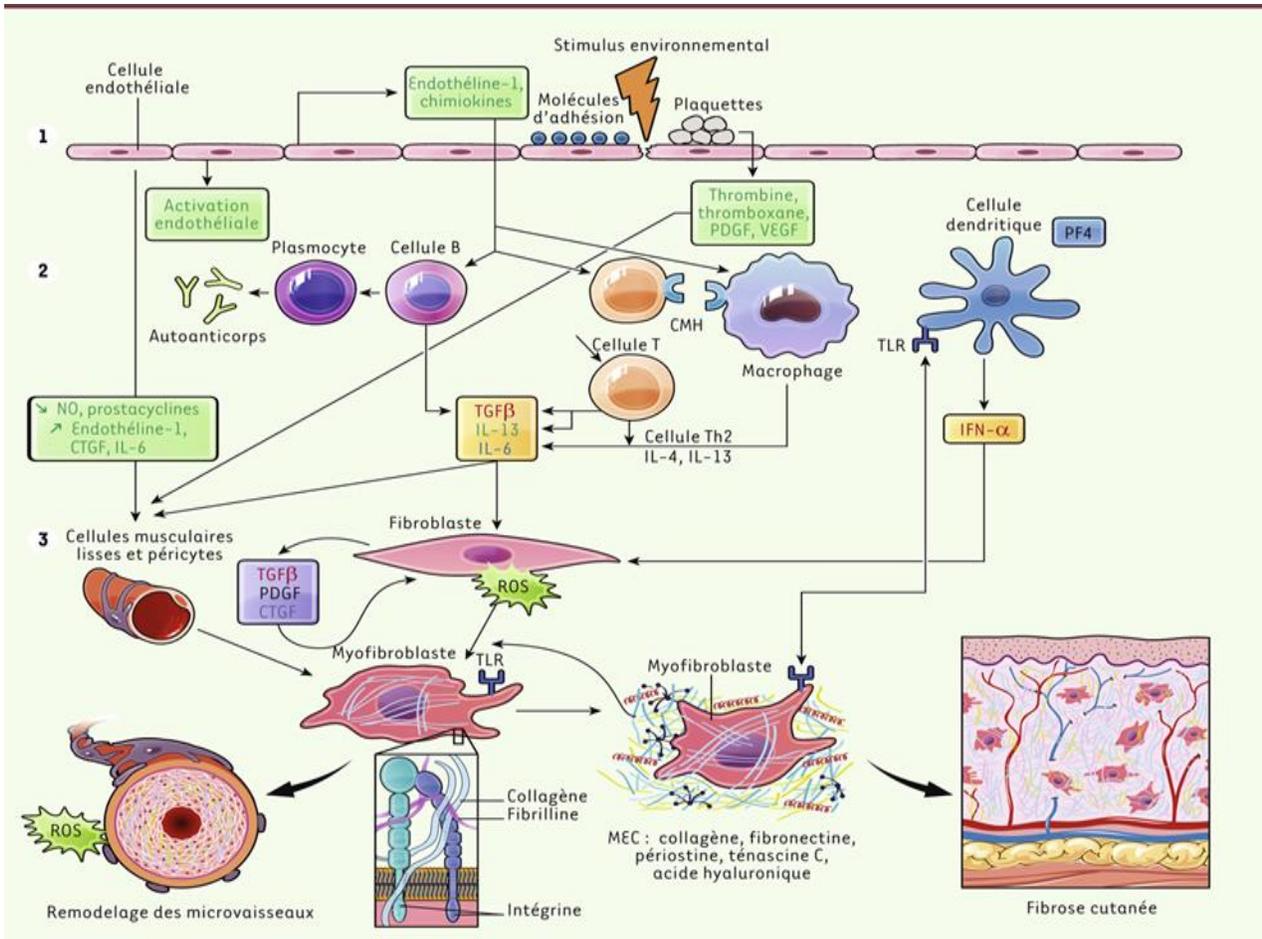


Figure23 : La physiopathologie de la sclérodemie [76]

#### II.4.4 Manifestations cliniques :

##### ➤ Manifestations cutanéomuqueuses [75]

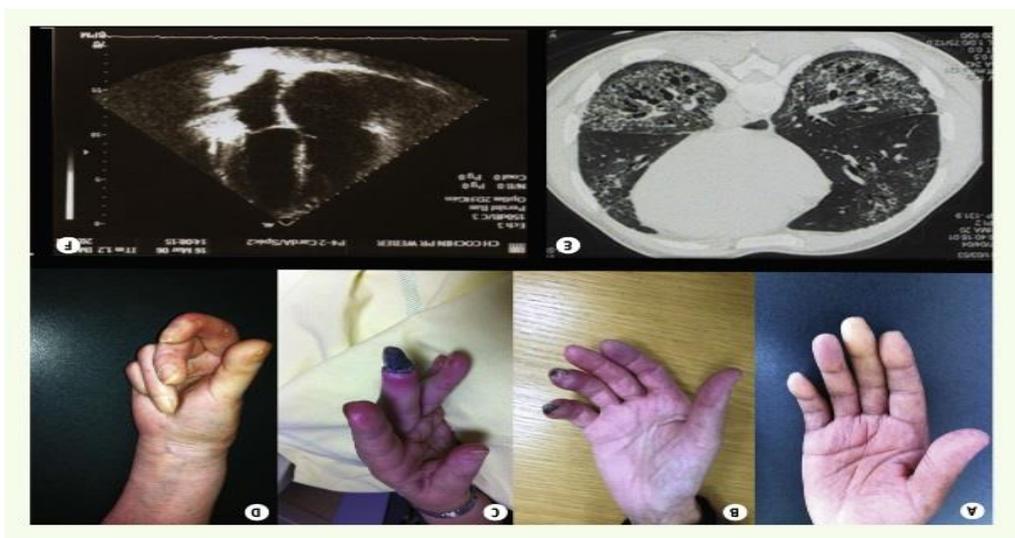
##### • Phénomène de Reynaud :

- Le phénomène de Raynaud (PR) est un signe cardinal de la sclérodemie systémique. Sa prévalence varie de 75 à 100 % des cas. Il révèle la maladie dans 50 à 100 % des cas.
- Il est souvent associé à des troubles trophiques à type de cicatrices pulpaire ou d'ulcérations digitales.
- Il est parfois isolé pendant plusieurs années avant que n'apparaissent d'autres signes de ScS. Il peut cependant être contemporain d'une atteinte cutanée ou viscérale.



**Figure 24** : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodémie généralisée). [75]

- **La sclérose cutanée** : Allant de l'atteinte localisée jusqu'à l'atteinte généralisée qui peut toucher les membres, le visage, le cou et le tronc, et qui se développe en quelques semaines, ou sur une période de 3 à 12 mois, voire plus.
  - \* Situations particulières : Le CREST syndrome est considéré comme une forme cutanée limitée.
- **La sclérodactylie** : (durcissement de la peau des doigts) est l'un des premiers signes de la sclérodémie. Dans le cas du syndrome CREST, cet épaissement cutané ne touche que la peau des mains, et parfois celle des orteils, du visage et du cou.
- **Les télangiectasies** : sont des dilatations de certains petits vaisseaux sanguins, affectent le plus souvent les mains, le visage, et les lèvres. Elles sont présentes chez la majorité des personnes atteintes de sclérodémie, et plus particulièrement du syndrome CREST.
- **La calcinose** : se caractérise par la formation de petits dépôts de calcium blanchâtres (dépôts calciques) sous la peau. On les trouve le plus souvent au niveau des doigts, des coudes et des genoux.



**Figure 25** : Manifestations cliniques de la sclérodémie [75]

**(Figure 25) :** Syndrome de Raynaud avec spasme des doigts et phase ischémique notamment du majeur (A), puis aggravation des troubles vasculaires avec nécrose digitale (B) et gangrène (C). Lésions déformantes sévères intégrant une sclérose cutanée majeure et des déformations articulaires (D) avec aspect évocateur de rétraction digitale. Lésions d'organe internes avec fibrose pulmonaire (E) et dilatation des cavités cardiaques droites dans le cadre d'une hypertension pulmonaire (F).

➤ **Atteinte oro-faciale : [84]**

Difficultés masticatoires dues à une limitation de l'ouverture buccale (inférieure à 40 mm entre les arcades dentaires) par sclérose labiale et cutanée associée à une limitation des mouvements d'excursion de la mandibule (ouverture, propulsion, latéralités droites et gauches).



**Figure 26 :** Atteinte orale [84]

- **Atteinte viscérale :**  
 - **Atteint pulmonaire : [85]**

Les dyspnées à l'effort, les toux sèches, les douleurs thoraciques et plus rarement les hémoptysies sont les symptômes les plus fréquents.

La pneumopathie infiltrante diffuse (PID) est une complication relativement fréquente de la sclérodémie systémique (ScS) et son évolution est très variable et difficile à prévoir. Sa prévalence au cours de la sclérodémie systémique varie de 16 à 100 % des cas en fonction des séries. Elle est le plus souvent asymptomatique.

- **Atteinte cardiaque : [86]**

L'atteinte cardiaque au cours de la sclérodémie est fréquente et peut concerner le myocarde, le tissu conducteur et le péricarde. En présence d'une atteinte cardiaque, le pronostic fonctionnel et vital peut être engagé.

- **Manifestations ostéoarticulaires : [88]**

Les arthralgies sont fréquentes (plus d'un tiers des patients).

La sclérodémie se manifeste fréquemment par des douleurs aux articulations, atteignant surtout les poignets, les mains, les genoux et les chevilles. Les articulations perdent leur souplesse et les douleurs peuvent être très invalidantes.

- **Atteinte digestive : [89]**

Après la peau, c'est l'appareil digestif qui est le plus fréquemment touché, puisque cela concerne 75 à 90 % des personnes atteintes de sclérodémie systémique. C'est l'œsophage qui est touché le plus précocement et le plus fréquemment. Par la suite, l'ensemble du système digestif peut être atteint.

L'atteinte de l'œsophage peut même précéder le syndrome de Raynaud.

- **Atteinte urogénitale : [75]**

Rechercher une petite vessie sclérodémique (suggérée par une pollakiurie) ; chez l'homme, une dysfonction érectile ; chez la femme, une incontinence urinaire qui ne semble pas rare et est probablement sous-estimée.

#### **II.4.5 Diagnostic de la sclérodémie systémique : [75]**

➤ **L'interrogatoire**

La cryosensibilité, la recherche d'une exposition professionnelle éventuelle à la silice, aux solvants, amenant à préciser les facteurs de risque et à réaliser une enquête professionnelle. Il faudra rechercher aussi les facteurs susceptibles d'aggraver la vasculopathie (martellement, vibrations) ainsi que l'exposition au tabac et aux toxiques (cannabis...)

➤ **Confirmation de diagnostic :**

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de plusieurs critères définis dans la classification ACR/EULAR (Tableau 1). D'autres symptômes sont possibles comme un reflux gastro-œsophagien, des calcifications sous-cutanées, des arthrites/synovites, voire une crise rénale.

**Tableau 17** : critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique [90]

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

\* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

# Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

Selon LeRoy et coll (1988-2001), on classe les sclérodémies systémiques en 3 principaux phénotypes : [20] [74]

- ✓ Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- ✓ Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- ✓ Sclérodémie systémique sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

➤ **Diagnostic Immunologique de la sclérodermie systémique [75]**

La recherche d'autoanticorps et la réalisation de la capillaroscopie périunguëale constituent les examens complémentaires de première intention réalisés au stade de suspicion de ScS.

Recherche d'auto-anticorps

➤ **Ac anti-nucléaires (AAN) :**

Par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 : la plupart des patients (>90%) ont des ANA à un titre >1/160 ou >1/200. Deux principaux types de fluorescence sont observés, aspect anti-centromère et aspect nucléolaire. Cependant, dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'antigène cible identifié.

Pour les patients sans AAN ou sans spécificité identifiée, il est utile de les reconstrôler à distance car ils peuvent se positiver secondairement ou exprimer secondairement une spécificité.

\* Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS (habituellement exclusifs) :

- **Ac anti-centromères** : définis par l'aspect de la fluorescence.

- **Ac anti-topoisomérase 1 (Anti-Sc170)** : Leur identification se fait par plusieurs techniques : l'immun blot, ELISA ...ect

- **Ac anti-ARN polymérase III** : associés à un risque élevé de crise rénale sclérodermique. Leur identification repose sur l'ELISA ou l'immunoblot selon les laboratoires.

-**Ac anti-U1RNP** : qui peuvent être retrouvés au cours de la ScS. Ces Ac ne sont pas spécifiques de la ScS car ils sont présents dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte) et d'autres formes de chevauchement.

-**Ac des syndromes de chevauchement sclérodermie-myosite** : Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku. Leur identification repose sur l'immunoblot/dot.

- **Le Dot-Sclérodermie** : peut permettre de révéler la présence d'autres Ac spécifiques habituellement exclusifs comme les antifibrillarine et les anti-Th/To.

\* L'identification des Ac spécifiques permet d'identifier des formes de ScS plus à risque de certaines complications viscérales

**Tableau 18:** Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique (Annexe 5)

➤ **Examens utilisés pour le diagnostic de ScS :**

**Tableau 19 :** Examens utilisés pour le diagnostic du ScS [75]

<b>Capillaroscopie périunguéele</b>
<p>Elle consiste à observer les petits vaisseaux sanguins (capillaires) de la peau à travers l'ongle par microscope.</p> <p>Le paysage sclérodermique en capillaroscopie est défini par l'existence de méga capillaires, d'une raréfaction et d'une désorganisation des anses. Il n'est observé que dans les sclérodermies systémiques et certaines connectivites (dermatomyosites et dans les connectivites mixtes).</p>
<b>Examens biologiques nécessaires lors du bilan initial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS-plaquettes ;</li> <li>- réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, LDH en cas de suspicion de crise rénale sclérodermique</li> <li>- Ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, CRP ;</li> <li>- Glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie</li> <li>- Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, <math>\gamma</math>GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines)</li> <li>- CPK</li> <li>- bandelette urinaire (éventuellement ECBU et rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon)</li> <li>- NT-proBNP (ou BNP)</li> <li>- TSH</li> <li>- Ferritinémie</li> </ul>

#### **II.4.6 L'atteinte rénale au cours de la sclérodermie systémique : [92] [93] [94]**

La crise rénale sclérodermique est la principale manifestation néphrologique observée au cours de la sclérodermie systémique, survenant approximativement chez 2 à 5 % des patients.

La CRS associe une prolifération de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses vasculaires et de myofibroblastes et un épaissement hyperplasique de l'intima des artères de petit et moyen calibres du parenchyme rénale (. Le rétrécissement des vaisseaux est progressif et peut aboutir à l'obstruction de la lumière.

L'hypoperfusion glomérulaire secondaire à ces lésions est à l'origine d'une hyperprotéinémie qui peut entraîner une HTA sévère et une insuffisance rénale aigue oligoanurique.

Les plaquettes participent à la survenue de la CRS par des phénomènes d'agrégation et de relargage de facteurs plaquettaires au niveau de la paroi des vaisseaux remaniés.

Une microangiopathie thrombotique (MAT) est retrouvée dans 43% des cas

- \* Les facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont résumés dans le Tableau 3

**Tableau 20** : Facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique. [95]

Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 3 à 5 ans
Événement cardiaque récent
Péricardite
Insuffisance ventriculaire gauche
Anémie de survenue récente
Anticorps anti-ARN polymérase III
Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents

➤ **Diagnostic de la crise rénale sclérodermique : [75] [96]**

Le diagnostic de crise rénale sclérodermique peut être établi sur les critères proposés dans le Tableau 4 ci-dessous (des critères internationaux sont en cours de définition)

**Tableau 21** : Critères de diagnostic de la crise rénale sclérodermique [75]

<b>a) Formes hypertensives</b>
<p>a) HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive &gt;140/90mmHg (ou augmentation de la PA systolique <math>\geq</math> 30mmHg ou PA diastolique <math>\geq</math> 20mmHg) obtenue à deux reprises minimum au cours de la consultation, sans autre explication que la ScS</p> <p>b) Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo- anurique, sans autre explication que la ScS (IRA selon la classification KDIGO : plus de 50% d'augmentation de la créatinine sérique à partir de la valeur de référence ou une augmentation absolue de 26.5 <math>\mu</math>mol/L)</p>
<b>Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic :</b>
<p>1. Microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, thrombopénie, schizocytose et haptoglobine basse, avec LDH élevées</p> <p>2. Rétinopathie hypertensive</p> <p>3. Œdème pulmonaire</p> <p>Anomalies évocatrices à la biopsie rénale (thrombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artérioles pré-glomérulaires et des artères arquées)</p>
<b>b) Formes normotensives</b>
<p><b>1. Augmentation du taux de créatinine &gt; 50 % de la valeur de base</b></p> <p>OU taux de créatinine <math>\geq</math> 120 % de la valeur normale supérieure du laboratoire de référence</p> <p>ET</p> <p><b>2. Un au moins des 5 critères suivants :</b></p> <p>a) Protéinurie <math>\geq</math> 2+ par bandelette</p> <p>b) Hématurie <math>\geq</math> 2+ par bandelette ou <math>\geq</math> 10 globules rouges par champ</p> <p>c) Thrombopénie &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></p> <p>d) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :</p> <p>(1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin</p> <p>(2) Augmentation du taux de réticulocytes</p> <p>e) Biopsie rénale montrant un aspect typique de crise rénale sclérodermique (thombi fibrineux, nécrose fibrinoïde, collapsus glomérulaire, prolifération en bulbe d'oignon au niveau des artérioles pré-glomérulaires et des artères arquées)</p>

#### II.4.7 Traitement de la Sclérodermie Systémique : [75] [97] [98]

Parmi les immunosuppresseurs utilisés en traitement de fond de la ScS, on trouve le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide.

Il est recommandé d'utiliser un de ces trois immunosuppresseurs dans le traitement des formes diffuses de ScS évoluant depuis moins de trois ans. On utilise plutôt :

- ✓ Le méthotrexate en cas d'atteinte articulaire ou musculaire inflammatoire,
- ✓ Le cyclophosphamide en cas de pneumopathie interstitielle aggravative ou sévère d'emblée,
- ✓ Le mycophénolate mofétil dans les formes diffuses de la maladie en l'absence d'atteinte viscérale grave.

Une « remise à zéro » de système immunitaire par une chimiothérapie très intense est utilisée en cas des formes extrêmement sévères.

Des thérapeutiques non pharmacologiques (comme la rééducation fonctionnelle) sont dans tous les cas recommandés pour lutter contre le handicap.

## II.5 Connectivites Mixtes (Syndrome de Sharp) :

### II.5.1 Définition : [99]

La connectivité mixte est une maladie auto immune systémique inflammatoire chronique, due au dérèglement du système immunitaire et se manifeste par des symptômes très variables d'une personne à l'autre et qui peut toucher tous les organes.

Dans certains cas, les poumons, le cœur, le les reins et/ou la peau peuvent aussi être touchés. Elle est dite < Mixte > car elle se caractérise par les symptômes de quatre connectivites (LES, la Sclérodermie, La PM ou la DM et la PR).



Figure 27 : Atteinte des mains [99]

### II.5.2 Epidémiologie : [99] [100] [101] [102] [103]

\***Age** : La maladie débute le plus souvent vers l'âge de 30 ans

\***Sexe ratio** : La prédominance féminine est franche (75–90 % des patients) environs 10 femmes pour 1 homme.

\***Prévalence** : La prévalence est évaluée, selon les études en Norvège, de 2,7 à 3,8 cas pour 100 000 habitants

-**Au Japon** : Sa prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment précis) a été estimée à 1 cas pour 37 000 personnes.

**-Au Gabon :****Tableau 22 :** Prévalence des connectivites en Rhumatologie au Gabon entre janvier 2010 et décembre 2015, [103]

Connectivites	Effectifs N=67	Prévalence %	Fréquence globale 6050/%
LES	30	44.8	0.49
SGS	10	15	0.16
DM/DPM	8	12	0.13
CM	7	10.4	0.11
SAPL	7	10.4	0.11
SSC	5	7.4	0.08

**II.5.3 Physiopathologie :**

La physiopathologie de la CM est encore mal connue. Une atteinte endothéliale est suspectée comme étant le *primum movens* de la maladie. Les mécanismes aboutissant au développement de la CM sont complexes et probablement multifactoriels

➤ **Facteurs génétiques : [104] [105]**

Plusieurs études du complexe majeur d'histocompatibilité ont montré une corrélation positive entre la CM et le phénotype HLA-DR4 (sous-type DRB1\*0401). Une augmentation des phénotypes HLA-DR1 et -DR2 est aussi trouvée. Sur le plan immunologique, une association entre certains allèles HLA-DQB1 et la présence d'anticorps anti-U1-RNP a été notée dans plusieurs études.

➤ **Facteurs environnementaux : [106] [107] [108] [109]**

Plusieurs cas de CM secondaires à une exposition prolongée au chlorure de polyvinyle ont été rapportés. Quelques observations font état d'une exposition à la silice cristalline associée à la survenue de CM.

L'hypothèse de l'implication de certains virus dans la physiopathologie de la maladie est également avancée. Parmi les virus suspectés, on peut citer le CMV (cytomégalovirus), l'HTLV 1 (*human T cell leukemia/lymphoma virus*) ou le virus influenza B

➤ **Rôle pathogène direct des auto-anticorps : [110] [11] [112]**

Les anticorps anti-U1-RNP semblent jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie.

La forme apoptotique du peptide U1-70kD possède un effet antigénique distinct de celui de sa forme intacte. La formation des anticorps anti- U1-RNP pourrait ainsi être partiellement liée à cette différence antigénique.

Les anticorps anti-U1-RNP auraient une activité anticellules endothéliales susceptible d'expliquer les lésions microvasculaires observées au cours de la CM. Leur action pourrait être intranucléaire après internalisation via leur fragment Fc. Cette internalisation pourrait aussi être permise par la reconnaissance de RNP présents à la surface des cellules. Néanmoins, les études de modèles animaux suggèrent que l'auto-immunisation contre l'antigène U1-RNP ne constitue pas le seul déterminant de la survenue d'une CM.

En effet, l'auto-immunisation de souris contre le 70 kD U1-SnRNP provoque la survenue d'un syndrome mimant une CM alors que des souris déficientes en *toll-like receptor 3* (TLR3) auto-immunisées contre le même antigène développent une glomérulonéphrite sévère évocatrice d'une néphropathie lupique. Ces données renforcent l'hypothèse d'un rôle majeur des anticorps anti-U1-RNP mais soulignent aussi l'importance de l'environnement dysimmunitaire au sein duquel les auto-anticorps sont produits.

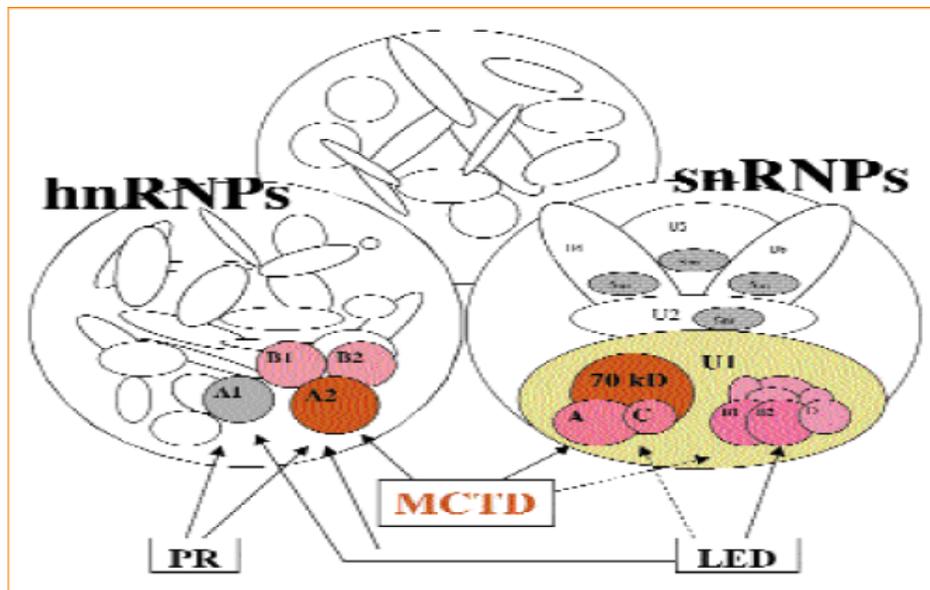


Fig. 1. Auto-immunité contre le *spliceosome*, représentation schématique. (D'après J. S. Smolen et coll.).

**Figure 27** : Physiopathologie de Syndrome de Sharp [110]

## II.5.4 Manifestations cliniques :

### ➤ **Phénomène de Raynaud** : [113] [114]

Le phénomène de Raynaud est presque constamment rapporté au cours de la CM. Il est présent dans 75 à 90 % des cas au moment du diagnostic et peut précéder l'installation de la maladie de plusieurs mois, voire plusieurs années.

La capillaroscopie péri-unguéale met en évidence des anomalies similaires à celles rencontrées au cours de la ScS. Néanmoins, l'aspect d'anses en « buisson » (*bushy formations* pour les Anglo-Saxons) semble plus spécifique à la CM (Fig. 1) Ces anomalies capillaroscopiques ont tendance à s'aggraver au cours de la progression.



**Figure 28** : Image capillaroscopique montrant une raréfaction capillaire et un aspect d'anses en buissons [96]

### ➤ **Atteinte tendineuse et articulaire** : [113] [114] [115]

L'atteinte articulaire est la manifestation la plus fréquemment décrite au moment du diagnostic.

Les arthralgies et les arthrites sont retrouvées précocement chez 60% des patients. Elles peuvent constituer un tableau d'arthrite parfois sévère, érosive, déformante et destructive.

Des déformations de Jaccoud, des nodules sous-cutanés dans les régions péri-tendineuses des avant-bras et des mains ainsi qu'une calcinose juxta-articulaire sont décrits.

Des ténosynovites sont aussi rapportées, touchant en particulier les tendons fléchisseurs des doigts, associées parfois à des nodules rhumatoïdes.

### ➤ **Atteinte cutanée** : [115] [116]

Les patients atteints d'une CM peuvent développer une véritable sclérodactylie. Cette manifestation est présente dans plus de 30% des cas. Elle se traduit par une peau cartonnée devenant difficile à plisser, avec des difficultés à la mobilisation des doigts.

L'aspect de (Puffy Fingers) correspondant aux doigts boudinés ou en Saucisses est la résultante de l'atteinte inflammatoire articulaire de thésynovites et de l'infiltration cutanée.



**Figure 29** : Aspect de doigts boudinés ou *puffy fingers* au cours de la connectivité mixte. [115]

➤ **Atteinte respiratoire :** [114] [118] [119] [120]

L'atteinte respiratoire est un des éléments majeurs de gravité de la CM. Elle en constitue l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic. Cette atteinte peut être asymptomatique ou s'exprimer par une dyspnée, des douleurs pleurétiques, une toux ou des anomalies auscultatoires.

La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès. Son incidence a été évaluée à 4%

➤ **Atteinte gastro-intestinale :** [121] [122]

L'atteinte digestive de la CM est fréquente et sa prévalence varie de 66 à 74 %. L'œsophage est l'organe le plus touché, avec une symptomatologie dominée par le pyrosis et la dysphagie.

### II.5.5 Diagnostique de la connectivité mixte : [123] [124]

**Tableau23** : Critères de classification de la CM adapté et traduit de [123] [124]

Critères de Sharp (1987)	Critères de Kasukawa (1987)	Critères d'Alarcon-Segovia (1987)	Critères de Kahn (1991)
<p><b>A. Critères majeurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Myosite sévère</li> <li>2. Atteinte pulmonaire : –DLCO &lt; 70 % –HTAP –lésions histologiques vasculaires prolifératives</li> <li>3. Syndrome de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne</li> <li>4. Mains gonflées ou sclérodactylie</li> <li>5. Anticorps anti-ENA 1/10 000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs</li> </ol> <p><b>B. Critères mineurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alopécie</li> <li>2. Leucopénie</li> <li>3. Anémie</li> <li>4. Pleurésie</li> <li>5. Péricardite</li> <li>6. Arthrite</li> <li>7. Névralgie du trijumeau</li> <li>8. Rash malaire</li> <li>9. Thrombopénie</li> <li>10. Myosite modérée</li> <li>11. Antécédent de mains gonflés</li> </ol>	<p><b>A. Symptômes communs</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Raynaud</li> <li>2. Doigts gonflés</li> </ol> <p><b>B. Anticorps anti-RNP :</b></p> <p><b>C. Symptômes :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. De LES :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–polyarthrite</li> <li>–adénopathies</li> <li>–rash malaire</li> <li>–péricardite ou pleurésie</li> <li>–leucopénie ou thrombopénie</li> </ul> </li> <li><b>2. De ScS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–sclérodactylie</li> <li>–fibrose pulmonaire ou symptôme restrictif ou baisse de la DLCO</li> <li>–hypomotilité ou dilatation œsophagienne</li> </ul> </li> <li><b>3. De PM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>–faiblesse musculaire</li> <li>–élévation des enzymes musculaires</li> <li>–tracé myogène à l'EMG</li> </ul> </li> </ol>	<p><b>A. Critères sérologiques :</b> anticorps anti-RNP &gt; 1/6000</p> <p><b>B. Critères cliniques :</b></p> <p>Mains gonflés Synovite</p> <p>Myosite prouvée (biologiquement ou histologiquement)</p> <p>Syndrome de Raynaud</p> <p>Acrosclérose, avec ou sans sclérodémie proximale</p>	<p><b>A. Critère sérologique :</b> présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP, correspondant à des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté, &gt; 1/2000</p> <p><b>B. Critères cliniques :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Raynaud</li> <li>2. Synovite</li> <li>3. Myosite</li> <li>4. Doigts gonflés</li> </ol>
<p>MTCD certaine si 4 critères majeurs Absence d'anti-Sm</p> <p>Anti-RNP 1/4000, MCTD probable si 3 critères majeurs et anti-RNP 1/1000 ou 2 critères majeurs et un critère mineur et Anti-RNP &gt; 1/1000</p>	<p>MCTD si présence d'au moins un des deux symptômes communs et anti-RNP + et présence d'au moins un signe d'au moins deux connectivités : LES, ScS ou PM</p>	<p>MCTD si critère sérologique et au moins 3 critères cliniques (mais si 1, 4 et 5 sont présents, un des deux critères restants (2 ou 3) doit être présent).</p>	

➤ **Diagnostic immunologique :**

✓ **Anticorps anti-U1-RNP : [125] [126] [127]**

Les anticorps anti-U1-RNP à un taux élevé constituent l’empreinte biologique caractéristique de la CM.

Ce sont des auto-anticorps antinucléaires dont la fluorescence est le plus souvent mouchetée et appartiennent au sous-type d’anticorps anti-ENA (*extractable nuclear antigen* encore appelés antigènes nucléaires solubles).

L’isotype IgG d’anti-U1- RNP serait davantage associé à la CM alors que les IgM seraient plus fréquemment rencontrés au cours du LES. De même, les anticorps anti-U1-RNP n’auraient pas strictement la même cible antigénique au cours du LES et de la CM.

✓ **Autres auto-anticorps : [128] [129] [130] [131]**

La présence d’anticorps antiphospholipides (aPL) est notée chez 15 à 20 % des patients atteints d’une CM. À la différence de ce qui est observé au cours du LES, la positivité des anticorps antiphospholipides lors de la CM est plus rarement associée aux manifestations thromboemboliques ou obstétricales caractérisant le syndrome des antiphospholipides. Cela peut s’expliquer par un titre plus faible d’aPL et une plus grande prévalence des IgM comparativement aux IgG reconnus plus thrombogènes. Les anticorps anticellules endothéliales pourraient constituer un marqueur de l’activité de la maladie et de la sévérité de l’atteinte microvasculaire.

✓ **Caractéristiques biologiques non spécifiques : [132]**

Une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou une augmentation de la vitesse de sédimentation peut être observée au cours des poussées de la maladie mais la présence d’un syndrome inflammatoire biologique doit avant tout faire rechercher une complication infectieuse chez ces patients sous traitement immunosuppresseur.

Les autres marqueurs biologiques diffèrent peu de ceux rencontrés au cours du LES : anémie inflammatoire, lymphopénie et hypergammaglobulinémie polyclonale.

➤ **Diagnostics différentiels, formes de passage et entités nosologiques frontières [132]**

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome de Sharp sont les maladies systémiques avec lesquelles il partage certaines caractéristiques cliniques. Ainsi, ScS, LES, syndrome de Gougerot- Sjögren, PR, DM et PM à leur phase débutante peuvent avoir une présentation clinique proche de la CM. La positivité des anti- corps anti-U1-RNP constitue alors un argument biologique fort en faveur d’un syndrome de Sharp.

Il convient de bien différencier la CM, entité nosologique définie cliniquement et biologiquement, de la connectivité indifférenciée (*undifferentiated connective tissue disease* pour

les Anglo-Saxons) qui correspond à une maladie systémique partageant des caractéristiques cliniques et sérologiques communes à plusieurs connectivites mais qui ne remplit pas pleinement leurs critères de classification. La CM doit également être distingué du concept de syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*).

### **II.5.6 Atteinte rénale au cours de syndrome de Sharp : [133] [134] [135] [136]**

Des anomalies du sédiment urinaire sont rencontrées chez près d'un patient sur quatre. Une leucocyturie associée à une protéinurie modérée est en faveur d'une atteinte interstitielle qui est rare lors de la CM et proche de celle décrite au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren

Des cas de syndromes néphrotiques ont été rapportés. L'atteinte rénale sévère est relativement rare. À l'inverse les formes juvéniles de connectivites mixtes sont associées à un risque accru d'atteinte néphrologique.

L'indication de la biopsie rénale se doit donc d'être plus large chez l'enfant afin de ne pas méconnaître une néphropathie débutante très souvent paucisymptomatique.

Les néphropathies vasculaires sont rares mais d'authentiques crises rénales avec hypertension artérielle sévère, insuffisance rénale aiguë et microangiopathie thrombotique ont néanmoins été rapportées.

### **II.5.7 Traitement: [137]**

Le traitement de la CM est avant tout celui des différentes connectivites intriquées chez un patient donné. La plupart des formes mineures répondront favorablement au traitement par AINS, hydroxychloroquine, ou à de faibles doses de corticoïdes. Les formes modérées à sévères nécessitent habituellement des doses de corticoïdes moyennes à élevées (environ 0.5 à 1mg/kg/j), associées en cas d'atteinte viscérale sévère à un autre traitement immunosuppresseur. Le traitement symptomatique

## II.6 Les vascularites

### II.6.1 Définition des vascularites : [139]

Les vascularites systémiques sont des affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires, veinulaires et veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire, qui intéresse aussi bien l'endothélium que le média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération sont la conséquence de l'atteinte endothéliale.

- Les vascularites systémiques comprennent : [140]
  1. Des angéites nécrosantes comme la périarthrite noueuse, la maladie de Kawasaki, la granulomatose de Wegener (GW), le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch (PSH) ou, le syndrome de Churg et Strauss (SCS). Dites à ANCA+, elles peuvent être primitives ou secondaires à des infections ou à d'autres maladies systémiques. (Objet de notre travail)
  2. Des angéites non nécrosantes à ANCA-, comme la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (ne font pas objet de notre travail)

### II.6.2 Classification des vascularites :

#### ✓ Critères histologiques de classification : [140]

#### 1-macroscopiquement :

- le type et le calibre des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de divisions ; vaisseaux dits de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et post-capillaires ; vaisseaux de moyen calibre occupant une position intermédiaire).

#### 2-microscopiquement :

- le type de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire).

**Tableau 24** : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, 1993 [141]

Types de vascularites	définition
<b>*Vascularites des vaisseaux de petit calibre*</b>	
Granulomatose de Wegener :	-Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérielles, artère) Granulonéphrite nécrosante fréquente.
Syndrome de Churg et Strauss :	- Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
Polyangéite microscopique :	- Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immun affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, Artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire souvent observée.
Purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein :	-Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein Arthralgie et arthrites fréquentes.
Cryoglobulinémie mixte :	- Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant essentiellement les petits vaisseaux. Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein sont souvent atteints.
Vascularites cutanées :	-Vascularites cutanées isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

➤ Les vascularites à ANCA positif :

Tableau 25 : Epidémiologie des vascularites

Type de pathologie	Age moyen	Sex-ratio	Prévalence (/million d'habitants)	Incidence (/million d'habitants)
<b>Syndrome de Churg et Strauss</b>	Entre 30 et 50 ans.	2H/1F	-7 en Allemagne de nord et 2 au sud en 1994. -13 en Norvège en 1996 -1,8 aux Etats-Unis en 1999.  -10,7 en France en 2000.	-4 aux Etats-Unis 3,1 en Grande Bretagne -1 en Allemagne -0,9 en Espagne -0,5 en Norvège.
<b>La polyangéite microscopique</b>	Plus de 50 ans	1F/1H.	-en Europe varie entre 0 et 94. -25 En France, dans le département de la Seine-Saint-Denis	-1,5 à 11,6 en Europe. -24,5 au Koweït
<b>La granulomatose de WEGENER</b>	Survient surtout chez l'adulte âgé de 35 à 55 ans. Mais des formes pédiatriques et surtout gériatriques sont décrites.	1F/1H	-24 à 150 avec un gradient nord-sud en Europe. -24 en France -42 à 58 en Allemagne	-5,2 à 12 en Norvège -1,5 à 6,1 à Leicester en Angleterre

[142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157]

### II.6.3 physiopathologies des vascularites : [158] [159]

La physiopathologie débute par une activation des cellules présentatrices d'antigène par des composants bactériens, puis une stimulation des lymphocytes Th17 par l'IL- 23, qui produisent l'IL-17 et activent les macrophages. Ces cellules macrophagiques sécrètent elles-mêmes des cytokines pro inflammatoires telles l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , qui activent les polynucléaires neutrophiles, entraînant une translocation de la protéinase 3 à leur surface et sa libération dans la circulation.

La génération d'une réponse humorale anti-PR3 et anti-MPO par les lymphocytes B conduit à la production des ANCA, qui peuvent interférer avec la PR3 et la MPO membranaire des

neutrophiles et modifier leur fonction cellulaire, les rendant auto réactifs vis-à-vis des structures endothéliales.

La formation des granulomes, observée essentiellement dans les phases précoces ou localisées de la maladie, fait intervenir plutôt des lymphocytes T de type Th1, alors que l'atteinte vasculitique, plus tardive impliquerait surtout des lymphocytes de type Th2.

#### II.6.4 Manifestations cliniques :

##### ➤ **Signes généraux : [160] [161] [1162] [148]**

Des manifestations générales inaugurales, fièvre et/ou altération de l'état général, sont présentes chez la plupart des patients, parfois plusieurs semaines ou mois avant que ne s'installe une forme plus bruyante de la maladie. Des myalgies, des arthralgies et/ou plus rarement des arthrites sont constatées dans 56-76 % des cas au moment du diagnostic.

##### ➤ **Atteinte neurologique : [163] [164] [165] [166]**

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes au cours de syndrome de CHURG et la Granulomatose de WEGNER essentiellement sous forme d'une multinévrite rarement d'une polyneuropathie.

Les atteintes neurologiques centrales sont rares plus tardive que l'atteinte périphérique, mais représentent un facteur du mauvais pronostic du syndrome de CHURG et STRAUSS et une cause importante de mortalité.

##### ➤ **Atteinte ORL : [167] [168]**

Une rhinite allergique est fréquente (70 %) à la phase initiale de la maladie de CHURG et STRAUSS à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale. Une sinusite maxillaire présente au moment du diagnostic ou une histoire de sinusite chronique est constatée chez 62,5 % des patients.

Une obstruction nasale persistante, des douleurs nasales, une sinusite, une rhinite traînante, éventuellement hémorragique et/ou croûteuse, des épistaxis répétées, une otite moyenne séreuse et/ou une hypoacousie sont les signes les plus fréquents, notés chez 70 à 100 % des patients de polyangeite de WEGENER.

##### ➤ **Atteinte digestive : [167] [170]**

Les lésions siègent tout au long du tractus digestif. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs abdominales présentes chez 30 à 60 % des patients atteints du syndrome de CHURG et STRAUSS, et 5 à 11% de la polyangéite de WEGNER, à moindre degré des nausées, des vomissements et la diarrhée.

➤ **Atteinte cardiaque : [171] [172] [168] [153] [166]**

L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours du syndrome de CHURG et Strauss. Sa fréquence varie entre 15 et 56%. Il s'agissait d'une péricardite et d'une atteinte myocardique, nettement plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'ANCA. Cliniquement dominées par l'insuffisance cardiaque caractérisée par son installation rapide et sa sévérité.

L'atteinte est plus rare dans la polyangéite de WEGNER concernant 6 % des patients, dont la tachycardie sinusale est fréquente de même que les troubles du rythme, en particulier auriculaire.

➤ **Atteinte broncho-pulmonaire : [173] [174] [175] [176] [177] [154]**

Dans le syndrome de CHURG et STRAUSS, l'asthme est presque constant présent chez 96 à 100% des

Elle débute relativement tardivement, vers l'âge de 30ans et est souvent sévère, cortico-dépendante, presque d'emblée dans 1 cas sur 2, à dyspnée continue et /ou avec des crises paroxystiques graves.

Une hémorragie intra alvéolaire est observée chez environ 1/3 des patients atteints de polyangéite microscopique. Associée à l'atteinte rénale, elle définit le syndrome pneumo-rénal. Les hémoptysies peuvent être modérées et répétées, responsable de détresse respiratoire, d'anémie voire d'état de choc.

Des nodules pulmonaires sont les lésions les plus caractéristiques de la polyangéite de WEGNER, constatés chez 40 à 66 % des patients. Ils sont uni ou bilatéraux, uniques ou multiples. Leur nombre est variable, mais reste en général < 10, de même que leur taille, de 0,5 à 10 cm de diamètre. Des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux sont observés chez 30 à 50 % des patients, et/ou un épanchement pleural chez 9 à 28 %.

➤ **Atteinte cutanée : [175] [178] [179]**

Les manifestations cutanées sont polymorphes et fréquentes et s'observent en moyenne chez 10 jusqu'à 70% des patients dans certains pathologies, à types surtout de purpura vasculaire. D'autres manifestations sont retrouvées comme les lésions ulcéro-nécrotiques et gangréneuses digitales ou des orteils, syndrome de Raynaud, des nodules sous cutanés qui sont présents chez environ 1/3 des patients de CHURG et Strauss, des lésions muqueuses endobuccales surtout dans le cas de la polyangéite de WEGNER.

## II.6.6 Diagnostic : [175] [158] [148]

➤ **Examens biologiques :**

- ✓ FNS : anémies importantes souvent inflammatoire, une hyper éosinophilie >1500/mm<sup>3</sup> surtout dans le syndrome de CHURG et Strauss.

- ✓ CRP élevé, VS accélérée, un syndrome inflammatoire non spécifique.

Les ANCA sont recherchés par IFI et Elisa combinée

**Tableau 26 :** Diagnostic immunologique des vascularites

Type de vascularites	Type d'ANCA	Spécificité antigénique
Polyangeite microscopique :	p-ANCA (75-80%)	anti-MPO
	c-ANCA ou p-ANCA+c-ANCA	Anti-PR3 Anti-MPO+anti-PR3
CHURG et Strauss	p-ANCA+c-ANCA (35-40%)	Anti-MPO+anti-PR3
Granulomatose de WEGENER	c-ANCA (90%) p-ANCA (10%)	Anti-PR3 Anti-MPO

➤ **Critères de classification :**

**Tableau 27 :** Définition du syndrome de Churg et Strauss, Conférence de Consensus de Chapel Hill (1994)

<b>Critères (adaptation de Reid et al.)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme</li> <li>• Éosinophilie sanguine</li> <li>• Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre</li> <li>• Inflammation de l'appareil respiratoire riche en éosinophiles et Inflammation de l'appareil respiratoire riche en granulomes</li> </ul> <p>Commentaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères de définition et de classification des vascularites Systémiques non adaptés pour servir de critères diagnostiques.</li> <li>• Prérequis d'une lésion histologique de vascularite</li> <li>• Granulomatose rarement mise en évidence dans l'appareil Respiratoire</li> </ul>

Source : Jennette et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994 ; 37 : 187-92.

**Tableau28 :** Critères de classification de l'ACR (1990) des vascularites

<p>Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 Des 4 critères suivants permet le classement comme Granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % Et une spécificité de 92 %.</p> <p>1 : Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales Ou faciales douloureuses)</p> <p>2 : Anomalies à la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, Infiltrats fixes)</p> <p>3 : Anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique Ou cylindres)</p> <p>4 : Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi Et/ou autour des artères ou artérioles)</p>
---

**Tableau 29** : diagnostic différentiel

Manifestations cliniques	Syndrome de Churg et Strauss	Granulomatose de Wegener	Polyangeite microscopique
Antécédents d'allergie	++++	0	0
Asthme	++++	0	0
Atteinte pulmonaire	+++	+++	+++
Multinévrite	+++	+	+
Atteinte digestive	+++	+/-	+/-
Atteinte cardiaque	++	+	+
Atteinte ORL	++	+++	+++
Atteinte articulaire	++	++	++
Glomérulonéphrite	+	+++	+++
Hypertension artérielles	+/-	+	+
Atteinte ophtalmologique	+	++	++
Hyper éosinophilie	++++	+/-	+/-
p-ANCA	++	+	+
c-ANCA	0	++++	++++
Micro anévrisme à l'arthrographie	+/-	0	0

### II.6.7 L'atteinte rénale au cours des vascularites : [180] [181] [182] [183] [171] [168] [158]

L'atteinte la plus typique est une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extra capillaire avec croissants, pauci-immune dans le cas de Granulomatose de WEGNER. Elle se traduit par une hématurie, le plus souvent microscopique, et une protéinurie. Son association à une hémorragie intra-alvéolaire définit le syndrome pneumo-rénal. L'insuffisance rénale peut être sévère d'emblée et nécessite l'hémodialyse.

Des manifestations rénales beaucoup plus rares ont été rapportées, comme des anévrismes des branches des artères rénales, voire d'authentiques micro-anévrismes intra-parenchymateux. Chez l'homme, plusieurs cas d'atteinte granulomateuse de la prostate ont été décrits, ainsi que des orchites et/ou urétrites et/ou ulcérations péniennes.

La prévalence de l'atteinte rénale au cours des vascularites est variable dont 16,5% des patients au cours de syndrome CHURG et Strauss sont touchés, 45 à 90% au cours de Granulomatose de WEGENER et 79 à 97% au cours de polyangéite microscopique.

**II.6.8 Traitement : [168]**

- ✓ Corticoïdes seuls, auxquels seront ajoutés des immunosuppresseurs uniquement en cas d'échec ou rechute.
- ✓ L'association corticoïdes-immunosuppresseur, avant tout le cyclophosphamide en bolus intraveineux, associée à des échanges plasmatiques en cas d'insuffisance rénale sévère. La place des nouvelles biothérapies reste encore à définir, et des études sont en cours.

-