

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de SAAD DAHLAB Blida1
Faculté de médecine Département de pharmacie



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en
pharmacie Intitulé :**

THÈME :

**DÉMARCHE DIAGNOSTIC DEVANT LA SUSPICION
D'UNE CONNECTIVITE**

Présenté et soutenu par :

M^{lle} BOUKADER Radjaa

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. CHERGUELAIN KHALED

Maitre - assistant en Immunologie.

Examineur : Dr. REZGUI IMENE

Assistante en Immunologie.

Promoteur : Pr. BOUDJELLA MOHAMED.LOTFI

Professeur en Immunologie.

Co - promoteur : Pr. BENAZIZ OUARDA

Professeur en Pharmacie galénique

Année universitaire 2022-2023

Session juillet 2023

Remerciements

Tout d'abord à ALLAH

Le Tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenu. Louange et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.

Ce mémoire est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis par plusieurs personnes que je ne pourrai oublier de remercier.

Mes remerciements s'adressent à mon promoteur, le Professeur BOUDJELLA. Mohammed. Lotfi d'avoir accepté de m'encadrer dans la conception et l'élaboration de ce travail, et pour Le dévouement manifesté malgré toutes ses nombreuses occupations.

Aussi, je remercie mon Co-promotrice Professeure chef de département Benazize. Ouarda pour ses précieuses aides informations et conseils.

Au maître et juge de thèse : Dr. Cherglaine president de jury

Dr. Rezgui Imen

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer mes profondes reconnaissances : Veuillez accepter, cher maitre, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

Dédicaces

Je dédie ce travail aux êtres les plus chers à mon cœur :

Je dédie ce travail à mon très cher père **BOUKADER MOURAD**. Tu as toujours été pour moi la personne méticuleuse, Grace à toi papa J'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension ...Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.

Très chère maman **CHERFAOUI KHADIDJA**, aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A ma sœur **HIBA** et mes cousine **NIEMA** et **AFFAFE** Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et prospérité.

A mes chers frères : **AYOUB** et **HAMZA** pour leurs soutien.

A mes chères amies : **DOUNIA**, **KHADIDJA**, **NAWEL** et **MALAK** qui ont été toujours à mes côtés et n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

A la fin, je voudrais remercier tous ceux qui m'aident dans mon cursus d'études même avec un bon *mot*.

Radjaa

Liste des abréviations

AAN : Anticorps anti – nucléaire
AC : Anticorps
ACPA : Anti - citrullinated protein antibodies
ACR : American College of Rheumatology
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADNdb : Acide Désoxyribonucléique double brin
ADN b : Acide Désoxyribonucléique simple brin
ADNn : Acide Désoxyribonucléique natif
AG : Antigène
AIRE : Autoimmune REgulator
Anti JO1: anticorps anti-histidyl-ARNt synthetase.
Anti Scl70: Anti-topoisomérase I.
APL: Anticorps antiphospholipides
ARN : Acide ribonucléique
BAFF : B - cell Activating Factor
BCR : B Cells Receptor
CDp : Cellules Dendritiques plasmacytoïdes
CI : Complexes Immuns
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices de l'antigène
CRP : C - Reactive Protein
CV : Cardiovasculaire
DM: Dermatomyosite
ELISA : enzyme linked immune sorbent assay.
EULAR: European League Against Rheumatism .
FAN: Facteur Anti - Nucléaire
FR: Facteur Rhumatoïde
Hep2: Cellules de carcinome laryngé humain
HLA : Human Leucocytes Antigen

IF : Immunofluorescence
IFI : Immunofluorescence indirecte
IFNa : Interferon a
Ig : Immunoglobuline
II : Interleukine
LB : Lymphocyte B
LTc : Lymphocyte T cytotoxique
LED : Lupus Erythémateux Disséminé
LES : Lupus Erythémateux Systémique
LT : Lymphocytes T
MAI : Maladie Auto - Immune
MII : Myopathie inflammatoire idiopathique
NFS : Numération Formule Sanguine
OSS : Ocular Staining Score
OMS: organisation Mondiale de la Santé
PM : Polymyosite
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RI : Réaction Immunitaire
RNP : Ribonucléoprotéine
SAPL : Syndrome anti – phospholipide
Scl : Sclérodémie Systémique
SEP : Sclérose En Plaque
SGS : Syndrome de Gougerot - Sjogren
SM : Smith
SSA : syndrome sec A
SSB : syndrome sec B
SP : Simple positive
TCR: T - Cell Receptor
TF: Facteur tissulaire.
TLR : Toll Like Receptors

UV : Ultra - Violet

VHC : Virus hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de Sedimentation

β2GPI : 52glycoproteinl.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : Rappel bibliographique sur les connectivités	
I.1. Définition	4
I.2. Historique	4
I.3. Epidémiologie	5
I.4. Le lupus érythémateux systémique	7
I.4.1. Définition de LES	7
I.4.2. Facteurs favorisants	7
I.4.3. Manifestations cliniques	8
I.4.4. Physiopathologie	9
I.4.5. Diagnostic	11
I.4.6. Pronostic	11
I.5. La sclérodermie.....	13
I.5.1. Définition	13
I.5.2. Facteurs favorisants	13
I.5.3. Manifestations cliniques	14
I.5.4. Diagnostic	17
I.5.5. Pronostic	18
I.6. Syndrome de Gougerot-Sjogren.....	19
I.6.1. Définition	19
I.6.2. Facteurs favorisants	19
I.6.3. Manifestations cliniques	19
I.6.4. Physiopathologie	20
I.6.5. Diagnostic	22

I.6.6. Pronostic	23
I.7. Syndrome des anti-phospholipides.....	24
I.7.1. Définition	24
I.7.2. Facteurs favorisants	24
I.7.3. Manifestations cliniques	24
I.7.4. Physiopathologie	25
I.7.5. Diagnostic	27
I.7.6. Pronostic	28
I.8. Les Myosites	29
I.8.1. Définition	29
I.8.2. Facteurs favorisants	29
I.8.2.1. Des facteurs environnementaux	29
I.8.2.2. Des facteurs médicamenteux	29
I.8.3. Manifestations cliniques	30
I.8.4. Physiopathologie	30
I.8.5. Diagnostic	31
I.8.5.1. Clinique	31
I.8.5.2. Para clinique	31
I.8.6. Pronostic	32
I.9. Polyarthrite rhumatoïde.....	32
I.9.1. Définition	32
I.9.2. Facteurs favorisants	32
I.9.2.1. Les facteurs génétiques	32
I.9.2.2. Les facteurs environnementaux	32
I.9.3. Manifestations cliniques	33
I.9.4. Physiopathologie	34
I.9.4.1. La phase préclinique : Rupture de la tolérance.....	34

I.9.4.2. La phase symptomatique : La synovite clinique.....	34
I. 9.5. Diagnostic	36
I.9.5.1. Critères de classification	36
I.9.5.2. Examen radiologique	36
I.9.5.3. Examens biologiques	36
I.9.5.4. Examens Immunologiques.....	36
I.9.6. Pronostic	36
I.10. Les connectivités mixtes.....	37
I.10.1. Définition	37
I.10.2. Facteurs favorisants	37
I.10.3. Physiopathologie	37
I.10.4. Clinique	37
I.10.5. Diagnostic	38
I.10.6. Diagnostic différentiel	39
I.10.7. Pronostic	39
I.11. Les auto-anticorps dans les connectivités	40
I.12. Traitement des connectivités.....	41

CHAPITRE II : Matériels et méthodes

II.1. Type de l'étude	48
II.2. Patients et méthodes	48
II.2.1. Populations étudiées	48
II.2.2. Critères d'inclusion	48
II.2.3. Critères de non inclusion	48
II.2.4. Recueil des données.....	48
II.2.5. Analyse statistique	48

II.2.6. Matériels et méthodes	49
II.2.6.1. Matériels	49
II.2.6.2. Méthodes	50
II.2.6.2.1. Détection des anticorps anti nucléaires (ANA)	50
II.2.6.2.2. Détection des anticorps anti-ADN natif	54
II.2.6.2.3. Détection du facteur rhumatoïde FR	54
II.2.6.2.4. Détection et mesure des anticorps anti-CCP3	55
II.2.6.2.5. Détection et mesure des anticorps anti-phospholipides.....	55
 CHAPITRE III : Résultats et discussion	
III.1. Résultats	57
III.1.1. Répartition selon les maladies Auto-immunes suspectées	57
III.1.2. Répartition des connectivites confirmées avec AAN positive selon le sexe.....	58
III.1.3. Répartition des connectivite confirmées avec AAN+ selon la tranche d'âge	58
III.1.4. Répartition des patients selon l'aspect des AAN	59
III.1.5. Répartition des patients selon le type d'auto anticorps	60
III.1.6. Analyse des patients présentent une connectivité confirmée	60
III.1.6.1. Répartition des connectivites en fonction du sexe	60
III.1.6.2. Répartition des connectivites selon la tranche d'âge	61
III.1.6.3. Répartition des connectivites en fonction des résultats de la recherche des anticorps antinucléaires	61
III.1.7. LUPUS	62
III.1.7.1. La fréquence des auto-anticorps au cours du LES	62
III.1.7.2. L'associations des auto-anticorps au cours du LES	62
III.1.8. Polyarthrite rhumatoïde.....	63
III.1.8.1. Répartition des patients selon le type de la PR	63

III.1.8.2. La fréquence des auto-anticorps au cours d'une PR	63
III.1.8.3. L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours de la PR	64
III.1.9. Syndrome de Gougerot-Sjogren	64
III.1.9.1. La fréquence des Auto-anticorps au cours du SGS	64
III.1.10. La Sclérodemie	65
III.1.10.1. La fréquence des auto-anticorps au cours de la sclérodemie	65
III.1.11. Le syndrome des Anti phospholipides	66
III.1.11.1. Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides	66
III.1.12. Myosite	66
III.1.12.1 Les auto – anticorps au cours de MO	66
III.1.13. Connectivite Mixte	66
III.1.13.1. Les auto-anticorps au cours de CM	66
III.1.14. Etude de la sensibilité et la spécificité des connectivites	67
III.2. Discussion	68
III.2.1. Discussion des Résultats épidémiologiques	68
III.2.2. Discussion des paramètres immunologique	70

CONCLUSION **74**

Références bibliographiques

Annexes

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Lupus érythémateux systémique (éruption cutanée en forme de papillon)	8
Figure 2 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique	10
Figure 3 : Sclérodermie systémique	15
Figure 4 : Syndrome de Raynaud	15
Figure 5 : La physiopathologie de la sclérodermie	16
Figure 6 : xérophtalmie au cours de SGS.....	20
Figure 7 : xérostomie au cours de SGS	20
Figure 8 : physiopathologie de syndrome de gougerot-sjögren	22
Figure 9 : syndrome des anti phospholipides	25
Figure 10 : physiopathologie de SAPL	27
Figure 11 : des éruptions cutanées dans la dermatomyosite.	30
Figure 12 : image représentative des déformations du pied d'une patiente.	33
Figure 13 : Déformation en boutonnière dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde	33
Figure 14 : Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.	35
Figure 15 : NOVA Lite HEP-2ANA Kit.....	50
Figure 16 : QUANTA Lite kit.....	50
Figure 17 : principe de la technique d'immunofluorescence indirecte	51
Figure 18 : Aspect homogène	52
Figure 19 : Aspect moucheté.....	52
Figure 20 : Aspect nucléolaire	52
Figure 21 : Aspect cytoplasmique.....	53
Figure 22 : principe de la technique de ELISA	53

Figure 23 : Répartition selon les maladies auto-immunes suspectées	57
Figure 24 : Répartition des patients selon le sexe.	58
Figure 25 : Répartition des patients avec AAN+ selon l'âge et le sexe	58
Figure 26 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN.....	59
Figure 27 : Répartition des patients selon le type d'auto-anticorps.	60
Figure 28 : la fréquence des auto-anticorps au cours du LES.....	62
Figure 29 : Associations des auto-anticorps au cours de LES.	62
Figure 30 : Répartition des patients selon le type de PR.....	63
Figure 31 : la fréquence des auto-anticorps au cours du PR.	63
Figure 32 : L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours du PR.	64
Figure 33 : La fréquence des Auto-anticorps au cours du SGS	64
Figure 34 : La fréquence des auto-anticorps au cours de la sclérodermie.....	65
Figure 35 : Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides. .	66
Figure 36 : Les auto-anticorps au cours de CM.	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : L'épidémiologie des connectivites	5
Tableau 2 : Critères EULAR/ACR pour la classification du lupus érythémateux disséminé 2019	12
Tableau 3 : Critères de classification ACR/EULAR 2013.....	17
Tableau 4 : Critères de classification ACR-EULAR du SGS 2016.....	23
Tableau 5 : Critères de classification dits « de Sydney » 2006	27
Tableau 6 : Critères de classification des myosites	31
Tableau 7 : Critères de classification proposés par l'ACR/EULAR 2010 au cours de la PR ...	36
Tableau 8 : Diagnostic de la connectivite mixte	38
Tableau 9 : Diagnostic différentiel au cours de la connectivite mixte.....	39
Tableau 10 : Les principaux auto-anticorps dans les connectivites	40
Tableau 11 : La prise en charge thérapeutique des connectivites	43
Tableau 12 : Répartition selon les maladies auto-immunes suspectées.....	57
Tableau 13 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN	59
Tableau 14 : Répartition des connectivite en fonction de nombre et le sexe.....	60
Tableau 15 : Répartition des connectivites selon la tranche d'âge	61
Tableau 16 : Répartition des connectivites selon les auto-anticorps.	61
Tableau 17 : L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours du PR.	64
Tableau 18 : Etude de la spécificité et la sensibilité des connectivites.....	67
Tableau 19 : La moyenne d'âge.....	68
Tableau 20 : La fréquence des connectivites.	68
Tableau 21 : Le sexe ratio des connectivites.....	69
Tableau 22 : La fréquence des auto-anticorps au cours des connectivites.	71
Tableau 23 : Comparaison de la sensibilité et la spécificité dans notre étude et les études comparables	72

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les connectivites sont des maladies auto-immunes caractérisées par un dysfonctionnement du système immunitaire de l'organisme suite à une rupture de la tolérance de soi. Désigne habituellement le lupus érythémateux systémique (LES), les myopathies inflammatoires, la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le syndrome des anti phospholipides, la polyarthrite rhumatoïde et les connectivites mixtes.[1]

Elles sont des pathologies multifactorielles, qui résultent de l'interaction complexe entre les facteurs génétique et environnementaux conduisant à développer une inflammation chronique.[2]

Les connectivites touchent l'adulte jeune de sexe féminin, avec une prévalence d'environ 3 millions de personnes en France.[3] En Algérie, il n'y a pas d'étude épidémiologique disponibles sur les connectivites.

Elles évoluent souvent par poussées et peuvent débuter par une symptomatologie très pauvre, ne touchant parfois qu'un seul organe [4], ou multi viscérales de présentations diverses comme la diversité des maladies regroupées sous cette étiquette. Par leur définition même, elles ont pour particularité de toucher plusieurs organes et régions du corps à la fois. On peut retrouver des lésions cutanées dans le LES, des atteintes articulaires dans la PR, des atteintes des tissus du rein, une sécheresse oculaire et buccale dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. [5]

Selon Les critères de classification des connectivites régulièrement mis à jour par l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR) Le diagnostic associe Les tests sérologiques basé sur la recherche des autoanticorps à une anamnèse clinique approfondie. [6]

Il existe différents examens immunologiques sur lesquels s'appuyer, notamment les anticorps antinucléaires (AAN). Anciennement appelés facteurs antinucléaires (FAN), ils constituent un bon test de dépistage. Face à un résultat positif, le patient sera alors référé en immunologie clinique pour des investigations spécialisées. Un dosage des anti-nucléoprotéines (anti-Smith (Sm), -RNP, -Sjögren Syndrom A (SSA), -Sjögren Syndrom B (SSB), -sclérodermie (Scl70) ou -Jo-1) rentrera dans la stratégie diagnostique.[7] Les connectivites sont des maladies chroniques, cependant Le pronostic varie en fonction de la forme clinique de la maladie.[8]

Le traitement de la plupart des maladies auto-immunes est symptomatique et fait actuellement appel, principalement, aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, aux immunosuppresseurs ainsi que, parfois, l'utilisation des anticorps anti cytokines (substances de régulation du système immunitaire) telles que les interférons ou, à l'inverse, d'anticorps monoclonaux, tels les anticorps contre le TNF.[9]

Le but de notre travail est la détermination du profil des auto-anticorps de différentes spécificités au cours des connectivites.

CHAPITRE I :

***Rappels bibliographiques sur les
connectivites***

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

I.1. Définition :

Le terme connectivite ou collagénose désignait initialement un ensemble d'affections ayant comme dénominateur commun des modifications anatomopathologiques du tissu conjonctif.[10]

Les connectivites sont un ensemble de MAI non spécifiques d'organes regroupent le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérodermie systémique, le syndrome de de Gougerot-Sjögren, le syndrome des anti phospholipide (SAPL), connectivités mixtes et les myosites. Caractérisées par une atteinte systémique, suite à une inflammation chronique situe dans l'espace intercellulaire des tissus de l'organisme (muscles, tendons, organes...).[11]

Selon les critères de classification des connectivités l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) leurs diagnostics est parfois difficile, il existe différents examens biologiques sur lesquels s'appuyer, notamment les anticorps antinucléaires (AAN). Anciennement appelés facteurs antinucléaires (FAN), ils constituent un bon test de dépistage.[12]

I.2. Historique :

L'école française de rhumatologie, en particulier F. Delbarre, a regroupé sous le vocable «connectivite» la plupart des maladies appartenant aux collagénoses, et en particulier les maladies inflammatoires des tissus conjonctifs qui était reconnue en 1920 par le pathologiste allemand Klinge.[13] Parmi ces connectivités :

La PR a été identifié il y a plusieurs milliers d'années en Amérique du Nord mais la maladie n'est apparue en Europe qu'au 17ème siècle.[14]

En 1750, le nom de lupus apparaît pour la première fois dans un ouvrage médical américain «A method of Physics » de Philips Barrough.[15]

En 1753, la sclérodermie fut décrite pour la première fois par le docteur de l'hôpital des Incurables de Naples, Carlo Curzio.[16]

En 1925, Gougerot, dermatologue français, réunit toutes les sécheresses muqueuses en un seul syndrome qu'il attribua à une atrophie glandulaire.[17]

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

En 1972, Décrite pour une première fois la connectivite mixte (syndrome de Sharp) est une maladie auto-immune dont on considère que les symptômes recourent ceux de diverses formes inflammatoires de maladies auto-immunes du tissu conjonctif.[18]

En 1975, La classification historique de Peter et Bohan retenait 5 groupes des myosites, principalement sur des critères cliniques : polymyosite, dermatomyosite, myosite avec cancer, myosite de l'enfant et myosite associée à une connectivité.[19]

En 1980 Soulier et Boffa découvrent l'association avortements multiples / thrombose/ lupus anticoagulant (LA). Harris et Hughes décrivent le SAPL en 1983.[20]

I.3. Epidémiologie :

Tableau 1 : l'épidémiologie des connectivites [21]

LES CONNECTIVITÉS	LA PREVALENCE	L'INCIDENCE	LE SEX-RATIO femmes/hommes
La polyarthrite rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none">○ En France 300000 cas○ En Algérie soit une prévalence de 15 %. Sur une étude prospective à Barika wilaya de Batna la prévalence du PR localement a été estimé à 0.13 %.	<ul style="list-style-type: none">○ En France 7000 à 10000 cas / ans○ En Algérie 100.000cas actuellement.	3/1
Le lupus érythémateux systémique	<ul style="list-style-type: none">○ Sur le plan mondial, la prévalence varie de 4 à 178 pour 100 000 habitants.○ Au Maroc 15 et 20 000 personnes.	<ul style="list-style-type: none">○ Sur le plan mondiale son incidence de 0,3 à 23,7 pour 100 000 habitants par an.	9/10
Le syndrome de Gougerot- Sjögren	<ul style="list-style-type: none">○ En Maroc touche entre 0,2 et 0,5 % de la population.○ En France touche entre 0,1 et 0,4 % de la population adulte.	<ul style="list-style-type: none">○ Elle touche entre 0,1 et 0,4 % de la population adulte.	9/1
La sclérodermie systémique	<ul style="list-style-type: none">○ La prévalence est estimée à 1-9/100 000 environ pour la sclérodermie localisée et 1/6 500 adultes pour la sclérodermie systémique.	<ul style="list-style-type: none">○ Entre 5000 et 10 000 malades en France.○ Entre 2000 et 8000 malades en Algérie.○ L'incidence annuelle aux États - Unis est estimée à 20 cas pour 1 million.	4/1

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

Les myosites	<ul style="list-style-type: none">○ La prévalence de la polymyosite est de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes.○ La dermatomyosite touche environ de 1 personne sur 15 000.	<ul style="list-style-type: none">○ 10 personnes sur un million d'habitants par an.	2/1
Le syndrome des anti phospholipides	<ul style="list-style-type: none">○ Sa prévalence est estimée à environ 20 à 50 cas pour 100 000 sujets	<ul style="list-style-type: none">○ Approximativement 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an.	5/1
Les connectivites mixtes	<ul style="list-style-type: none">○ Au Japon où elle est estimée à 1/37 000 habitants.○ Sa prévalence est estimée entre 0.21 et 10 pour 100 000 habitants selon les régions du globe. Cette prévalence reste incertaine en France et dans le monde du fait des divergences liées aux critères de classification de la maladie et la confusion fréquente entre connectivite mixte, syndrome de chevauchement et connectivite indifférenciée.		10/1

I.4. Le lupus érythémateux systémique :

I.4.1. Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune (MAI) chronique caractérisée par l'inflammation de plusieurs tissus et la production d'auto-anticorps. Auto-Anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires. Elle est définie sur des critères cliniques et radiologiques validés par l'ACR (American College of Rheumatology).

Le LES est caractérisée par un éventail très large de manifestations cliniques, la symptomatologie diffère d'un individu à un autre, associant des manifestations principalement articulaires, cutanées, rénales, cardiorespiratoires, neurologiques et hématologiques. [22]

I.4.2. Facteurs favorisants :

Comme toutes les maladies auto-immunes, le LES est une maladie multifactorielle :

- **La prise de certains médicaments.** Parmi lesquelles : la doxycycline (antibiotiques prescrit contre l'acné), le cotrimoxazole (Bactrim) (autre antibiotique), certains antituberculeux, certains traitements contre la tension artérielle (les bêtabloquants), certains antiépileptiques (carbamazépine) et les anti-TNF.
- **Facteurs génétiques :** un lupus peut être déclenché dans le cas d'une invalidation ou d'une surexpression d'un des gènes responsables de la clairance des corps apoptotiques, nécessaires à la cascade de réactions du complément ou responsables de l'activation ou de la survie.
- **Des facteurs environnementaux :** Certains facteurs externes favorisent le développement du lupus systémique : rayons ultraviolets, micro - organismes, tabac, stress et certain minéraux(silice). Les mécanismes impliqués sont multiples par exemple Les rayons ultraviolets favorisent l'apoptose des kératinocytes et l'excès de production des corps apoptotiques.
- **Certaines infections virales** (virus de la mononucléose).[23]
- **Des facteurs hormonaux :** surtout des hormones féminines appelées œstrogènes Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto - immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur ostrogénique α présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, qui sont des pro inflammatoires.
- Le lupus néonatal se déclenche à la naissance par **le passage des anticorps** de la mère atteinte, au nouveau-né. [24]

I.4.3. Manifestations cliniques :

Les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre. Habituellement, LES se manifeste par les symptômes suivants, qui peuvent apparaître brutalement ou progressivement.

- **Symptômes spécifiques :** Des arthralgies (une raideur et un gonflement aux articulations. Ce sont les manifestations les plus fréquentes du lupus), Des douleurs musculaires , Erythème sur le haut des joues et à la racine du nez en forme d'ailes de papillon, Une photosensibilité (qui se manifeste par des éruptions cutanées rouges), Des plaques en relief (« croûteuses » en forme de disque peuvent apparaître sur le visage, le cuir chevelu et la poitrine Elles sont caractéristiques du lupus cutané ou discoïde, qui ne touche que la peau), Des ulcères indolores dans la bouche ou les narines , Une douleur à la poitrine durant les respirations profondes, et parfois une toux et une difficulté à respirer dues à l'atteinte des poumons, Un œdème des jambes, Arythmie et plus rarement une insuffisance cardiaque, Un état dépressif, et des troubles de mémoire.
- **Symptômes non spécifiques :** Asthénie, Amaigrissement, Des poussées de fièvre inexplicables, Adénopathie.
- **Autres symptômes :** Une perte de cheveux, Des troubles de la vision et une sécheresse des yeux, Manifestations gastro-intestinales (résulte d'une vascularite des intestins ou une altération de la motilité intestinale), Manifestations neurologiques (des maux de tête, des convulsions), Manifestations hématologiques (l'anémie, thrombose, lymphopénie) Une atteinte des reins (Elle peut être bénigne et asymptomatique ou progressive et fatale.), Une susceptibilité aux infections en raison de l'atteinte du système immunitaire. [25]



Figure 1 : Lupus érythémateux systémique (éruption cutanée en forme de papillon). [26]

I.4.4. Physiopathologie :

Aujourd'hui le LES fait l'objet de nombreuses recherches notamment au niveau de sa physiopathologie. Le principal mécanisme à l'origine des lésions du lupus c'est la rupture de la tolérance qui par la suite passe par deux phénomènes principaux :

- ❖ La formation in situ de dépôts de complexe immuns intratissulaire en raison du développement d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes tissulaires.
- ❖ La présence de dépôts de complexes immuns circulants dans certains organes comme le rein, la peau ou encore le tissu synovial.

Dans tous les cas, l'origine première des lésions provient de la formation d'un complexe immun anormal car il est dirigé contre le « soi », s'agissant d'un phénomène d'hypersensibilité de type III.

Il semblerait que la phase initiale de création d'auto-anticorps soit liée à l'apparition d'autoantigènes provenant des phénomènes naturels d'apoptose et de la nécrose cellulaire. Ces auto-antigènes sont des composants cellulaires majeurs comme les nucléosomes, sous-unité élémentaire de la chromatine constituée d'ADN, d'histones ainsi que de certaines ribonucléoprotéines et phospholipides.

Pour rappel, l'apoptose correspond à la mort programmée des cellules de l'organisme. En condition normale, les cellules en apoptose seront éliminées directement par les macrophages présents au sein des tissus ce qui n'engendrera aucune réponse immunitaire. Ce phénomène de clairance est régulé par la présence de nombreux ligands et récepteurs présents entre les macrophages et la cellule cible.[27]

Dans le cas du lupus, le patient présentera une apoptose anormale ou nécrose (clairance excessive ou diminuée) par les macrophages, notamment les protéines du complément C3, C4, la protéine C réactive (CRP), la protéine SAP. En cas de déficit fonctionnel ou pondéral, déficit génétique en complément (C1q, C4, MBL) ou de neutralisation par des anticorps (anti - C1q, anti - CRP, anti - b2 - GPI ...), il existe une accumulation de corps apoptotiques susceptibles de se transformer en corps nécrotiques, On peut donc supposer que cette accumulation 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 α , 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 autoantigènes 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.[28]

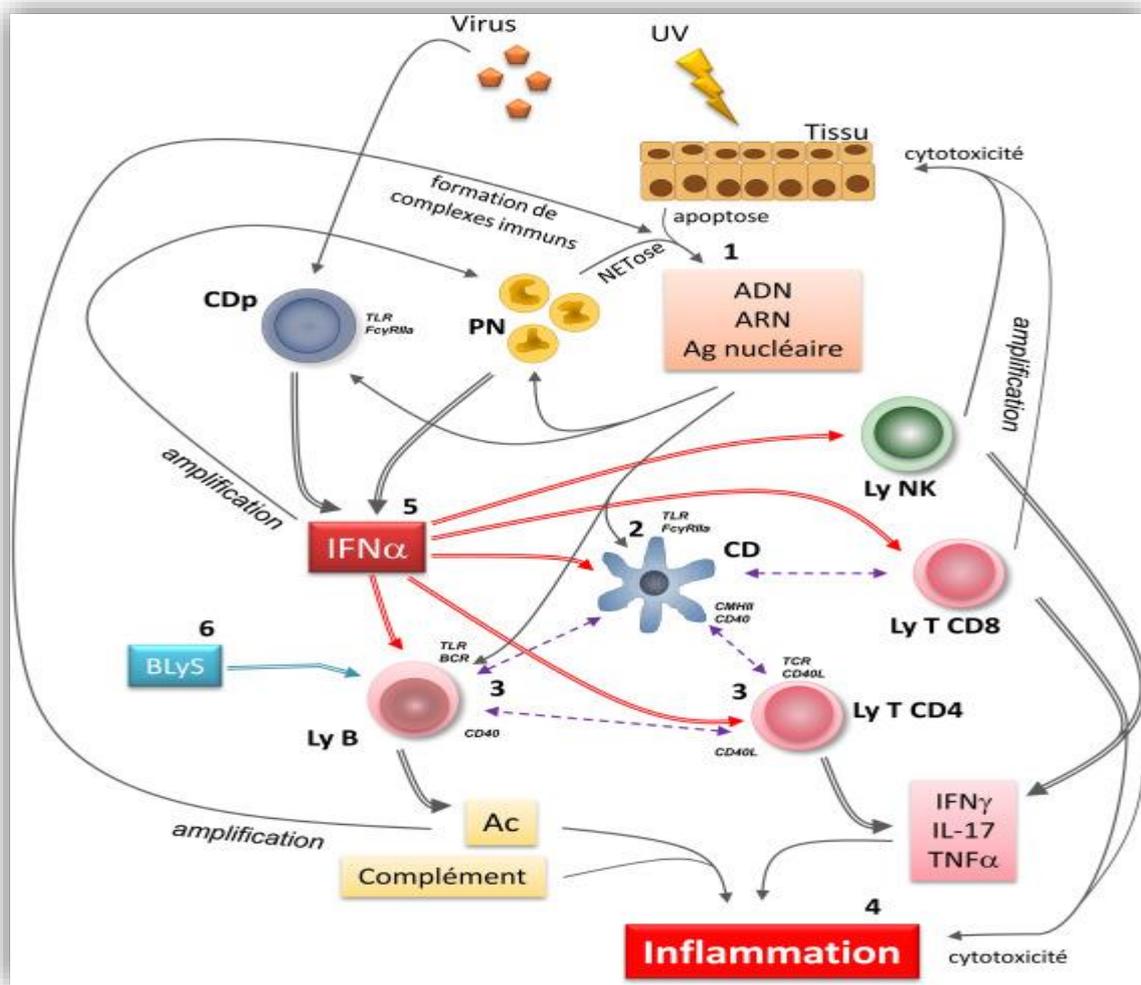


Figure 2 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.[28]

I.4.5. Diagnostic :

Le diagnostic de lupus se fait sur un faisceau d'arguments :

- ✚ Les manifestations Cliniques (précité)
- ✚ Examen biologique : La diminution des globules, blancs, rouges et plaquettes
- ✚ La recherche d'autoanticorps : anticorps anti nucléaires, anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-SM, anticorps anti phospholipides, anticorps anti ribosome (lupus induit).
- ✚ La recherche d'atteintes des autres organes (atteinte pulmonaire ou cardiaque) est programmée quasi systématiquement ; et selon les signes retrouvés à l'examen il est effectué une recherche pour les atteintes digestives ou neurologiques.

Comme beaucoup de maladies rhumatologiques, il n'existe pas un seul test de diagnostic en faveur du diagnostic mais un ensemble de critères faisant fortement suspecter ce diagnostic critère de ACR/ELAR 2019 tableau 2.

Les patients ne sont éligibles à ces critères que s'ils ont un AAN positif $\geq 1:80$. Un score supérieur ou égal à 10 permet d'affirmer l'existence d'un LES. [29]

I.4.6. Le pronostic :

L'évolution de la maladie est habituellement chronique, récurrente et imprévisible. Les rémissions peuvent durer plusieurs années. Si la phase initiale aiguë est contrôlée, le pronostic à long terme est habituellement favorable. La survie à 10 ans dans la plupart des pays développés est $> 95\%$. L'amélioration du pronostic est due en partie à un diagnostic plus précoce et à des traitements plus efficaces. Les complications comprennent l'infection par immunosuppression ou l'ostéoporose par utilisation à long terme de corticostéroïdes. Une augmentation du risque de coronaropathie peut augmenter le risque de décès prématuré.[30]

Tableau 2: Critères EULAR/ACR pour la classification du lupus érythémateux disséminé
2019.[29]

Les critères cliniques	Poids
Constitutionnel : Fièvre (> 38° C)	2
Hématologique : Leucopénie (< 4000/mcL)	3
Thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/mcL)	4
Hémolyse auto-immune	4
Neuropsychiatriques : Confusion	2
Psychose	3
Convulsions (généralisées ou partielles/focales)	5
Signes cutanéomuqueux : Alopécie non cicatricielle	2
Ulcères buccaux	2
Lupus érythémateux subaigu cutané ou lupus érythémateux discoïde	4
Lupus érythémateux cutané aiguë	6
Séreux : Épanchement pleural ou épanchement péricardique	5
Péricardite aiguë	6
Musculosquelettiques : Atteinte articulaire	6
Rénale : Protéinurie (> 0,5 g/24 heures)	4
Néphrite rénale à biopsie rénale de classe II ou V	8
Néphrite lupique de biopsie rénale de classe III ou IV	10
Les critères immunologiques	Poids
Anticorps anti phospholipides : Anticorps anticardiolipine ou Anticorps anti-glycoprotéine 1 anti-bêta2 ou anticoagulant lupique	2
Protéines du complément : C3 bas ou C4 bas	3
C3 bas et C4 bas	4
Anticorps spécifiques du lupus : Anticorps anti-dsDNA ou Anticorps Anti-Smith	6

I.5. La sclérodermie :

I.5.1. Définition :

La sclérodermie, également appelée sclérodermie systémique (Scl), est une maladie auto-immune inflammatoire du tissu conjonctif caractérisée par une fibrose cutanée et viscérale.[31] Le mot sclérodermie a des origines grecques : sklêros signifiant fibrose, et dermis, peau.

La sclérodermie semble être le résultat de plusieurs dysfonctionnements :

- ❖ Une fibrose est exagérée et mal contrôlée.
- ❖ Le tissu perd de son élasticité et devient plus rigide ; on parle de sclérose. Elle peut toucher la peau mais aussi les organes comme le poumon, le cœur ou le tube digestif.
- ❖ Une atteinte des vaisseaux notamment des petits vaisseaux.
- ❖ Un dérèglement du système immunitaire.

La Scl se présente sous deux formes :

- **La forme cutanée limitée** : atteintes de la partie distale des membres (mains, pieds) et/ou visage
- **La forme cutanée diffuse** : la fibrose cutanée remonte au-delà des genoux et des coudes : atteintes des bras, cuisses et tronc.[32]

I.5.2. Facteurs favorisants :

En tant que maladie multifactorielle, plusieurs causes peuvent favoriser le développement de cette pathologie :

- a) **Raison génétique** : la prédisposition génétique peut être l'une des causes d'une sclérodermie, Même si cette maladie n'est pas héréditaire. À ce jour, les associations les plus convaincantes détectées concernent des gènes jouant un rôle central dans l'immunité innée et adaptative. En effet, en plus du CMH, des études de gènes candidats ont identifié de manière convaincante et reproductible PTPN22, IRF5, STAT4, BANK1 et TNFSF4 comme des gènes de susceptibilité Scl. Bien que ces résultats aient considérablement fait progresser notre compréhension de la pathogenèse de la Scl, des études gène-gène et gène-environnement sont maintenant attendues afin d'améliorer encore notre compréhension de cette maladie.[33]
- b) **Raison environnementale** : l'exposition à des poussières de silice cristalline peut déclencher la Scl chez certains patients prédisposés.

- c) **Raison hormonale** : il existe une suspicion hormonale de développement de la maladie en raison de ces facteurs hormonaux. Par exemple, les femmes étant plus sujettes à cette pathologie, généralement entre 30 et 50 ans, l'on peut se questionner sur l'impact des œstrogènes à ce niveau.
- d) **Raison psychologique** : le déclenchement de certaines maladies peut être lié à un état de stress excessif, voire un traumatisme psychique. Cette liste n'est pas exhaustive. D'autres facteurs inconnus peuvent expliquer l'apparition d'une sclérodémie.[34]

I.5.3. Manifestations cliniques :

La Scl est une maladie systémique c'est-à-dire qu'elle peut toucher l'ensemble des organes ; cependant son expression clinique est très variable d'un patient à l'autre.

Les manifestations les plus fréquentes sont :

- **Les atteintes cutanées** : L'épaississement/sclérose de la peau, au niveau des mains, des pieds, du visage, responsable d'une peau dure et sèche, est souvent marqué au niveau des doigts réalisant une sclérodactylie (doigts boudinés, éventuellement scléreux, luisants).
- **Le syndrome de Raynaud** : c'est la manifestation la plus fréquente au cours de la sclérodémie systémique. Il se manifeste par des douleurs et un changement de coloration des doigts au froid. Il peut s'aggraver avec l'apparition d'ulcères digitaux par exemple (petite plaie des pulpes des doigts...).
- **Un œdème** notamment des mains.
- **Les télangiectasies** : petites « taches » rouges (vaisseaux dilatés)
- **Les atteintes articulaires et musculaires** : responsable des myalgies, arthralgies et/ou tendineuses, qui peuvent être très invalidantes dans certains cas. Ainsi, les patients Scl développent myopathie inflammatoire dans près de 5% des cas.
- **Les atteintes digestives** : Le reflux gastro-œsophagien peut s'accompagner de nausées, d'éructation et/ou de toux.
- **Les atteintes pulmonaires** : constituent les complications potentiellement graves de la Scl. Elles se manifestent souvent par un essoufflement et/ou une toux sèche.
 - La Scl peut également affecter les artères allant du cœur aux poumons et entraîner une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- **Une atteinte du muscle cardiaque** : (insuffisance cardiaque) Elle est rare, se manifester par une hypertension artérielle (HTA) sévère d'emblée.

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

- **Crise rénale sclérodermique** : il s'agit d'un dysfonctionnement brutal du rein qui se caractérise par une augmentation importante et rapide de la pression artérielle (hypertension artérielle maligne) qui peut entraîner une insuffisance cardiaque et nécessiter d'une hémodialyse.[35]



Figure 3 : Sclérodémie systémique.[36]



Figure 4: Syndrome de Raynaud [37]

La sclérodémie se caractérise par une accumulation excessive de collagène et une fibrose des tissus conjonctifs, ce qui entraîne un durcissement et une perte de souplesse des organes affectés.

L'activation fibroblastique qui conduit à la fibrose caractéristique de la Scl résulte de lésions microvasculaires des cellules endothéliales accompagnée d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée suit à l'activation des cellules de l'immunité innée.

Étape 1 : Liaison des cellules endothéliales, perméabilité, expression de molécules d'adhésion et dépôt de plaquettes conduisent à la synthèse de vas modulateurs, de cytokines, de facteurs de croissance et de chimiokines.

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

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

Étape 3 : Les fibroblastes sont activés par ces stimulus, produisent de la matrice de façon dérégulée, se différencient en myofibroblastes qui entretiennent le processus avec une matrice désorganisée, des troubles métaboliques en réponse au stress mécanique et à l'hypoxie, une production d'espèces réactives de l'oxygène et de facteurs de croissance conduisant au remodelage vasculaire et à la fibrose (durcissement) des tissus conjonctifs lie à la production excessive de collagène.[38]

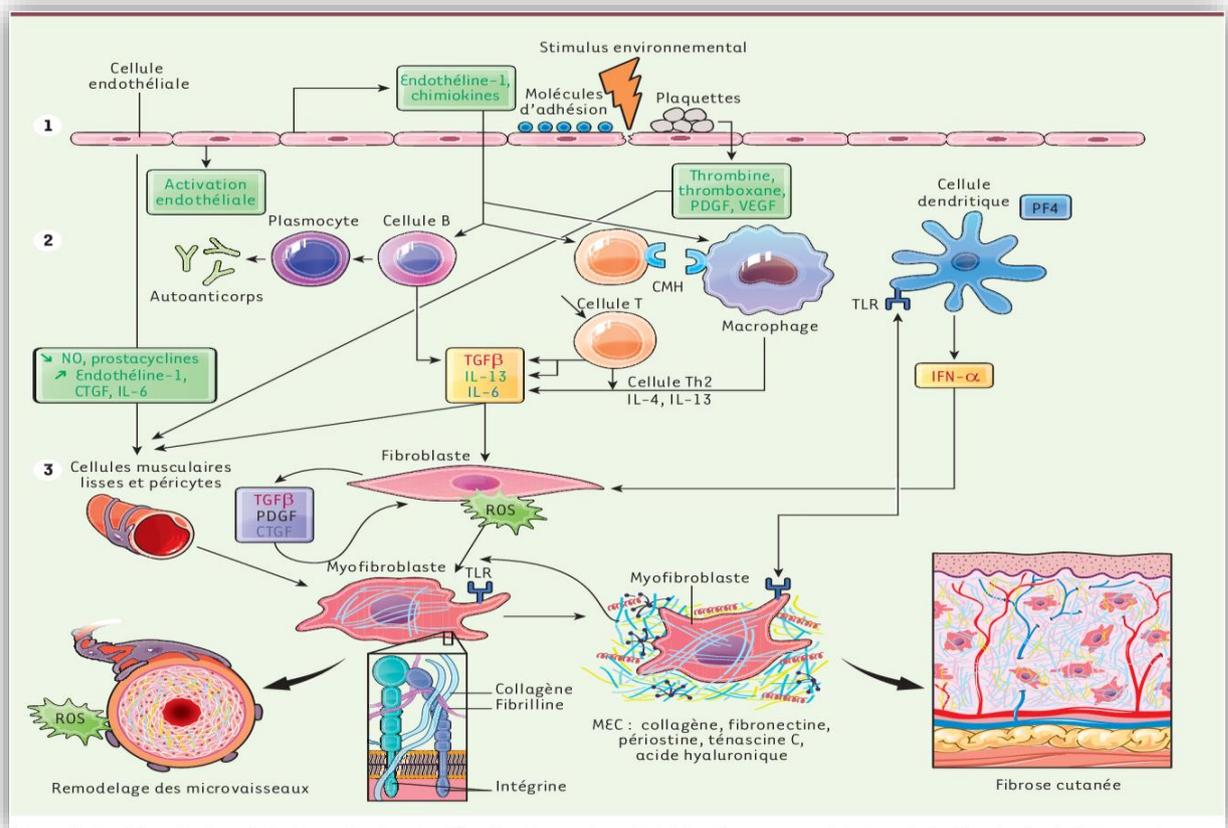


Figure 5 : La physiopathologie de la sclérodémie.[38]

I.5.4. Diagnostic :

Des nouveaux critères de classification ont été proposés en 2013 pour permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoces de la maladie (critères de classification ACR/EULAR 2013).

Dans cette classification, un score de 9 points autorise le diagnostic de sclérodémie systémique en l'absence d'une autre maladie ressemblant à la sclérodémie.

Tableau 3 : Critères de classification ACR/EULAR 2013.[39]

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

→La Recherche dans le sang d'auto-anticorps : Les anticorps anti nucléaires sont présents dans environ 90% des sclérodémies systémiques. Les anticorps sont de différents types mais les 2 plus fréquents sont : Les anti-centromères, le plus souvent associés à une sclérodémie systémique limitée et Les anti-topoisomérase (ou anti-Sc170), le plus souvent associés à une sclérodémie systémique diffuse.

→Une capillaroscopie est demandée quand il existe un syndrome de Raynaud débutant. Elle permet de visualiser des signes typiques de sclérodémie.

- Autres examens notamment pour rechercher des complications (atteinte extra cutanée)
- La recherche d'une inflammation dans le sang ou d'une anomalie sur les globules
- La recherche d'une anomalie de la fonction rénale dans le sang et dans les urines (bandelette urinaire)
- Une échographie cardiaque et un ECG pour le cœur.
- Une fibroscopie digestive (œsogastrique, colique), transit œsogastroduodénal pour le tube digestif.[40]

I.5.5. Pronostic :

L'évolution dépend du type de la Scl diffuse ou limitée et le profilage des anticorps, mais peut être imprévisible. La survie globale à 10 ans est de 92% dans la sclérodermie limitée et de 65% dans la sclérodermie diffuse. [41] Les facteurs prédictifs de mortalité précoce comprennent le sexe masculin, l'apparition tardive, la maladie diffuse, l'hypertension artérielle pulmonaire et la crise rénale. Les patients qui ont une maladie cutanée diffuse tendent à avoir une évolution clinique plus agressive et enfin à développer des complications viscérales (habituellement au cours des 3 à 5 premières années) qui, si elles sont sévères, peuvent entraîner la mort.[42]

I.6. Syndrome de Gougerot-Sjogren :

I.6.1. Définition :

Le syndrome de Gourgerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines ainsi que la production d'autoanticorps contre des antigènes nucléaires solubles. Les mécanismes physiopathologiques restent encore incompris.[43] Le SGS se caractérise par une sécheresse excessive des yeux, de la bouche et des autres muqueuses.[44] On distingue :

- SGS primitif ou isolé.
- SGS secondaire associé à d'autres maladies auto - immunes comme PR ou LES. La complication la plus sévère de la maladie est le lymphome malin (observé chez 5 % des patients).[45]

I.6.2. Facteurs favorisants :

Selon les chercheurs, il est probable que l'apparition de ce syndrome nécessite à la fois une prédisposition génétique et l'arrivée de facteurs déclencheurs (infection virale, changements hormonaux, stress, etc.).[46]

I.6.3. Manifestations cliniques :

- ✚ Dans 2/3 des cas les manifestations liées à l'atteinte des glandes exocrines s'associent à l'atteinte d'autres organes.
- ✚ Sécheresse oculaire(xérophtalmie) et buccale(xérostomie) sont habituellement les premiers à survenir. Ils apparaissent toutefois plus tardivement pour les personnes qui souffrent déjà d'arthrite.
- ✚ Au niveau des yeux, la sécheresse peut causer une sensation de brûlure ou de démangeaison. Les paupières collent souvent l'une à l'autre le matin, et les yeux sont plus sensibles à la lumière.
- ✚ La xérostomie rend l'élocution, la mastication et la déglutition plus difficiles.
- ✚ On peut aussi observer une toux sèche persistante, des douleurs articulaires, musculaires, une fatigue
- ✚ Le syndrome sec peut se compliquer au niveau oculaire par des blépharites ou de kératites et au niveau buccal par une atteinte des gencives, des caries, une mobilité dentaire, des aphtes, des surinfections buccales en particulier par des mycoses. On peut observer une hypertrophie des glandes parotidiennes, transitoire ou non.

- ✚ Les manifestations extra glandulaires concernent les articulations, le syndrome de Raynaud (doigts devenant blancs en réaction au froid). D'autres atteintes sont plus graves mais plus rares, au niveau pulmonaire, rénal, cutané ou des nerfs périphériques Ces manifestations sont le résultat de l'inflammation et de la réponse auto-immune généralisée dans le corps.
- ✚ La fatigue est très fréquente, et s'accompagne de douleurs diffuses.[47]



Figure 6 : xérophtalmie au cours de SGS.[48]



Figure 7: xérostomie au cours de SGS.[49]

I.6.4. Physiopathologie :

Le SGS est d'origine multifactorielle. Les études démontrent qu'il existe une contribution des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement. Le rôle d'un facteur déclenchant infectieux (bactérien et/ou viral) est suspecté depuis longtemps, même si aucun agent infectieux n'a été spécifiquement retrouvé comme explication univoque.

Plus récemment il a été suspecté que l'expression anormale de séquences endogènes rétrovirales pourrait aboutir à l'activation des cellules épithéliales et du système immunitaire inné et adaptatif.[50]

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

Outre le fait que le SGS se caractérise par une épithélite auto-immune, sa physiopathologie soulève de nombreuses interrogations. En effet, en se basant sur des données acquises à partir des glandes exocrines, et en particulier des glandes salivaires, plusieurs phases ont été mises en évidence. Tout d'abord, une activation de l'épithélium est observée entraînant une infiltration lymphocytaire majoritairement constituée de lymphocytes T (LT) et plus particulièrement de LT activés CD4 et CD8. Ensuite, et de façon concomitante avec la progression de la maladie, de nouvelles populations cellulaires apparaissent telles que les cellules dendritiques (productrices d'interféron [IFN]), et les lymphocytes B (LB). Ces derniers peuvent devenir prédominants et s'organiser en centres germinatifs ectopiques avec l'aide des LT folliculaires et en présence de la cytokine B cell activating factor (BAFF). L'hyperactivation lymphocytaire B entraîne l'émergence de plasmablastes ce qui s'accompagne d'une production locale d'auto-anticorps (auto-Ac) dont les auto-Ac anti-syndrôme sec de type A (SSA/Ro) et de type B (SSB/La). Au niveau périphérique, la mise en évidence d'auto-Ac anti-SSA/SSB associés avec la détection de facteurs rhumatoïdes, d'une hypergammaglobulinémie, et d'une hypocomplémentémie traduit un profil immunologique actif. Cette hyperactivation s'accompagne, au niveau périphérique, d'anomalies des sous-populations lymphocytaires B, reflet de l'attraction des LB mémoires dans les tissus. Au niveau des glandes salivaires et du fait de cette hyperactivation, une augmentation de la taille des glandes et d'importantes modifications ultra-sonographiques sont observées.

Dans ce processus, les cellules épithéliales ne sont pas seulement les cibles mais également les acteurs puisqu'elles sont capables de conserver leurs propriétés activatrices vis-à-vis du système immunitaire inné et acquis après plusieurs semaines de cultures [51].

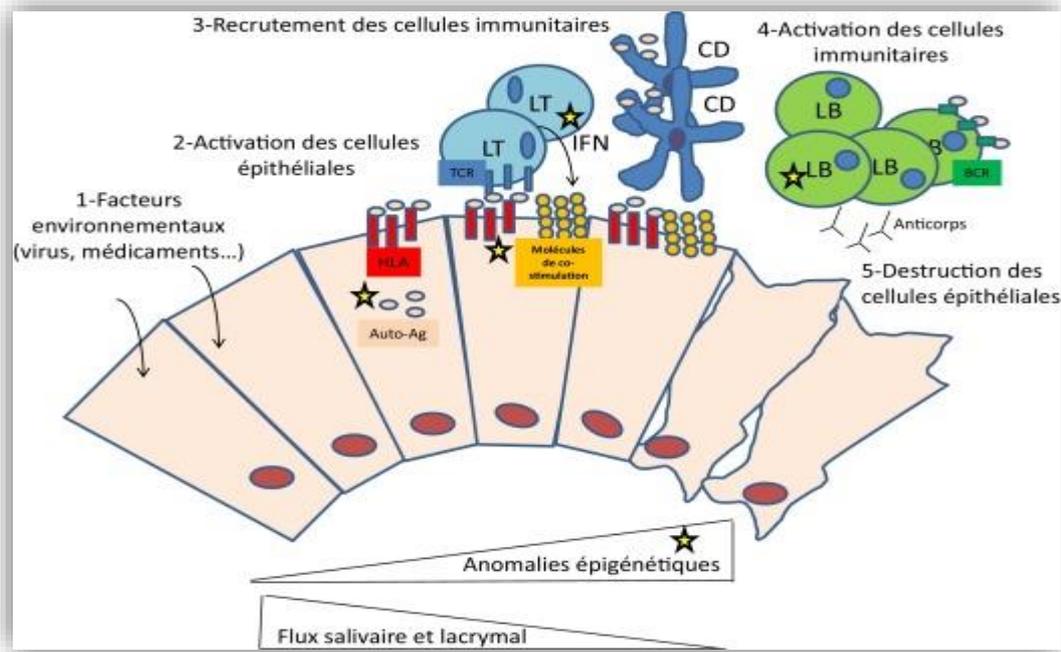


Figure 8 : physiopathologie de syndrome de gougerot-sjögren.[51]

I.6.5. Diagnostic :

Le diagnostic repose actuellement sur une combinaison de critères cliniques, sérologiques, histologiques et fonctionnels, ces derniers mesurant la détérioration de la qualité de vie des patients.[52]

1-Examen clinique :

- Exploration de la fonction lacrymale par test de schirmer ou test au rose Bengale ou l'ocular stainong score
- Exploration de la fonction salivaire par la scintigraphie.[53]

2-Examen histologique :

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

3- Examen biologique :

- a) Anomalies de NFS (Une leucopénie ou une lymphopénie sont fréquentes).
- b) La vitesse de sédimentation est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, portant surtout sur les IgG (60 % des cas).[54]

4-Examen immunologique :

Les anticorps antinucléaires (ANA), le facteur rhumatoïde (FR) et les auto-anticorps ANTI-SSA et ANTI-SSB sont des résultats sérologiques typiques du SGS. Les ANA sont présents dans le sérum de jusqu'à 85 % des patients, et le FR est également généralement positif dans le SGS.

Il faut noter qu'une mise en évidence isolée d'anti-SSA et/ou ANTI-SSB n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de SGS, ces auto-anticorps pouvant être retrouvés dans d'autres connectivités et même chez des sujets sains.[55]

Selon les Critères de classification ACR-EULAR 2016 Maladie de SGS **si le score total ≥ 4**

Tableau 4 : Critères de classification ACR-EULAR du SGS 2016. [56]

Items	Poids
Biopsie des glandes salivaires Accessoires (BGSA) avec sialadénite lymphocytaire et focus score ≥ 1	3
Présence d'anti-SSA/Ro	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (ou score de Van Bijsterveld ≥ 4) à au moins 1 œil	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min à au moins 1 œil	1
Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ ml/min	1

I.6.6. Pronostic :

Le syndrome de Sjögren est chronique. La santé et l'espérance de vie ne sont généralement pas affectées chez les patients dont les seuls symptômes sont la sécheresse oculaire et buccale. Cependant, le pronostic est moins favorable en cas d'atteinte systémique. En cas de maladie grave, la mort peut parfois résulter d'une infection pulmonaire et, rarement, d'une insuffisance rénale ou d'un lymphome. Les troubles auto-immuns systémiques associés peuvent dicter le pronostic.[57]

I.7. Syndrome des anti phospholipide

I.7.1. Définition :

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une maladie systémique auto-immune caractérisée par une thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux et/ou une perte de grossesse précoce récurrente secondaires ou associés à la présence d'anticorps anti phospholipides (anti-APL) et ou leurs cofacteurs (l'anticoagulant lupique, anti cardiolipine, ou anti- β 2Glycoprotein I).[58]

On distingue le SAPL primaire (SAPL isolé chez un patient) et SAPL secondaire (présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient).[59]

I.7.2. Facteurs favorisants :

Certains facteurs peuvent accélérer le développement du SAPL, tels que :

- **Prédisposition génétique** : Certaines mutations génétiques peuvent augmenter la sensibilité à la production d'anticorps d'anti-APL (HLA par exemple).
- **Maladie auto-immune sous-jacente** : Le SAPL peut être associé à d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé (LES) et la polyarthrite rhumatoïde. La présence de ces maladies auto-immunes sous-jacentes peut augmenter le risque de développer un SAPL.
- **Facteurs environnementaux** : Il s'agit d'infections virales ou bactériennes, de traumatismes physiques, exposition à des agents prothrombotiques tels que le tabac ou certains médicaments, de certains produits chimiques ou d'une exposition à des facteurs de stress.
- **Sexe et âge** : Le SAPL touche principalement les femmes, en particulier les femmes en âge de procréer. Cela suggère que des facteurs hormonaux et des différences biologiques entre les hommes et les femmes peuvent jouer un rôle dans la prédisposition à cette maladie.[60]

I.7.3. Manifestations cliniques :

- **Thromboses veineuses profondes (TVP) (60 à 70% des patients) :**

Elles touchent le plus souvent les membres inférieurs, les membres supérieurs, les veines rénales et les veines rétiniennes..., comme toute TVP, elles peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire (EP).

- **Thromboses artérielles (35 à 45% des patients) :**

Elles siègent le plus souvent au niveau cérébral, entraînant la survenue d'accidents ischémiques transitoires ou constitués.

- **Manifestations obstétricales :**

Le SAPL peut être responsable d'une insuffisance vasculo-placentaire à l'origine de fausses-couches à répétition, de mort fœtale in utero, de retard de croissance intra-utérin.

- **Autres manifestations :**

Rénales (une néphropathie anti phospholipidique), Endocriniennes (insuffisance surrénale), Cardiaques (Endocardite de Libman-Sacks rare, il s'agit d'une endocardite aseptique), Thrombopénie, Anémie hémolytique, Micro angiopathie-thrombotique et des migraines. [61]



Figure 9 : syndrome des anti phospholipides.[62]

I.7.4. Physiopathologie :

Le SAPL est une maladie auto-immune caractérisée par des thromboses récurrentes et des complications de la grossesse. Les auto-anticorps interagissent avec les protéines plasmatiques de liaison aux phospholipides ; la plus importante est la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI).

Les protéines plasmatiques (β 2GPI) se lient à la phosphatidylsérine (un phospholipide situé sur la surface interne de la membrane cellulaire) Il en résulte un déplacement de la phosphatidylsérine sur la surface externe, induisant l'activation cellulaire, la clairance des cellules apoptotiques et/ou la coagulation.

→**Pathogenèse de la thrombose** : L'une des caractéristiques de SAPL est la thrombose, et les composants impliqués dans son induction sont les cellules endothéliales, les plaquettes, les monocytes et le système du complément.

→**Les cellules endothéliales** : qui sont activées à la suite de l'activité des anticorps anti- β 2GPI qui provoque l'expression de molécules d'adhésion, notamment la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 et la sélectine E sur leurs surfaces cellulaires, entraînant une condition procoagulante.

→ **Les monocytes** : qui régulent la synthèse du facteur tissulaire, activant ainsi la voie de coagulation extrinsèque.

→**Les plaquettes** : elles sont également activées par les anti- β 2GPI, entraînant une augmentation de l'expression de la glycoprotéine IIb-IIIa, de la production de thromboxane A2 et de la sécrétion de facteur plaquettaire 4. Ceux-ci induisent alors une condition procoagulante.

→**Les anticorps APL** : qui activent la cascade du complément qui stimule la production de C3a, C5a et du complexe d'attaque membranaire (MAC).

Chez les individus sains, l'Annexine A5 se lie à la phosphatidylsérine, formant un tampon qui limite la formation de complexes pro-coagulants. Chez les patients atteints de SAPL, les auto-anticorps anti- β 2GPI en complexe avec la β 2GPI perturbent ce tampon anticoagulant, découvrant le pro-coagulant phosphatidylsérine, entraînant ainsi une thrombose.[63]

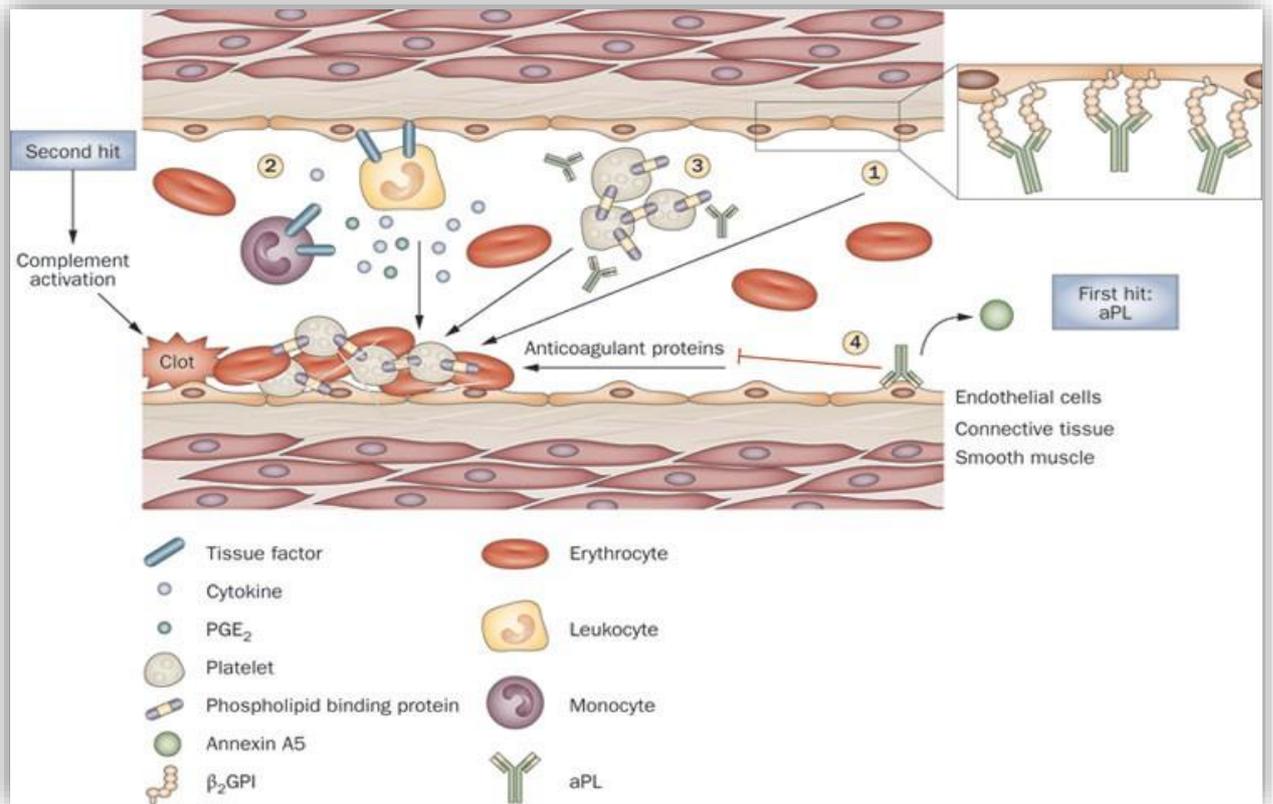


Figure 10 : physiopathologie de SAPL. [64]

I.7.5. Diagnostic :

Il repose sur les critères diagnostiques revisités en 2006 (critères de classification dits « de Sydney » 2006).

Tableau 5: critères de classification dits « de Sydney » 2006.[65]

Critères cliniques	Critères biologiques
<p>Thromboses :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse, ou des petits vaisseaux, quelle que soit la localisation. 	<ul style="list-style-type: none"> Lupus anticoagulant : Présent à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle selon les recommandations de l'ISTH. Ac anti - cardiolipines (IgG ou IgM) : Présent à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 U GPL ou MPL ou > 99ème percentile), mesuré par la technique ELISA standardisée. Anti - B2GPI (IgG ou IgM) : Présent (> 99ème percentile) à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.
<p>Grossesses compliquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> Une ou plusieurs morts fœtales > 10SA (morphologie normale). Un ou plusieurs accouchements prématurés d'un N né normal < 34 SA causés par : Une éclampsie sévère ou prééclampsie ; Une insuffisance placentaire. 3 AVRT spontanés consécutifs < 10 SA. 	

I.7.6. Pronostic :

La gravité du SAPL dépend de l'organe où s'est formée la thrombose. Certaines embolies pulmonaires peuvent être sévères, de même que certaines thromboses artérielles peuvent entraîner des AVC (accident vasculaire cérébral) qui peuvent laisser des séquelles. Enfin, les événements obstétricaux (fausses-couches, perte d'un fœtus, prématurité...) sont difficiles à vivre. Il existe une forme particulière et heureusement rare du SAPL qu'on appelle le « SAPL catastrophique » : durant quelques heures ou quelques jours, des caillots se forment dans de nombreux petits vaisseaux de l'organisme entraînant un dysfonctionnement de nombreux organes, conduisant souvent le patient en réanimation et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.[66]

I.8. Les Myosites

I.8.1 Définition :

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (ou myosites) font parties des myopathies acquises (non héréditaires), affectant le muscle strié squelettique (atteintes musculaires et extra-musculaires). C'est un groupe de MAI systémiques, non spécifiques d'organes, rares, hétérogènes, liées à un dérèglement du système immunitaire.

La classification actuelle des myosites comporte 3 entités :

- Polymyosite (PM).
- Dermatomyosite (DM).
- Myosite à inclusions.[67]

I.8.2. Facteurs favorisants :

L'origine des myopathies inflammatoires est mal connue. Comme dans les autres MAI, la survenue d'une myosite est la résultante de l'association de plusieurs facteurs :

I.8.2.1. Des facteurs environnementaux :

La présence de certains produits toxiques comme les huiles frelatées, certaines drogues, ont été associés au déclenchement des myopathies inflammatoires.

On a noté une périodicité de survenue de la symptomatologie chez certains patients atteints de dermatomyosite, en rapport avec le contexte saisonnier, avec une recrudescence au printemps et à l'automne, non expliqués à ce jour.

Les infections avec les microbes, le rayonnement ultraviolet (UV) ont pu être mis en cause.

Certaines myopathies inflammatoires peuvent être associées à des cancers, comme dans le cas de dermatomyosites et à un moindre degré myopathies nécrosantes.[68]

I.8.2.2. Des facteurs médicamenteux :

Certains médicaments peuvent provoquer des faiblesses musculaires et/ou des douleurs d'intensité et de localisation variable comme par exemple les statines(hypocholestérolémiant).[69]

I.8.3. Manifestations cliniques :

Les signes cliniques les plus rencontrés au cours des myopathies inflammatoires sont :

- ✚ La Faiblesse musculaire est Le symptôme principal de la myosite.
- ✚ Les éruptions cutanées.
- ✚ Les arthralgies.
- ✚ L'Atteinte pulmonaire (La myosite peut affaiblir les muscles nécessaires à la respiration).
- ✚ L'Atteinte cardiaque (Dans de rares cas, la myosite peut provoquer l'inflammation du muscle cardiaque ce qu'on appelle myocardite).[70]



Figure 11 : des éruptions cutanées dans la dermatomyosite.[72]

I.8.4. Physiopathologie :

Les myosites inflammatoires sont caractérisées par l'installation progressive d'un déficit musculaire, avec apparition au niveau des muscles atteints d'un infiltrat inflammatoire riche en cellules mononuclées à l'analyse histologique, cette analyse permet cependant de les distinguer, ce qui est pour partie le reflet de leurs différentes physiopathologies :

- Le mécanisme responsable de la DM serait une micro angiopathie médiée par le complément, dont l'infiltrat inflammatoire serait alors secondaire aux phénomènes ischémiques, associée à une atteinte primitive périvasculaire de mécanisme humoral (lymphocytes B).
- Tandis qu'au cours des PM, les fibres musculaires subirait l'action cytotoxique de lymphocytes T CD8+ auto réactifs, associée à une atteinte primitive endomysiale de mécanisme cellulaire cytotoxique (lymphocytes T-CD8)

Les facteurs déclenchant de ces deux myosites ne sont pas connus. La MI pourrait être une maladie dégénérative, comprenant l'accumulation de diverses protéines, avec une composante inflammatoire du type de celle de la PM, peut-être secondaire à cette accumulation.[73]

I.8.5. Diagnostic :

Le diagnostic des myosites inflammatoires repose sur un faisceau d'arguments :

I.8.5.1. Clinique : (cité dans le titre 8.3-Manifestations cliniques)

I.8.5.2. Para clinique :

1) Le bilan biologique :

A. Les paramètres biochimiques : Les enzymes musculaires pas spécifiques mais utiles pour mettre en évidence une souffrance musculaire objective : L'aldolase, La Créatine Kinase, Les Transaminases, La Lactate Déshydrogénase.[74]

B. Les paramètres immunologiques :

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

2) L'électromyogramme : C'est l'enregistrement des courants électriques accompagnant l'activité musculaire et qui permet d'étudier le système nerveux périphérique et les muscles.[75]

3) La biopsie musculaire : Elle permet de différencier une myopathie inflammatoire d'une myopathie non inflammatoire et peut permettre également de sous - catégoriser l'atteinte musculaire.[76]

4) Critères de diagnostic : Critères révisés de classification des myopathies inflammatoires idiopathiques proposés par Troyanov et Targoff (2005)

Tableau 6 : les critères de classification des myosites [76]

1- Faiblesse musculaire proximale symétrique
2- Elévation des enzymes musculaires sériques : CK , Aldolases , AST , ALT ou LDH
3- Modifications myopathiques spécifiques à l'électromyographie
4- Infiltrat inflammatoire à la biopsie musculaire avec atrophie péri fasciculaire ou phénomène de dégénérescence / régénérescence
5- Présence d'auto - anticorps spécifiques des myosites : anti - synthétases (anti - JO1 , anti - PL7) , anti - Mi2 ou anti - SRP
6- Rash typique de dermatomyosites
<ul style="list-style-type: none">• Myopathie inflammatoire Probables : 3 des 6 critères• Myopathie inflammatoire certaine : 4 des 6 critères

I.8.6. Pronostic :

De longues rémissions (même une guérison apparente) surviennent dans une proportion allant jusqu'à 50% des patients traités, dans les 5 ans, en général chez l'enfant. Cependant, une rechute peut avoir lieu à tout moment. Le taux de survie globale à 5 ans est de 75% et est plus élevé chez l'enfant.

Chez l'adulte, la mort survient par faiblesse musculaire sévère et progressive, dysphagie, dénutrition, pneumopathies par inhalation ou défaillance respiratoire par infection surajoutée.[77]

I.9. La Polyarthrite rhumatoïde

I.9.1. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune (MAI) la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Selon les critères de classification de ACR/EULAR publiés en 2010, il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.[78] C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important, notamment dans les formes avancées destructives. La PR est une maladie systémique qui prédomine dans les articulations. Les poumons, le cœur et le système nerveux peuvent être atteints.[79]

I.9.2. Facteurs favorisants :

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux :

I.9.2.1. Les facteurs génétiques :

Jouent un rôle indiscutable dans le risque de développer une PR, mais aussi dans sa sévérité et dans le risque de progression structurale.[80]

I.9.2.2. Les facteurs environnementaux :

De nombreuses études épidémiologiques ont souligné le rôle du tabac comme principal facteur de risque environnemental dans la PR.[81] Une relation entre le microbiome et la PR a également été suspectée dans plusieurs études pré - cliniques, Ces données suggèrent que les bactéries jouent un rôle d'adjuvant qui soutient les phénomènes dysimmunitaires, soit directement (paroi des bactéries ou lipopolysaccharides) ou indirectement en modifiant l'environnement muqueux immuno-régulateur.[82]

I.9.3. Manifestations cliniques :

Le début de la polyarthrite rhumatoïde est en général insidieux, commençant souvent par des symptômes généraux et articulaires. Les symptômes généraux comprennent une fatigue et une sensation de malaise généralisée, une anorexie, une asthénie généralisée et parfois une fébricule. Les symptômes articulaires comprennent des douleurs, un gonflement et une raideur matinale dure > 60 min, avec érythème, chaleur locale, tuméfaction et limitation du mouvement. Parfois, la maladie commence brusquement, simulant un syndrome viral aigu.[83] L'apparition de déformations handicapantes favorisé par l'inflammation qui fragilise le cartilage, l'os et les tendons.[84]



Figure 12 : image représentative des déformations du pied d'une patiente.

Des déformations fixées, en particulier des rétractions en flexion, peuvent apparaître rapidement ; une déviation cubitale des doigts avec un glissement latéral des tendons extenseurs hors des articulations métacarpo-phalangiennes est typique, comme le sont les déformations en col de cygne et les déformations en boutonnière.

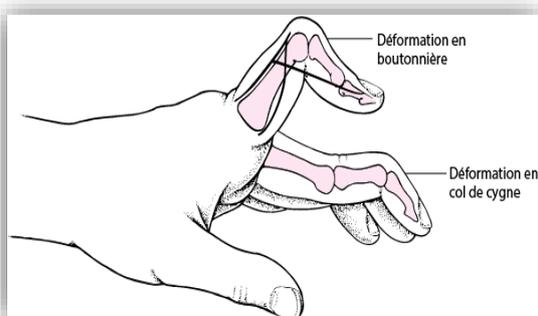


Figure 13 : Déformation en boutonnière dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde.[85]

En plus des atteintes articulaires on a des atteintes **extra – articulaires** :

- Une altération de l'état général (Une sensation de fatigue, fièvre, perte d'appétit, voire un amaigrissement).
- Des nodules sous - cutanés : Il s'agit de la manifestation extra - articulaire la plus fréquemment rencontrée (C'est des boules dures et indolores localisées sous la peau)
- Le syndrome de Gougerot - Sjögren
- Le syndrome de Reynaud
- La vascularité rhumatoïde (Ces vascularités correspondent à une inflammation des parois des vaisseaux sanguins).
- Des adénopathies, Une atteinte rénale, broncho - pulmonaires, oculaires, hématologiques, Etde la thyroïde. [85]

I.9.4. Physiopathologie :

La PR est une maladie dégénérative inflammatoire chronique systémique, est une atteinte souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes.[86]

I.9.4.1. La phase préclinique : (Rupture de la tolérance)

La présence de peptides citrullinés dans les poumons ou d'autres muqueuses pourrait être la première étape sur une route menant jusqu'au rhumatisme inflammatoire. Seuls les patients génétiquement prédisposés développeraient alors des ACPAs à un taux significatif, d'ailleurs détectés des années avant les 1ers symptômes cliniques. Au cours du temps, le taux sérique de ces ACPAS augmente progressivement jusqu'à un pic correspondant au début des manifestations cliniques. Ils peuvent en revanche exacerber la maladie si elle est déjà développée. Probablement parce que la présence de l'antigène citrulline permet la constitution de complexes immuns et l'activation du complément.[87]

I.9.4.2. La phase symptomatique : (La synovite clinique)

Même si la genèse du désordre immunitaire est à distance des articulations, mais une fois que la pathologie s'est installée dans une articulation, les auto - anticorps sont capables de se fixer aux antigènes, d'activer le complément et de relarguer des facteurs chimiotactiques. La manifestation clinique est le reflet d'une agression de l'articulation par les différents clones (lymphocytes T et B, auto anticorps polyclonaux, mais aussi d'autres cellules du système immunitaire). La nature de cet événement n'est pas parfaitement connue mais pourrait être la combinaison de conditions vasculaire, neuro régulatrice, micro traumatique, ou infectieuses.[88]

Le recrutement et la présence de complexes immuns participent probablement à l'expression clinique.[89]

Ces complexes initient une cascade d'événements aboutissant à l'activation des cellules résidentes de l'articulation ainsi que des cellules stromales, et au recrutement de cellules de l'immunité innée et adaptative. Tout ceci alimente la production de nouvelles cytokines et chémokines qui crée une boucle d'auto - amplification, et perpétue l'inflammation chronique. On peut aisément comprendre qu'il sera alors de plus en plus difficile de contrôler l'inflammation chronique.[90]

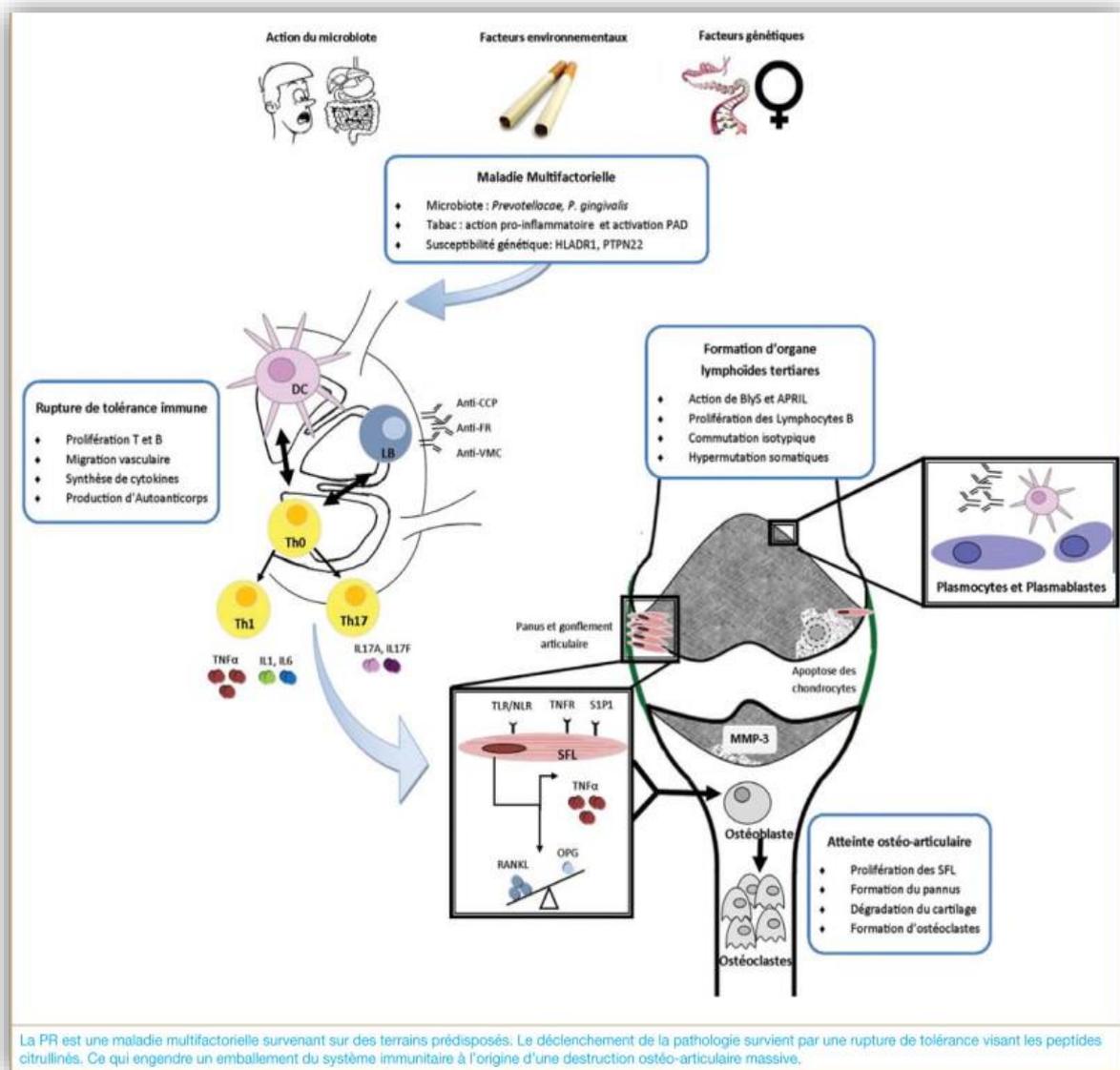


Figure 14 : Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.[91]

I.9.5. Diagnostic :

I.9.5.1. Critères de classification :

Tableau 7 : critères de classification proposés par l'ACR/EULAR 2010 au cours de la PR.[92]

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

I.9.5.2. Examen radiologique :

Comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions.

I.9.5.3. Examens biologiques : NFS à la recherche d'une anémie.

I.9.5.4. Examens Immunologiques :

- Dosage de CRP sérique et des AAN.
- L'électrophorèse des protéines sériques : une augmentation des alpha2 - globulines en lien avec l'augmentation des protéines de l'inflammation.[93]

I.9.6. Pronostic :

La polyarthrite rhumatoïde diminue l'espérance de vie de 3 à 7 ans, avec une atteinte cardiaque, une infection et des hémorragies gastro-intestinales comme causes essentielles de la surmortalité ; le traitement médicamenteux, le cancer ainsi que la maladie sous-jacente peuvent également en être responsables. L'activité de la maladie doit être contrôlée pour réduire le risque de maladie cardiovasculaire chez tous les patients qui ont une polyarthrite rhumatoïde.[94]

I.10. Les Connectivités mixtes

I.10.1 Définition :

La connectivité mixte (syndrome de Sharp) est une maladie auto-immune dont on considère que les symptômes recoupent ceux de diverses formes inflammatoires de maladies auto-immunes du tissu conjonctif : lupus érythémateux disséminé (lupus), sclérodermie, syndrome de Sjögren et myosite inflammatoire (dermatomyosite et Polymyosite). La connectivité mixte peut également apparaître avec le syndrome de Sjögren. Les personnes atteintes de connectivité mixte présentent des symptômes de quelques-unes de ces maladies. Dans de nombreux cas, les symptômes caractéristiques de l'une de ces maladies, en particulier la sclérodermie ou le lupus, finissent par l'emporter sur les autres.[95]

I.10.2. Facteurs favorisants :

Les causes de la connectivité mixte sont inconnues. Il pourrait exister une prédisposition génétique, et l'on sait que les maladies auto-immunes comme la connectivité mixte peuvent survenir chez plusieurs membres d'une famille élargie.[96]

I.10.3. Physiopathologie : (association ou interaction de plus de deux connectivités)

I.10.3.1. Clinique :

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

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

- **Atteinte pulmonaire :** Cette atteinte ne peut entraîner aucun symptôme mais elle peut parfois gêner la respiration, provoquer des dyspnées, une toux sèche ou une douleur thoracique.
- **Atteinte cardiaque :** (la plus fréquente) Une péricardite peut survenir. Dans de rares cas, on peut également trouver une myocardite ou une arythmie.
- **Atteinte rénale :** Dans de rares cas, il peut y avoir une inflammation rénale qui n'entraîne le plus souvent aucun symptôme ou une insuffisance rénale.[97]

I.10.4. Diagnostic :

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

Tableau 8 : Diagnostic de la connectivité mixte.[98]

Capillaroscopie	Elle consiste à observer les petits vaisseaux sanguins (capillaires) de la peau à travers l'ongle. Les méga - capillaires sont visibles dans différentes maladies (connectivite mixte, syndrome de Sharp, sclérodermie, dermatomyosite) mais pas dans le lupus.
Examen biologique	La vitesse de sédimentation (augmentation)
Examen immunologique	Les AAN qui sont positifs à des taux élevés (> 1/1280). Les anti - RNP (dirigés contre ribonucléoprotéine) qui sont très évocateurs de la connectivité mixte surtout lorsqu'ils sont isolés.

I.10.5. Diagnostic différentiel :

Tableau 9 : diagnostic différentiel au cours de la connectivité mixte.[99]

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

I.10.6. Pronostic :

La survie globale à 10 ans est d'environ 80% mais le pronostic dépend largement des manifestations prédominantes. Les patients qui présentent des caractéristiques de sclérodermie et de Polymyosite ont un plus mauvais pronostic. Les patients ont des risques d'athérosclérose accrues. Les causes de décès sont l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, la perforation colique, les infections disséminées et les hémorragies cérébrales. Certains patients connaissent des rémissions pendant de nombreuses années sans traitement.[100]

I.11. Les auto-anticorps dans les connectivités :

Le dosage de ces anticorps est une aide au diagnostic, car il permet soit de confirmer une maladie auto-immune lorsque la clinique est suggestive (tests très spécifiques), soit d'exclure un diagnostic (en présence de tests de détection d'autoanticorps très sensibles mais peu spécifiques).[101]

Tableau 10 : les principaux auto-anticorps dans les connectivités.[101]

Auto-anticorps		La cible	La maladie	
Les auto-anticorps antinucléaires	Insolubles	Anti-DNA natif	L'ADN simple brin	Très spécifiques du Lupus
		Anti-histones	L'ADN	Lupus induit par médicament
		Anti-nucléosomes	L'ADN	Très spécifiques du LES
		Anti-Mi2	Complexe macromoléculaire	<ul style="list-style-type: none"> • DM • PM
	Solubles	Anti-Sm	Les small nuclear ribonuclear	Très spécifiques du LES
		Anti-Ro/SSA	Les protéines d'un complexe antigénique hétérogène	<ul style="list-style-type: none"> • SGS • LES
		Anti-La/SSB	Les protéines d'un complexe antigénique hétérogène	<ul style="list-style-type: none"> • SGS • LES
		Anti-RNP	Les protéines associées à l'ARN (U1-RNP)	<ul style="list-style-type: none"> • La connectivité mixte • LES
		Anti-Scl 70	Topo-isomérase 1	Très spécifique de Sclérodémie diffuse
	Les auto-anticorps anti-enzymes cytoplasmiques	Anti-JO1	Enzymes cytoplasmiques	Pm
Anti-SRP		Une ribo-nucléoprotéine cytoplasmique aux ribosome	PM	
Anti-ribosomes		Les protéine P0, P1 ,P2 ribosomales	Lupus neuropsychiatriques	
Les anticorps anti phospholipides	Anti-cardiolipines	Les phospholipides membranaires des cellules endothéliales, plaquettes ou la cascade de coagulation.	<ul style="list-style-type: none"> • SAPL • LES 	
	Anti-B2GP1	Cofacteur B2GP1	<ul style="list-style-type: none"> • SAPL • LES 	
Les anticorps anti-IgG	Facteurs rhumatoïdes	Contre le fragment FC (la partie constante) d'IgG	PR	

I.12. Traitement des connectivites :

Les connectivites regroupent un ensemble de maladies auto-immunes systémiques très hétérogène. Le traitement de ces maladies dépend du type de manifestations et de leur sévérité, mais aussi de la maladie elle-même. Le traitement a plusieurs objectifs : Traiter les poussées, Prévenir les rechutes, Préserver la qualité de vie. [102]

Le pronostic fonctionnel des connectivites est amélioré au cours des dernières décennies grâce à des interventions pharmacologiques. Le choix des médicaments utilisés dépend de la localisation des atteintes d'organes et de leur gravité. Il repose sur divers médicaments, parfois associés.

- a) **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques :** Ils sont utilisés, sur une courte durée, pour soulager les douleurs articulaires. Chaque patient a une sensibilité particulière aux AINS, Il faut parfois changer pour trouver celui qui est le plus efficace et le mieux toléré. Les AINS se prennent le plus souvent au cours des repas. L'horaire des prises est important pour obtenir une efficacité maximale au moment où les douleurs sont les plus importantes. (Exemple : prendre un AINS au coucher pour éviter d'être réveillé en fin de nuit par les douleurs). Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont digestifs (maux d'estomac, troubles de la digestion, acidités, nausées, etc.), cutanés (démangeaisons, urticaire, etc.) ou, chez les personnes fragilisées, vasculaires (œdème, thrombose, etc.) ou rénaux (insuffisance rénale aiguë). Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables des AINS.
- b) **Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) :** sont les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter certaines formes de connectivites sauf pour la sclérodémie doivent être proscrits, car ils pourraient favoriser la survenue d'une crise rénale sclérodermique chez l'adulte. Ils sont prescrits à une dose élevée, par voie intraveineuse ou en comprimés, progressivement diminuée jusqu'à une dose minimale, voire jusqu'à l'arrêt en cas de rémission. Par ailleurs, la prise prolongée de corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires : prise de poids, hypertension artérielle, cataracte, augmentation du risque d'infection, notamment urinaire (cystite) ou dentaire (abcès dentaire), retard de croissance chez l'enfant, troubles digestifs, osseux (ostéoporose) qui nécessite un suivi de la densité, musculaires, insomnie, troubles de l'humeur. C'est pourquoi La prescription, ainsi que les recommandations hygiéno-diététiques associées (un régime hyposodé, hypo sucré, vaccinations contre les infections courantes telles que la pneumonie, la grippe, le COVID-19), doivent être rigoureusement suivies.

- c) Les corticoïdes peuvent être aussi utilisés localement en crèmes sur certaines lésions cutanées ou en infiltrations intra-auriculaires dans certaines atteintes articulaires.
- d) **Les antipaludéens de synthèse :** (hydroxychloroquine ou chloroquine) agissent sur le système immunitaire et présentent des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont efficaces notamment dans les atteintes de la peau et des articulations. Un bilan ophtalmologique avec fond d'œil est réalisé avant le début du traitement (une maladie de la rétine peut contre-indiquer le traitement). L'utilisation des antipaludéens de synthèse nécessite une surveillance régulière ophtalmologique pour rechercher d'éventuels effets secondaires (atteinte rétinienne avec baisse de l'acuité visuelle).
- e) **Les immunosuppresseurs :** (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil...) sont employés pour traiter les atteintes d'organes graves. L'effet secondaire le plus fréquent c'est les infections virales ou bactériennes qui expliquent le suivi médical étroit associé au traitement. Des effets secondaires sont également possibles : somnolence, troubles digestifs, aménorrhée (arrêt des règles), troubles de l'érection. La méthotrexate interagit avec certains antibiotiques (Bactrim®) risque de toxicité hématologique. Ils sont également contre-indiqués pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception en raison d'un risque d'avortement, de malformations et de retard de croissance.
- f) **Les biothérapies :** sont des anticorps monoclonaux (belimumab, rituximab...) agissent sur les cellules de l'immunité. De ce fait, ils peuvent réduire les défenses de l'organisme contre les infections donc un bilan préalable est effectué pour dépister une éventuelle infection (exemple : la tuberculose). Outre le risque infectieux, ces traitements biologiques peuvent être à l'origine de réactivation d'hépatite B, d'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque), de troubles neurologiques ou de réaction allergique grave (choc anaphylactique). Des anticorps anti-médicament peuvent également se développer. Ils sont donc indiqués dans les formes sévères.[103]

Tableau 11 : la prise en charge thérapeutique des connectivites. [104]

La connectivite	Traitement de crise	Traitement de fond	Traitement palliatif
<p>LES</p>	<p>Les AINS : Ils sont utilisés, sur une courte durée, pour soulager les douleurs articulaires dans les formes légères. Les antipaludéens de synthèse (Chloroquine) : sont efficaces notamment dans les atteintes de la peau et des articulations du lupus. Les AIS : à forte dose pour traiter certaines formes aigües de lupus érythémateux disséminé (atteintes rénales, neurologiques et cardiaques).</p>	<p>Les antipaludéens de synthèse : hydroxy chloroquine ou chloroquine constituent le traitement de fond dans pratiquement toutes les formes de lupus. Les corticoïdes : ils ne sont utilisés en traitement de fond à très faible dose qu'après avoir été prescrits à forte dose pour traiter une poussée du lupus. Les immunosuppresseurs : à faible dose qui contrôlent l'inflammation pour maintenir la rémission dans les formes graves. Les biothérapies : Utilisés dans le LES sont le belimumab (BENLYSTA®, AMM) et le rituximab (MABTHERA®, hors AMM). Ils sont réservés aux formes réfractaires aux traitements classiques.</p>	<p>-la Kinésithérapie -Une prise en charge psychologique, si nécessaire. -Le tabagisme, il interfère avec l'activité des médicaments antipaludéens et augmente l'activité du lupus Par ailleurs, Il est recommandé d'éviter au maximum. -La protection des rayons UV.</p>
<p>PR</p>	<p>Les AINS : efficace sur la douleur et l'inflammation. Les AIS : En cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indications aux AINS. Les corticoïdes à faibles doses (environ 0,1 mg/kg) ou directement dans l'articulation, il s'agit des infiltrations.</p>	<p>Le méthotrexate : Utilisé à faibles doses hebdomadaires d'environ 0.3 mg/kg administrées en comprimés ou en piqûres (sous-cutanées). Le léflunomide : C'est un traitement chimique qui se prend en comprimé (20 mg ou 10 mg). La sulfasalazine : c'est un anti inflammatoire (doses sont les plus souvent introduites progressivement, en raison du risque rare d'allergie). L'hydroxychloroquine : C'est un immunosuppresseur, utile dans les formes débutantes de la maladie ou en association avec d'autres traitements de fond. La biothérapie : (anti-TNF, du Tocilizumab, de l'Abatacept et du Rituximab) sont utilisées en cas d'inefficacité des traitements de fonds chimiques classiques Ils</p>	<p>La rééducation fonctionnelle : sont objectifs est de soulager la douleur, de prévenir les déformations articulaires et de maintenir l'autonomie et la qualité de vie. La kinésithérapie : lutte contre l'enraidissement, les déformations articulaires et la fonte des muscles La physiothérapie : Lors de poussée inflammatoire. La chirurgie : fait partie intégrante du traitement de la polyarthrite (les formes actives et évoluées). Les objectifs de la chirurgie sont de rétablir la mobilité des articulations, de soulager</p>

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur les connectivités

		doivent être associés au méthotrexate ou tout autre traitement chimique.	la douleur ou de stabiliser une articulation endommagée pour prévenir les ruptures de tendons.
SGS	<p>Les AINS : pour le Traitement des atteintes rhumatologiques parfois des AIS si les douleurs sont très inflammatoires.</p>	<p>L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) 200mg ou le Méthotrexate 2.5mg (Novatrex®, Metoject®) : en cas de douleurs articulaires.</p> <p>Les immunomodulateurs le cyclophosphamide (Endoxan®) 50mg, l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolate mofétil (Cellcept®) : en cas de poussées sévères d'une atteinte viscérale.</p> <p>La biothérapie : Le Rituximab (Mabthera®) prescrite, surtout en cas d'atteintes d'organes très inflammatoires ou dans les cas exceptionnels de lymphome, associé à une chimiothérapie.</p>	<p>Les traitements symptomatiques sont très importants :</p> <p>Les traitements locaux : comme les larmes artificielles, des substituts lacrymaux dont il existe de nombreuses spécialités (Artelac®, Aquarest®) et des gels lubrifiants en cas de sécheresse vaginale.</p> <p>Le chlorhydrate de pilocarpine : peut stimuler la production salivaire mais doit être évité en cas de bronchospasme et de glaucome à angle fermé.</p>
La sclérodémie	<p>Les vasodilatateurs : Amlor®, Tildiem® augmentent le calibre des vaisseaux sanguins. On les utilise en cas de phénomène de Raynaud.</p> <p>Les antifibrotiques (bosentan) : sont utilisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire.</p> <p>Les AINS, une corticothérapie à faible dose (≤10mg/j) : pour le traitement des symptômes articulaires (douleur, gonflement).</p>	<p>Les Immun modulateurs : comme le méthotrexate, le mycophénylate mofétil et le cyclophosphamide ont pour rôle de ralentir, la progression de la maladie Leur efficacité ne peut être observée qu'après au moins 6 voire 12 semaines de traitement.</p> <p>Les biomédicaments (le rituximab ou le tocilizumab) : ont une efficacité remarquable sur l'inflammation articulaire. Utilisés en cas d'inefficacité des traitements de fonds chimiques classiques.</p> <p>La thérapie cellulaire : telle que l'autogreffe de cellules souches périphériques apparait désormais comme une alternative thérapeutique.</p>	<p>Tous les traitements proposés sont symptomatiques ou visent à prévenir ou à ralentir l'évolution des atteintes.</p> <p>Les crèmes hydratantes : Dexeryl ou les crèmes de la ROCHE POSAY (Lipikar) ou AVENE (Hydrance) ou encore DUCRAY (Ictyane HD).</p> <p>Les inhibiteurs de la pompe à protons IPP : Pour le reflux gastro-œsophagien.</p> <p>La Kinésithérapie : pour réduire le handicap fonctionnel, la gêne tant au plan locomoteur que cutané, vasculaire ou respiratoire.</p> <p>L'Ergothérapie : Des orthèses de fonction ou de repos peuvent être proposées pour soulager les articulations.</p>

<p>DM et PM</p>	<p>Les AIS : sont prescrits initialement dans la majorité des cas à des doses souvent importantes pour traiter l'inflammation musculaire et pendant plusieurs semaines. Après le « traitement d'attaque », l'objectif est de baisser progressivement les doses de corticoïdes pour arriver à la dose la plus faible possible permettant de maintenir la rémission.</p>	<p>Les immunosuppresseurs : le méthotrexate par voie orale ou en SC, l'azathioprine, l'acide mycophénolique par voie orale, le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse utilisé surtout en cas d'atteinte notamment pulmonaire ou cardiaque. La biothérapie : rituximab est le plus souvent utilisée aux cours des myopathies inflammatoires difficiles à traiter.</p>	<p>La rééducation : L'exercice physique améliore la force musculaire et pourrait diminuer l'inflammation musculaire. Une protection contre le soleil car le risque de lésions cutanées induites par le soleil (photosensibilité) est possible. Un traitement par statines doit être poursuivi lorsque qu'il est indiqué car il prévient les risques cardiovasculaires.</p>
<p>SAPL</p>		<p>Les anticoagulants : les AVK (antivitamine K) ou l'héparine : traitements à vie pour lesquels l'observance est primordiale. -Un traitement à base de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs est associé au AVK si le lupus est actif. -Pour les patientes ayant un syndrome des antiphospholipides obstétrical Un traitement associant de l'aspirine (maximum 100 mg/jour) et une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive sera alors proposé durant la grossesse.</p>	
<p>CM</p>	<p>LES AINS / LES ANTIPALUDEENS (hydroxychloroquine, chloroquine) : généralement pour les formes bénignes.</p>	<p>LES AIS / LES IMMUNOSUPPRESSEURS : en cas d'atteinte sévère d'un organe. -le traitements médicamenteux initial est adapté selon les signes développés par le patient (lupus, myosite ou de sclérodémie). Les inhibiteurs calciques (nifédipine) les inhibiteurs de la phosphodiesterase (tadalafil) : pour Les patients qui ont un syndrome de Raynaud doivent être traités en fonction de leurs symptômes et selon la tolérance de leur pression artérielle.</p>	

Le traitement de ces connectivites vise généralement à supprimer la réponse immunitaire anormale et à réduire l'inflammation. Les médicaments immunosuppresseurs, tels que **les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs de fond**, sont couramment utilisés. En contrôlant la réponse immunitaire, il est possible de réduire la production d'anticorps antinucléaires. Cependant, il est important de noter que la diminution des anticorps antinucléaires ne signifie pas nécessairement une rémission complète de la maladie.

Le suivi médical régulier et l'évaluation par un professionnel de la santé sont essentiels pour évaluer l'évolution de la maladie, y compris les taux d'anticorps antinucléaires, afin d'adapter le traitement et la gestion de la maladie de manière appropriée.[105]

CHAPITRE II :

Matériels et méthodes

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et étiologique, sur une population de d'âge différents que nous avons mené au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida s'étalant du 10/12/2007 au 30/12/2021.

II.2. Patients et méthodes :

II.2.1. Populations étudiées :

Nous avons exploré 30300 patients atteints de maladie auto-immune orientés des différents services (Rhumatologie, Neurologie, Pédiatrie) s'étalant du 10/12/2007 au 30/12/2021.

II.2.2. Critères d'inclusion :

Les Patients présentant le diagnostic d'une connectivité confirmée selon les critères de ACR/EULAR.

II.2.3. Critères de non inclusion :

Il a été exclu de l'étude :

- Les dossiers avec des données insuffisantes.
- Les malades qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR et / ou ACR / EULAR
- Dossiers avec un bilan incomplet.

II.2.4. Recueil des données :

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

D'autres informations ont été récupérées de la Fiche de renseignements : (Annexe).

II.2.5. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur l'Excel :

- a) La première étape consiste en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- b) La deuxième étape : Une description puis analyse des variables continues et qualitatives.

- Les variables continues ont été décrites en termes de : Moyennes \pm écart - type lorsque la distribution suivait une loi normale et des médianes pour les variables de distribution asymétrique.
 - Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.
- c) La troisième étape : Une comparaison uni - variée et multivariée des variables qui déterminent le profil immunologique des patients atteints d'une connectivité. Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

II.2.6. Matériels et méthodes :

II.2.6.1. Matériels :

A. La centrifugeuse : produit un mouvement d'accélération et de rotation à très grande vitesse appelée la force centrifuge. Le procédé de centrifugation permet de séparer les composants d'un mélange en fonction de leur différence de densité.(Annexe 08)

B. Les pipettes : On utilise des micropipettes appelées pipettes Pasteur pour mesurer et transférer avec précision de petites quantités de liquide généralement en microlitres. Il existe une gamme de modèles selon le volume à pipeter et la précision du prélèvement à effectuer : (voir Annexe 08)

- ✓ P1000 permet de pipeter de 200 à 1000 ul de solution.
- ✓ P200 permet de pipeter de 20 à 200 ul.
- ✓ P20 permet de pipeter de 2 à 20 ul.
- ✓ P10 permet de pipeter de 0.5 à 10 ul.
- ✓ P2 permet de pipeter de 0,1 à 2 ul.

C. Les embouts : sont des embouts qui s'attaches à une micropipette pour prélever du liquide puis le transférer d'un endroit à un autre.

D. Les tubes de prélèvement :

-Tube sec récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différents auto anti corps (Pour ANA – DNA – APL)

E. Agitateur : pour assurer l'homogénéisation d'un milieu.

F. Eppendorf : assurance qualité, précision, fiabilité, expérience, innovation.

G. Réactifs : Réactifs de la technique IFI : Dépistage : NOVA Lite HEP - 2.



Figure 15 : NOVA Lite HEP-2ANA Kit

Réactifs de la technique ELISA : Dépistage : QUANTA Lite ANA ELISA. Identification : QUANTA Lite ENA 6 ELISA, QUANTA Lite Histone ELISA, QUANTA Lite ENA profile EIA, QUANTA Lite dsDNA SC ELISA, AESKU ELISA Nucleo-h.

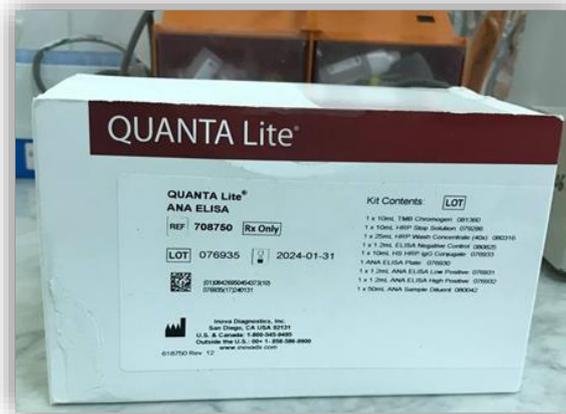


Figure 16 : QUANTA Lite kit

II.2.6.2. Méthodes :

II.2.6.2.1. Détection des anticorps anti nucléaires (ANA) :

➤ Par technique d'Immunofluorescence indirecte :

Principe : Elle consiste à visualiser un complexe antigène - anticorps sur des cellules Hep-2 à l'aide d'une immunoglobuline rendue fluorescente à l'aide d'un fluorochrome, colorant fluorescent comme l'isothiocyanate de fluorescéine, qui se fixe sur l'immunoglobuline sans en modifier les caractères immunologiques. On parlera d'immunofluorescence directe lorsque l'antigène incubé avec l'anticorps fluorescent, forme un complexe antigène - anticorps fluorescent. On parlera d'immunofluorescence indirecte lorsque l'anticorps fluorescent n'est pas spécifique de l'antigène mais d'une immunoglobuline anti - antigène.[106]

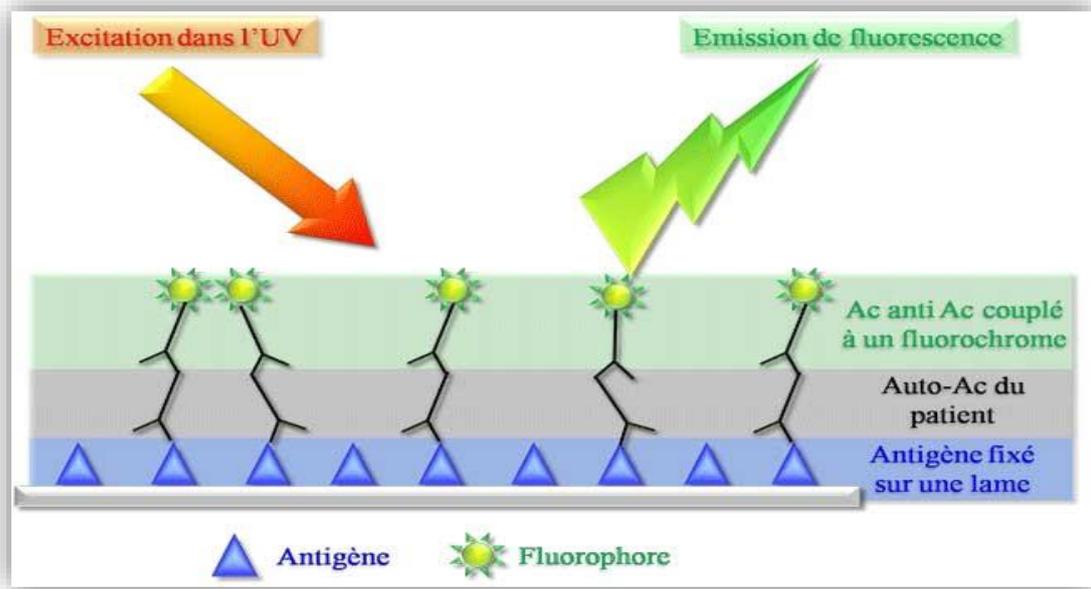


Figure 17 : principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.[106]

➤ **Cellules HEP – 2 (human epithelial cell line type 2) :**

Dérivées d'une lignée tumorale des cellules épithéliales humaines qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation de plus , ces cellules étant tumorales , elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses , utiles à l'interprétation et à l'identification d'anticorps particulier .

Protocole : (Voir Annexe 02).

Résultats et interprétations :

- ✚ **Réaction négative :** Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.
- ✚ **Réaction positive :** Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules HEP - 2 Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des auto - anticorps présents dans l'échantillon.

Les aspects suivants peuvent être observés :

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

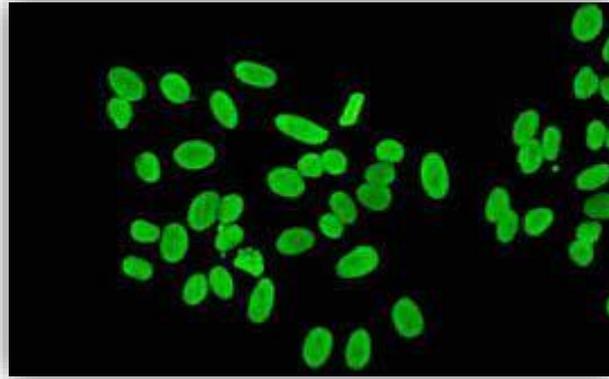


Figure 18 : Aspect homogène

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

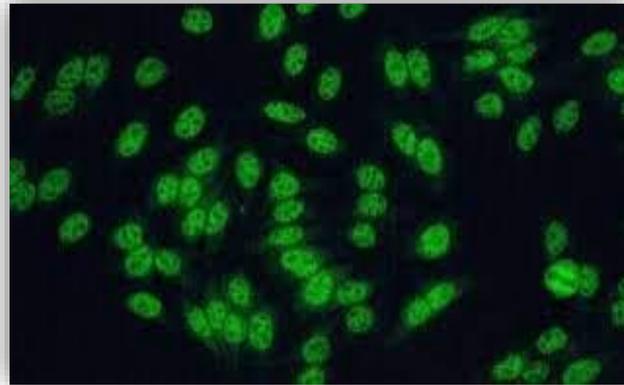


Figure 19 : Aspect moucheté

C. NUCLÉOLAIRE : 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'autoanticorps anti - mitochondries (AMA), anti - muscles lisses (ASMA) ou autres.

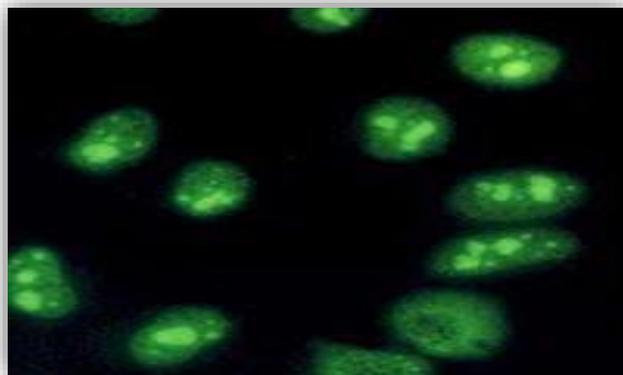


Figure 20 : Aspect nucléaire

D.CYTOPLASMIQUE : évoquant notamment des auto-anticorps dirigés contre l'actine, les mitochondries, les ribosomes, les aminoacyl-ARNt synthétases ou les SRP (particules de reconnaissance de signal).

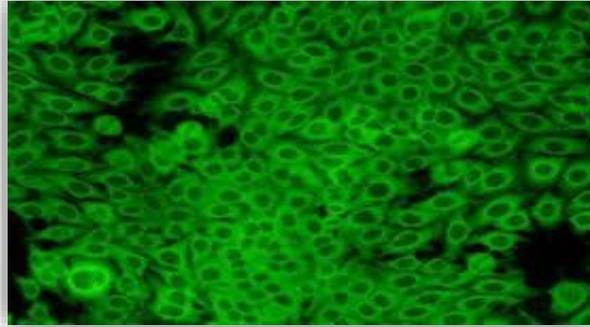


Figure 21 : Aspect cytoplasmique

➤ **Par la technique ELISA :**

Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immuno- enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient.

C'est une technique utilisant un ou deux anticorps. L'un de ceux - ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorigène.[107]

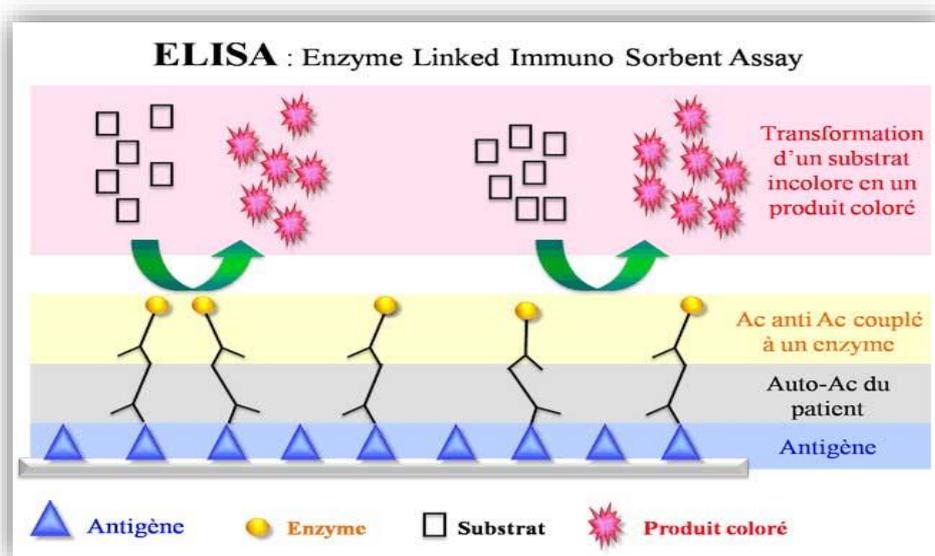


Figure 22 : principe de la technique de ELISA. [107]

Protocole : (voir Annexe 03).

Résultats et interprétations :

Valeur seuil de positivité était prise selon les recommandations du fabricant à 20 UI.

- Négatif < 20 UI
- Modérément positif 20-60 UI
- Fortement positif > 60 UI

II.2.6.2.2. Détection des anticorps anti-ADN natif :

➤ **Par la technique ELISA**

Principe : même principe que le facteur anti-nucléaire.

II.2.6.2.3. Détection du facteur rhumatoïde FR :

➤ **Par le test au latex :**

Principe : Test d'agglutination passive dans lequel l'antigène est absorbé sur les particules de Latex qui ensuite s'agrègent en présence de l'anticorps spécifique de l'antigène absorbé. Dans les cas de PR le FR peut être > 08 UI / ml.

Protocole : (Annexe 04).

➤ **Par le test Waaler rose :**

Principe : C'est une technique d'hémagglutination passive utilisant des hématies de mouton recouvertes d'IGG de lapin anti - hématies de mouton. Elle nécessite la réalisation d'un témoin avec des hématies non sensibilisées pour éviter les faux positifs dus aux hétéro anticorps. Le titre obtenu par dilution sur lame ou mieux en microplaque est transformée en UI / ml grâce à un étalon OMS.[108]

Dans les cas de PR le FR est souvent > 08 UI / ml.

Protocole : (Annexe 05).

➤ **Par le laser néphélométrie :**

Principe : Elle est utilisée pour mesurer les concentrations de protéines sériques par immunoprécipitation : le sérum dilué est mis en présence d'un antisérum spécifique et le complexe antigène - anticorps anti - protéine précipite sous forme de fines particules permettant une analyse néphélométrique. Cette technique consiste à mesurer l'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon pour le relier à une concentration.[109]

Protocol : technique automatisable.

II.2.6.2.4. Détection et mesure des anticorps anti-CCP3 :

➤ **Par la technique ELISA :**

Principe : même principe que le facteur anti-nucléaire.

II.2.6.2.5. Détection et mesure des anticorps anti-phospholipides :

➤ La recherche des anticorps ACL et anti β 2GPI

Principe : Le principe de test ELISA : Le test Quanta Lite ELISA est un test qui permet la détection des anticorps dirigés contre la cardiolipine ou la β 2GPI dans le sérum humain.

Protocol : (voir Annexe07)

CHAPITRE III :
Résultats et discussion

III.1. Résultats :

Le nombre de patients suspicion atteinte de maladie auto-immune est de 30300 retrouvés dans les archives de l'unité d'immunologie hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA. Dont 2854 ont été exclus en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi les 27446 dossiers retenus. Les patients ont bénéficié d'une recherche d'autoanticorps, se répartissent en 21282 femmes et 6164 hommes.

III.1.1. Répartition selon les maladies Auto-immunes suspectées :

Parmi les 27446 patients qui en bénéficié d'une recherche d'autoanticorps on a : 322 patients suspicion d'une thyroïdite, 396 patients suspecté vascularite,379 suspecté de cirrhose biliaire,3167 patients cœliaques,22687 avec suspicion d'une connectivité et 322 patients qui sont venus pour un control.

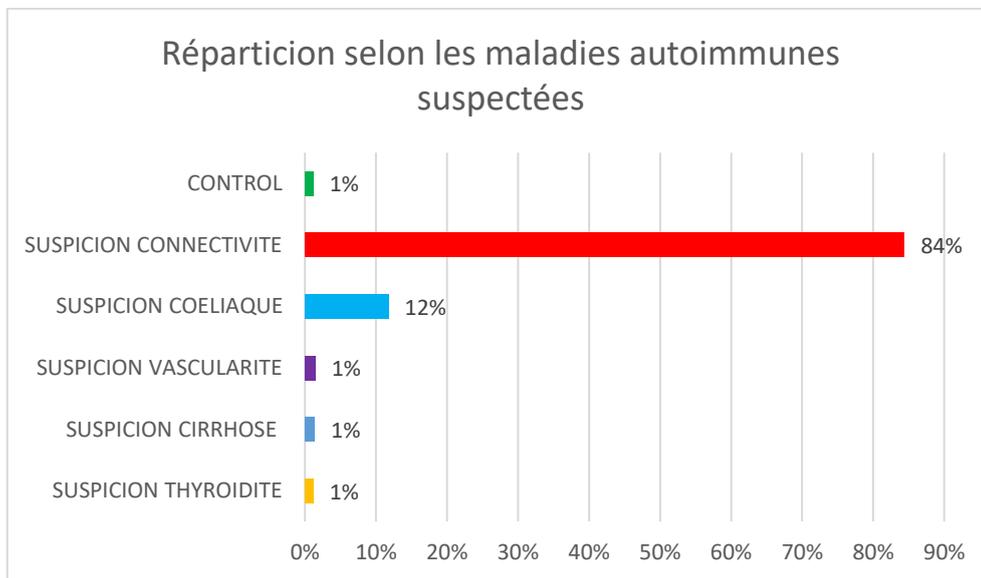


Figure 20 : Répartition selon les maladies auto-immunes suspectées

Tableau 12 : Répartition selon les maladies auto-immunes suspectées

La maladie auto-immune suspecté	Le nombre de patient	Le pourcentage %
Connectivite	22687	84%
Vascularite	396	1%
Cœliaque	3167	12%
Cirrhose	379	1%
Thyroïdite	322	1%
Control	321	1%

III.1.2. Répartition des connectivites confirmées avec AAN positive selon le sexe :

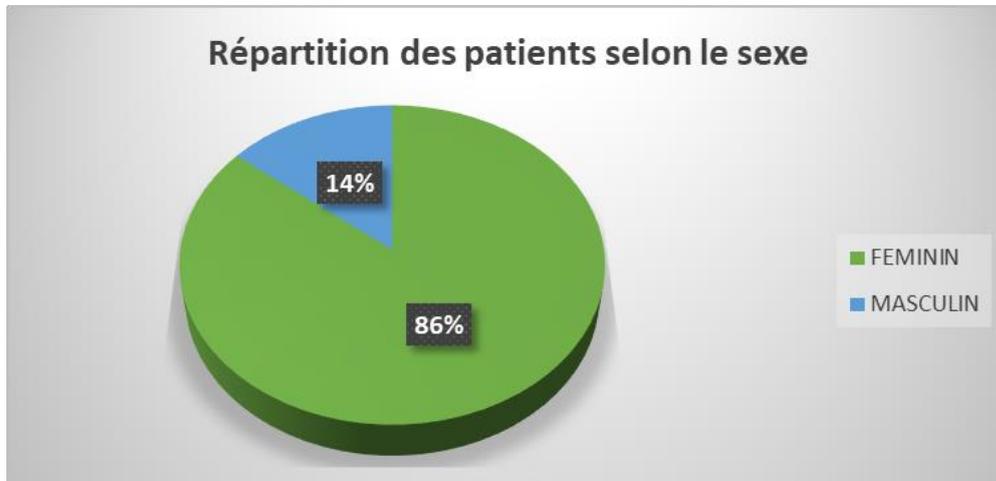


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.

Résultat :

Notre série est composée de 1641 patients atteints d'une connectivité avec AAN positive. La présence des AAN est de prédominance féminine avec un pourcentage 86% alors que le sexe masculin représente 14% avec un sexe ratio de 0.16 H/F.

III.1.3. Répartition des connectivite confirmées avec AAN+ selon la tranche d'âge :

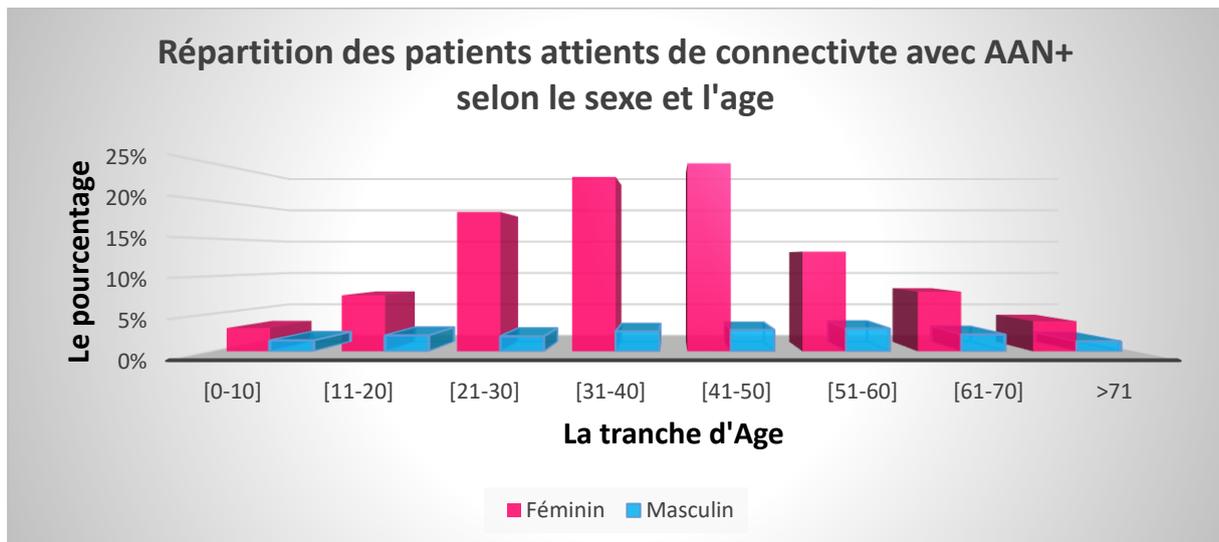


Figure 25 : Répartition des patients avec AAN+ selon l'âge et le sexe

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 40 ans. La majorité exprimant des AAN+ appartient à la tranche d'âge [41-50] avec un pourcentage de 25% pour le sexe féminin et de 3% pour le sexe masculin. La tranche d'âge la moins touchée est celle de [0-10].

III.1.4. Répartition des patients selon l'aspect des AAN :

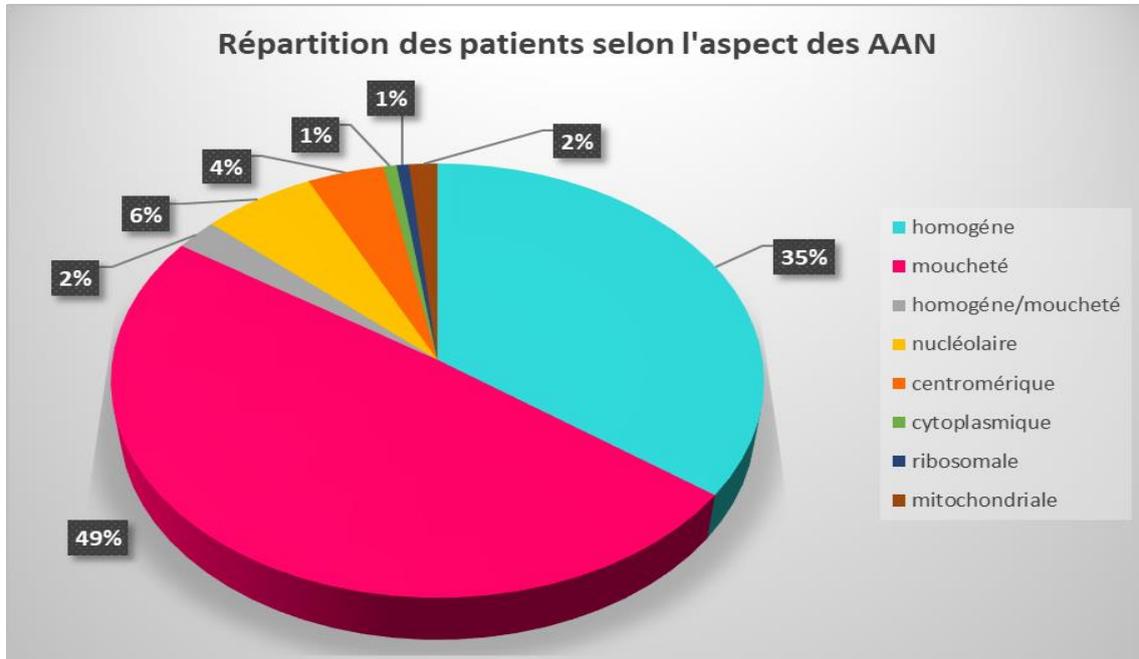


Figure 22 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN

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

- L'aspect moucheté est prédominant 49% l'homogène est présent à 35%
- L'aspect nucléolaire à 6%, le centromérique à 4%, le mitochondriale à 2%
- L'aspect cytoplasmique et ribosomale rarement retrouvé avec un pourcentage de 1%

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN

L'aspect	Nombre des patients	Le pourcentage%
Moucheté	896	49%
Homogène	638	35%
Moucheté/Homogène	42	2%
Nucléolaire	112	6%
Centromérique	76	4%
Cytoplasmique	13	1%
Mitochondriale	28	2%
Ribosomale	12	1%

III.1.5. Répartition des patients selon le type d'auto anticorps :

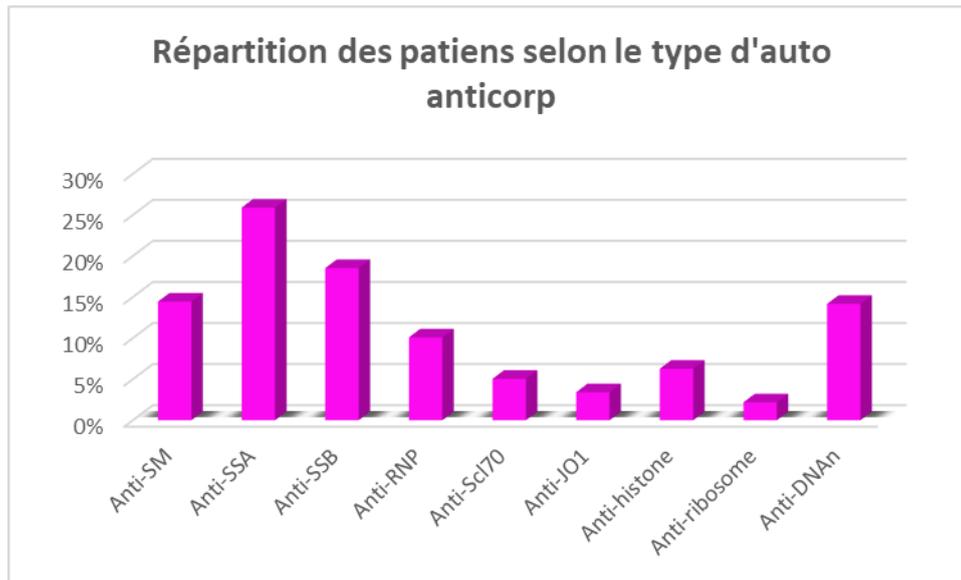


Figure 27 : Répartition des patients selon le type d'auto-anticorps.

Les anticorps anti-SSA représente l'auto anticorps prédominant chez les patients AAN positifs avec un pourcentage de 26% suivie par l'anti-SSB 19%, Anti SM et Anti DNA 14%, l'Anti RNP 10%.

III.1.6. Analyse des patients présentent une connectivité confirmée :

III.1.6.1. Répartition des connectivites en fonction du sexe :

Tableau 14 : Répartition des connectivites en fonction de nombre et le sexe.

Les Connectivites	LES	SGS	PR	Scl	SAPL	Myosite	CM
Le nombre	950	88	1880	61	119	11	42
Femme%	822(86%)	79(89%)	1408(75%)	55(90%)	101(90%)	9(81%)	31(73%)
Homme%	232(14%)	9(11%)	472(25%)	6(10%)	18(10%)	2(19%)	11(27%)
Sexe ratio	1H/6F	1H/9F	1H/5F	1H/9F	1H/9F	1H/5F	1H/3F

III.1.6.2. Répartition des connectivites selon la tranche d'âge :

Tableau 15 : Répartition des connectivites selon la tranche d'âge

La connectivite	LES	SGS	PR	Scl	SAPL	Myosite	CM
0-20 ans	11%	8%	2%	7%	10%	45%	12%
21-40 ans	35%	23%	37%	26%	37%	36%	29%
41-60 ans	32%	51%	81%	36%	31%	/	38%
>60 ans	10%	15%	29%	13%	7%	9%	10%

III.1.6.3. Répartition des connectivites en fonction des résultats de la recherche des anticorps antinucléaires :

Tableau 16 : Répartition des connectivites selon les auto-anticorps.

Les anticorps	LES	SGS	SAPL	Scl	Myosite	CM	PR
AAN positif	950	88	119	61	11	42	269
AAN négatif	32	82	710	72	23	3	1139
Anti-DNA	64	2	4	5	/	9	30
Anti-SM	51	1	4	3	/	6	15
Anti-SSA	80	40	2	3	/	26	20
Anti-SSB	30	34	3	5	1	21	11
Anti-RNP	28	/	/	2	/	24	2
Anti-Scl70	9	/	/	43	/	14	/
Anti-JO1	4	/	/	/	9	1	/
FR	123	20	2	9	2	8	247
CCP	120	16	/	4	/	4	212
ANCA	26	2	2	1	/	/	1
IGA	55	3	2	1	1	1	18
APL	30	3	8	/	/	7	2

III.1.7. LUPUS :

III.1.7.1. La fréquence des auto-anticorps au cours du LES :

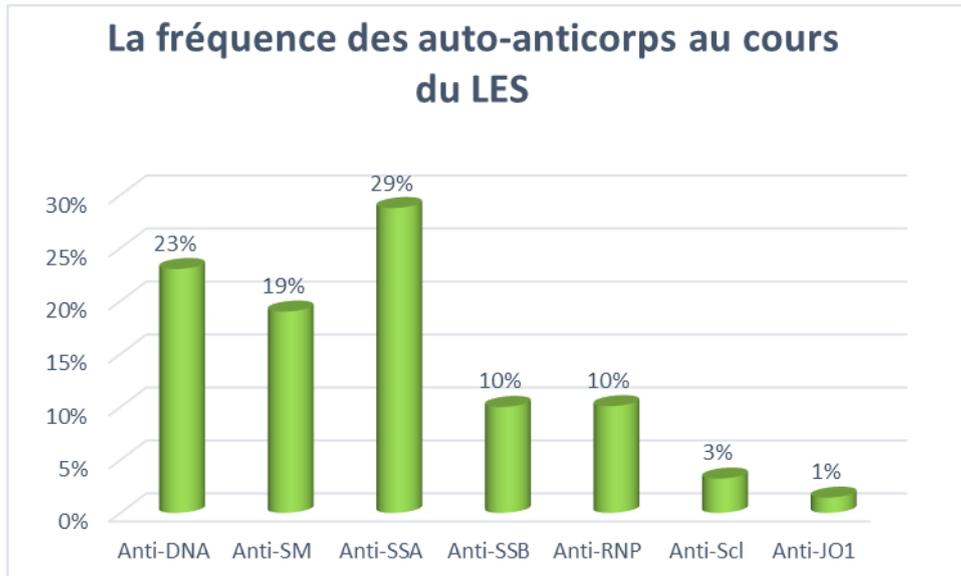


Figure 28 : la fréquence des auto-anticorps au cours du LES

Chez les patients lupiques, les anticorps anti-SSA, anti-SM et anti-DNA sont les plus fréquents.

III.1.7.2. L'associations des auto-anticorps au cours du LES :

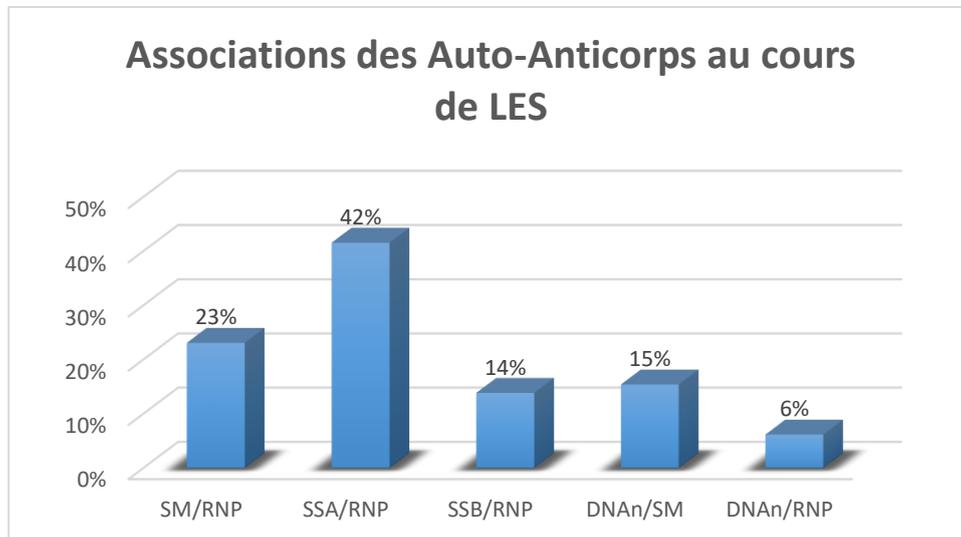


Figure 29 : Associations des auto-anticorps au cours de LES.

Résultat : Dans notre étude 42 % des patients présentent à la fois des anticorps anti - SSA et anti RNP. L'association des anticorps anti - Sm et anti - RNP est observée chez 23 % suivie de l'association des anticorps anti - SSB et anti - RNP dont 14 % des cas.

III.1.8. Polyarthrite rhumatoïde :

III.1.8.1. Répartition des patients selon le type de la PR :

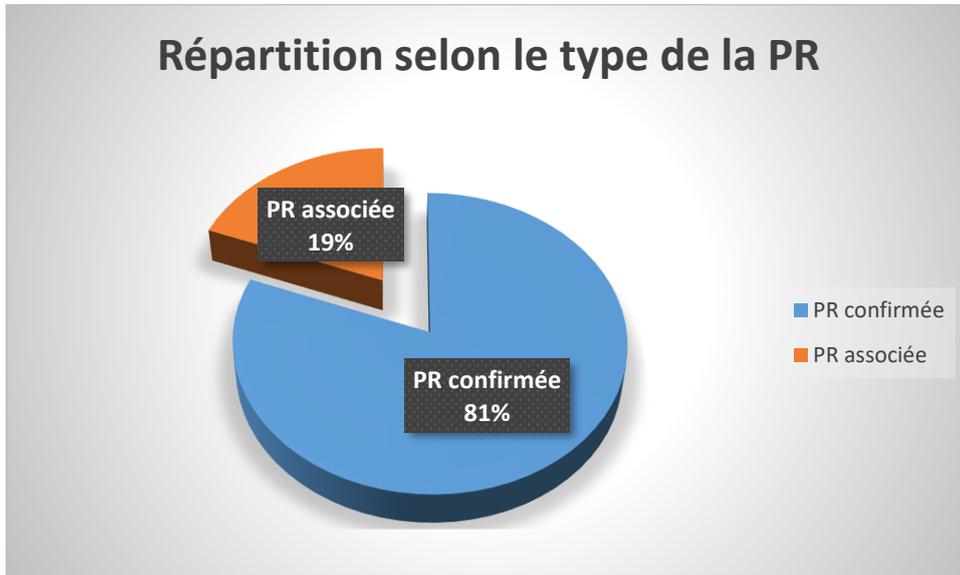


Figure 30 : Répartition des patients selon le type de PR.

Résultat : Dans notre étude 81% des patients ont une PR confirmée alors que 19% ont une PR associée à une connectivite

III.1.8.2. La fréquence des auto-anticorps au cours d'une PR :

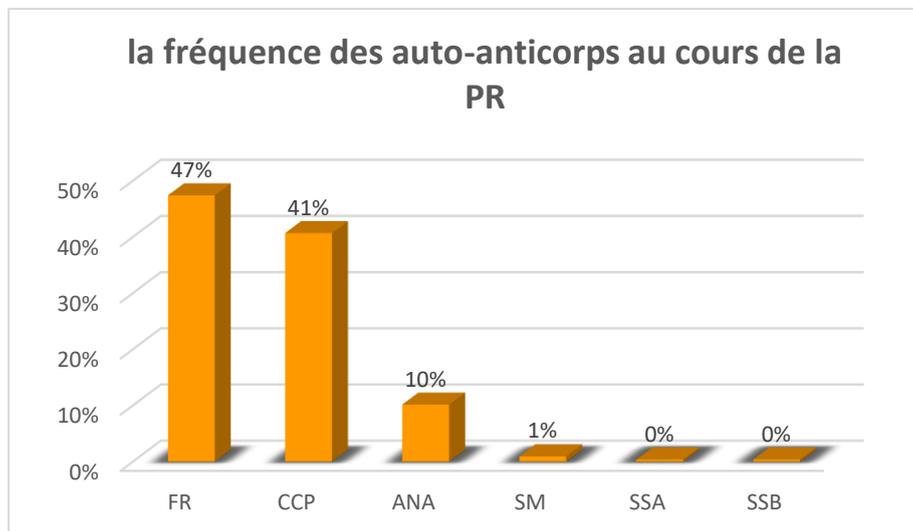


Figure 23 : la fréquence des auto-anticorps au cours du PR.

Résultat : Les patients atteints d'une PR ont une prédominance des anticorps FR et CCP avec un pourcentage de 47% et 41% alors que les ANA sont observée chez 10% des cas.

III.1.8.3. L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours de la PR :

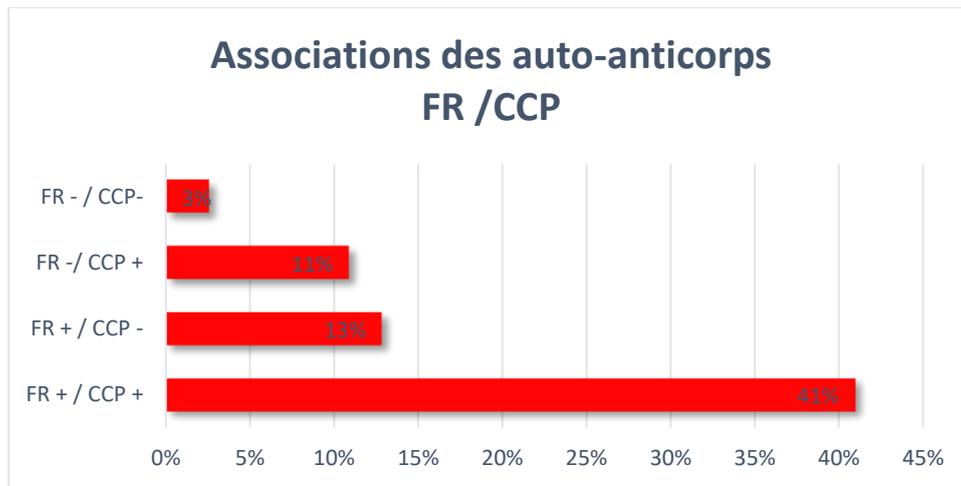


Figure 32 : L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours du PR.

Tableau 17 : L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP au cours du PR.

L'association des auto-anticorps anti-FR et anti-CCP	Le nombre de patients
Anti-FR (positifs) et Anti-CCP (positifs)	188
Anti-FR (positifs) et Anti-CCP (négatifs)	59
Anti-FR (négatifs) et Anti-CCP (positifs)	50
Anti-FR (négatifs) et Anti-CCP (négatifs)	12

III.1.9. Syndrome de Gougerot-Sjogren :

III.1.9.1. La fréquence des Auto-anticorps au cours du SGS :

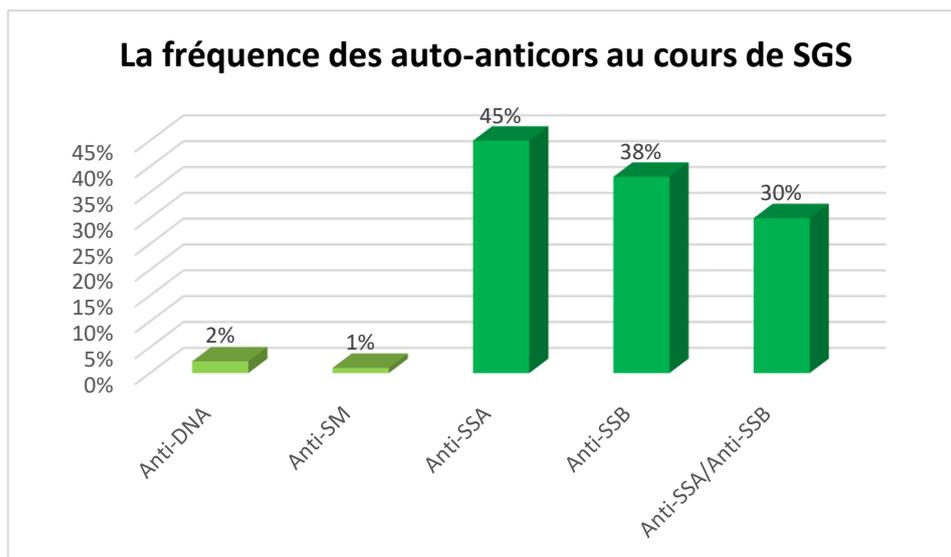


Figure 24 : La fréquence des Auto-anticorps au cours du SGS

Résultat :

- Les Anti - SSA sont positifs chez 45 % des patients atteints de SGS.
- Les Anti- SSB sont positifs chez 38 % des patients atteints de SGS.
- Par contre, l'association des anticorps Anti - SSA et Anti - SSB est chez 30 % des patients atteints d'un SGS.
- Alors que les Anti-DNA et les Anti-SM sont rarement positif.

III.1.10. La Sclérodemie :

III.1.10.1. La fréquence des auto-anticorps au cours de la sclérodemie :

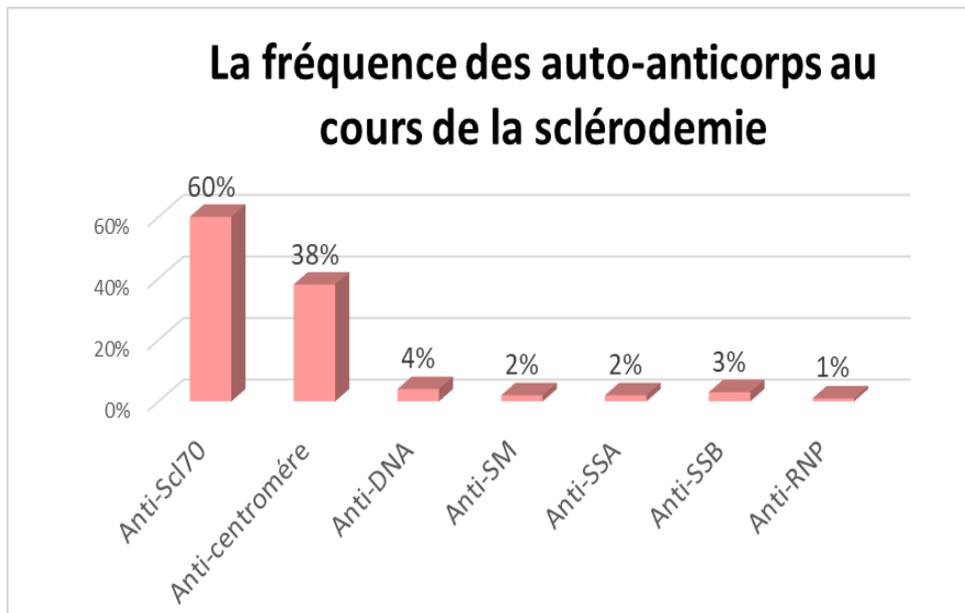


Figure 34 : La fréquence des auto-anticorps au cours de la sclérodemie.

Résultat : Dans notre série de patients atteints de Sclérodemie constitués de 61 sujets, 60 % parmi eux ont présenté des Anti - SCL70 positifs. Les autres auto-anticorps sont rarement positifs au cours de la sclérodemie.

III.1.11. Le syndrome des Anti phospholipides :

III.1.11.1. Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides :

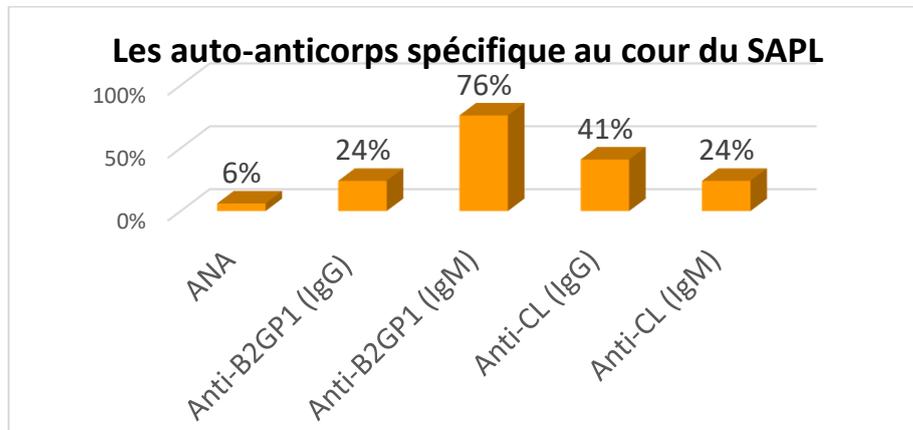


Figure 35 : Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides.

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

III.1.12. Myosite :

III.1.12.1 Les auto – anticorps au cours de MO :

Dans notre étude 11 patients présentant une myosite, l'anti - Jol est présent chez 9 patients. On note une très faible présence voire l'absence d'autre auto-anticorps.

III.1.13. Connectivite Mixte :

III.1.13.1. Les auto-anticorps au cours de CM :

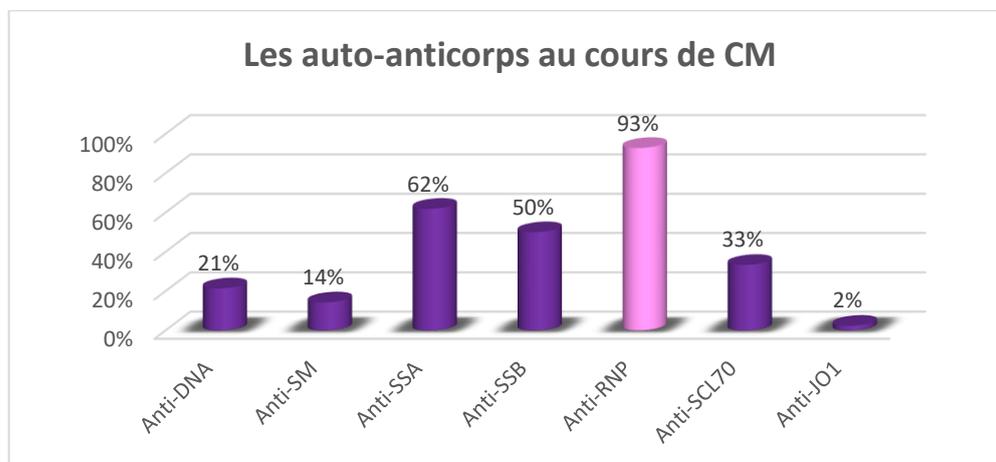


Figure 25 : Les auto-anticorps au cours de CM.

Résultat : Chez les 42 patients diagnostiqués de connectivite mixte on a :

- L'AC Anti-RNP est prédominant avec un pourcentage de 93%.
- Les AC Anti-SSA et Anti-SSB sont présent avec un pourcentage de 62% et 50%.
- Les AC Anti-DNA et Anti-SM sont présent avec un pourcentage de 20% et 14%.
- L'AC Anti-JO1 est présent avec un pourcentage de 2%.

III.1.14. Etude de la sensibilité et la spécificité des connectivites :

Sachant que :

- ✓ La spécificité (Sp)= $Vn/(Vn+Fp) * 100$; la spécificité représente la capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie.
- ✓ La sensibilité (Sb)= $Vp/(Vp+Fn) * 100$; la sensibilité représente la capacité à identifier correctement les individus qui ont la maladie.
- ✓ La valeur prédictive positive (Vpp)= $Vp/(Vp+Fp) * 100$; la valeur prédictive positive représente la capacité pour affirmer la présence de la maladie.
- ✓ La valeur prédictive négative (Vpn)= $Vn/(Vn+Fn) * 100$; la valeur prédictive négative représente la capacité pour affirmer l'absence de la maladie.

D'après les calculs, on a trouvé les résultats suivants :

Tableau 18 : Etude de la spécificité et la sensibilité des connectivites.

La connectivite	Sb	Sp	Vpp	Vpn
LES	96%	74%	41%	92%
SGS	75%	51%	/	99%
PR	20%	40%	0.9%	70%
Scl	83%	46%	/	90%
SAPL	93%	86%	4.6%	95%
Myosite	32.3%	86%	0.64%	90%
CM	93%	85%	2.4%	90%

Résultats :

On a noté que la sensibilité et la spécificité des AAN varie également selon le type de connectivite. Les pourcentages sont élevés pour la plus par des connectivites sauf pour la PR dans le diagnostic se basse essentiellement sur le dosage des AC Anti-FR et Anti-CCP selon les critères de ACR/ELAR.

III.2. DISCUSSION :

III.2.1. Discussion des Résultats épidémiologiques :

Parmi les 1641 patients représentant des AAN positifs 86 % sont de sexe féminin. Cela confirme que les femmes sont plus touchées que les hommes. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Hachulla et al., 2007) en France qui ont trouvé que les maladies systémiques auto - immunes touchent avec prédilection la femme. [110] La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les estrogènes 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 , 2012) en Allemagne [111] . La moyenne d'âge : nos résultats apparaissent proche aux données des autres étude.

Tableau 19 : la moyenne d'âge. (FEKKI et al,2012)

	Notre étude	Tunisie 90 patients
Moyenne d'âge	40ans	44ans

Ce dépistage a révélé que l'aspect le plus retrouvé est l'aspect moucheté. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par (Feki et al, 2012) en Tunisie sur une série de 90 patients. [112] L'anti - SSA sont les auto - anticorps les plus souvent trouvés cela correspond aux résultats obtenus par (BOUCHEKOUT, BAZINE et Al 2016). [112]

Tableau 20 : la fréquence des connectivites.

La connectivite	Etude comparables	Fréquence	Notre étude
LES	(Julienne Noude Teclessou et al 2012) Lomé Togo 231 patients [113]	50.22%	30%
PR	(Julienne Noude Teclessou et al 2012) Lomé Togo 231 patients [113]	70%	60%
SGS	(BOUGAADA et al 2015) Constantine 40 patients [114]	6%	3%
Scl	(BOUGAADA et al 2015) Constantine 40 patients [114]	3%	2%
Myosite	(BOUGAADA et al 2015) Constantine 40 patients [114]	2%	0.35%
SAPL	(RASCHI E et al 2009) Paris [115]	2 à 5%	3.8%
CM	(BOUGAADA et al 2015) Constantine 40 patients [114]	2.8%	1.2%

Chez notre population d'étude toutes les connectivites étaient présentes, néanmoins l'incidence des pathologies est proche à celle retrouvée dans la littérature. On note que le pourcentage est diminué dans nos résultat pour les myosites et SGS cela est justifier par le nombre de patients dans notre étude qui est supérieur par rapport à étude comparables.

➤ **Le sexe ratio :**

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 sauf pour les CM on note que le ratio est 3 femmes pour 1 homme alors que en France est de 13 femmes pour 1 homme cela est justifier par le nombre de notre échantillon qui est supérieur à celui de l'étude comparables ainsi que les facteurs génétique et environnementaux qui diffère selon le payer :

Tableau 21 : le sexe ratio des connectivites.

Les connectivites	Etude comparables	Sexe ratio	Nos résultats
LES	(Becker-Merok A et al 2014) France [116]	9F/1H	6F/1H
PR	(Dr Mansouri et al 2013) Maroc 179 patients [117]	7F/1H	5F/1H
SGS	(Wafa Chebbi et al 2013) Tunisie 60 patients [118]	9F/1H	9F/1H
Scl	(S. Maghfour et al 2019) Tunisie 62 patients [119]	9F/1H	9F/1H
SAPL	(V. Salle et al 2009-2016) Amiens- France 1218 patients [120]	8F/1H	6F/1H
Myosite	(S. Toumi et al 2009) Tunisie 70 patients [121]	4F/1H	5F/1H
CM	(M.E.Roux et al 1992) France 18 patients [122]	13F/1H	3F/1H

III.2.2. Discussion des paramètres immunologique :

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 est inférieur de ceux indiqués au tableau.

Au cours de SGS, quoique les auto - anticorps anti - SSA et anti - SSB sont les plus caractéristiques, ils ne sont pas spécifiques de la maladie, leur positivité représentant 1 des 5 critères diagnostic proposés par ACR/ELAR 2016, et leurs fréquences seules ou associées retrouvées au cours de notre étude sont relativement proches de celles mentionnées au tableau. La positivité des anti - CCP et / ou FR donne les meilleures performances en 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 inférieures aux résultats retrouvés dans l'étude indiquée au tableau cela est justifier par le nombre de patients dans notre échantillon.

Au cours de la Scl les anti-Scl70 comportent avec des fréquences élevées et leurs positivités représentant 3 des 9 points afin de poser un diagnostic d'une Scl selon les critères de classification de l'ACR / EULAR 2013, nos résultats corroborent avec la littérature et l'étude mentionnée au tableau.

Le SAPL les auto - anticorps spécifiques de cette pathologie sont les Anti - B2GP1 et les Anti - CL, l'un d'eux doit être présent et à un titre supérieur à 40 UI / ml pour établir un diagnostic selon les critères de Sydney en 2006. En comparant nos résultats de fréquences de ces auto - anticorps avec les résultats des autres études, aucune concordance n'était notée et cela peut être justifié par la fréquence d'échantillonnage relativement faible dans les études comparables.

Parmi les auto - anticorps anti - synthétases spécifiques des myosites, l'anticorps anti - Jol est le plus fréquemment identifié. Dans notre population d'étude, il est retrouvé chez 9 patients suggérés atteints d'une myosite, car c'est le seul anticorps spécifique identifiable au sein de notre laboratoire dont le diagnostic est posé seulement par l'identification de cet auto - anticorps et sa présence représente l'un des 4 sur 6 critères révisés de classification des MAI proposés par Troyanov et Targoff en 2005. Nos résultats corroborent avec les critères de diagnostic.

Les anti - RNP sont très évocateurs de la connectivité mixte surtout lorsque ces auto anticorps sont isolés et un titre supérieur à 640. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature et

l'étude mentionnée au tableau nos résultat sont relativement proches de celles mentionnées au tableau 22.

Tableau 22 : la fréquence des auto-anticorps au cours des connectivites.

La connectivite	Auto-AC spécifiques	Fréquence dans notre étude	Fréquence dans étude comparable	Référence de l'étude comparable
LES	Anti-ADN	23%	47%	(Chahade WH et al 1995) [123] Brésil 600 patients
	Anti-SM	19%	43%	
SGS	Anti-SSA	45%	70%	(Sabilia et al 2002) [124] France
	Anti-SSB	38%	60%	
	Anti-SSA/Anti-SSB	30%	51%	(BOUGAADA , BOUSSAID et al 2015) [125] Algérie 40 patients
PR	FR	47%	75%	(Mansouri et al 2013) Maroc 179 patients[117]
	Anti-CCP	41%	60%	
Scl	Anti-SCL70	60%	56%	(Jarzabek Chorzelska et al 1986) [126] Allemagne 36 patients
CM	Anti-RNP	93%	100%	(BRANLANT et al) [127] 2009

On a comparé de la sensibilité et la spécificité dans notre étude et d'autre études comparable les résultats obtenus sont relativement proches de celles mentionnées au tableau 23.

Tableau 23 : Comparaison de la sensibilité et la spécificité dans notre étude et les études comparable

La connectivite	Etude comparable		Notre étude		Référence
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	
LES	93%	57%	96%	74%	(Stéphanie Petitpierre et al 2009) [128]
SGS	90%	97%	75%	51%	(Fouzia Hakkou et al 2011) maroc [129]
SCL	85%	54%	83%	46%	(Stéphanie Petitpierre et al 2009) [128]
CM	Près de 100%	75-80%	93%	85%	
Myosite	10-30%	Elevée	32.3%	86%	

CONCLUSION

Conclusion :

Au terme de notre travail, qui a porté sur l'exploration immunologique des profils en auto anticorps des patients présentant des AAN, on a noté Une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.16 H/F et une plus grande fréquence entre l'âge de 41 et 50 ans avec une moyenne de 40 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 comparable ainsi que par le fait qu'il s'agisse d'une étude régionale.

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

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

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

RÉSUMÉ

Les connectivités sont des maladies inflammatoires systémiques rares qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales, parmi ces maladies on distingue : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec, la sclérodermie, myopathies inflammatoires (myosites), et le syndrome Sharp. Ces pathologies sont caractérisées par l'existence des marqueurs biologiques d'auto - immunité définis par les auto - anticorps. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt l'exploration des paramètres immunologiques dans le diagnostic de certaines connectivités. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 1641 patients présentant des AAN positives, L'âge moyen des patients était de 40 ans avec une nette prédominance féminine (11,5F / H). Nos résultats illustrent que l'exploration immunologique constitue un élément indispensable voir clé pour distinguer les connectivites les unes des autres en se basant sur la présence des différents types des auto - anticorps qui peuvent être soit spécifiques, associés ou prédictifs de ces maladies. Notre étude devrait être poursuivie sur l'échelle nationale ; afin de pouvoir utilisé des formule statistique fiable et améliorer la démarche diagnostique en identifiant les particularités de la maladie dans le contexte local, en ajustant les critères de diagnostic en fonction des données spécifiques à la région, en facilitant la différenciation des sous-types de connectivites et en permettant un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate des patients.

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

ABSTRACT

Connectivities is a rare systemic inflammatory disease that can affect all tissues and all organs. The most frequent attacks are cutaneous, articular and renal, among these diseases one distinguishes: polyarthritis rheumatoid, dry syndrome, scleroderma, inflammatory myopathies (myosites), and Sharp syndrome. These pathologies are characterized by the existence of biological markers of autoimmunity defined by autoantibodies. The objective of this work is to evaluate the interest of the exploration of immunological parameters in the diagnosis of certain connectivities. We conducted a descriptive retrospective study on 2262 patients with positive ANAs. The average age of the patients was 40 years old with a clear female predominance (11.5F/M). Our results illustrate that immunological exploration is an essential or even key element in distinguishing connectivities from each other based on the presence of different types of autoantibodies that can be either specific, associated or predictive of these diseases. Our study should be continued on a national scale; in order to be able to use reliable statistical formulas and improve the diagnostic approach by identifying the particularities of the disease in the local context, by adjusting the diagnostic criteria according to the data specific to the region, by facilitating the differentiation of the subtypes of connectivitis and allowing early diagnosis and adequate management of patients.

Key words: connective tissue disease, auto-antibodies, immunological exploration, retrospective study.

***RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

Références bibliographiques

1. JMV-Journal de Médecine Vasculaire Volume 43, Issue 2, March 2018, Page 74
2. <https://maladie-autoimmune.fr/maladies-auto-immunes/>
3. Carole Emile . Comment faire le diagnostic de maladie auto - immune systémique ? Le 25 mai 2009 , OptionBio ./ Jaelle Goetz et al . Comment prescrire les auto - anticorps : des indications à la « juste prescription » . 9 ° colloque du Geai 2016. Revue Francophone des Laboratoire.
4. Carole Emile . Comment faire le diagnostic de maladie auto - immune systémique ? Le 25 mai 2009 , OptionBio ./ Jaelle Goetz et al . Comment prescrire les auto - anticorps : des indications à la « juste prescription » . 9 ° colloque du Geai 2016. Revue Francophone des Laboratoire
5. Rédaction : Dr Jean-Pierre Rageau Médecin 05 mai 2021, à 11h22 /377 Rhumatologie ISSN: 1660-9379
6. Duran-Tauleria E, Vignati G, Guedan MJ, et al. The utility of specific immunoglobulin E measurements in primary care. *Allergy*. 2004;59 (Suppl78):35-41.
7. MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE 13 octobre 2021 /Impact du dosage des anticorps antinucléaires dans la pratique clinique quotidienne Rita Brito Jennifer Monteiro Azevedo Danièle Allali.
8. Maladies auto-immunes Par James Fernandez , MD, PhD, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University Revue/Révision complète oct. 2022.
9. ..
10. JMV-Journal de Médecine Vasculaire Volume 43, Issue 2, March 2018, Page 74.
11. Rédaction : Dr Jean-Pierre Rageau Médecin 05 mai 2021.
12. MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE :13 octobre 2021 Impact du dosage des anticorps antinucléaires dans la pratique clinique quotidienne,Rita Brito /Jennifer Monteiro Azevedo /Danièle Allali.
13. Ladislav ROBERT : directeur de recherche au C.N.R.S., docteur en médecine, docteur ès sciences, directeur de laboratoire de biochimie du tissu conjonctif à la faculté de médecine, université de Paris-Val-de-Marne.
14. Riche C , Barnache T , Schaefferbeke T , Truchet et M. E La Polyarthrite Rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue Revue du Rhumatisme Monographies . 2017 ; 84 (4) : 311-317 .
15. Prof. René-Louis HUMBEL Laboratoire d'Immunopathologie, Luxembourg.
16. <https://dbpedia.org/page/Scleroderma>
17. SYNDROME SEC ET GOUGEROT-SJÖGREN : ENTRE UN MAL FREQUENT ET UNE MALADIE AU COEUR DE L'AUTO-IMMUNITÉ Doctinews N° 45 Juin 2012 Dr Moussayer.
18. Cette information a été mise à jour en septembre 2017, avec l'expertise de:Dre Janet Pope, M.D., maîtrise en santé publique, associée du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada Chef, département de rhumatologie, St. Joseph's Health Care, London.
19. Le Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares RE.
20. <https://www.scribd.com/document/493629125/Le-Syndrome-Des-Antiphospholipides-SAPL#>

21. Tableau : Société Française de Rhumatologie (SFR) Dernière mise à jour : 08/07/2017 Pierre Bourgeois est Chef du Service de rhumatologie à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris,
- Gabay et thomas 2019
 - Slimani et Ladjouz, 2014
 - LE LUPUS UNE MALADIE RARE ENCORE MORTELLE AU MAGHREB Khadija MOUSSAYER / Avril 6, 2018
 - Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Issue 1, January 2022, Pages 17-22L. Arnaud
 - Med Sci (Paris) 2022 ; 38 : 148–151 Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - SYNDROME SEC ET GOUGEROT-SJÖGREN : ENTRE UN MAL FREQUENT ET UNE MALADIE AU COEUR DE L'AUTO-IMMUNITÉ Dr Moussayer
 - La Revue du Praticien Médecine Générale Publié le 11 Février 2022 36(1064);85-88
 - <https://www.larevuedupraticien.fr/article/syndrome-de-gougerot-sjogren>
 - Med Sci (Paris) 2022 ; 38 : 148–151 Syndrome de Gougerot-Sjögren Vers une médecine de précision Sjögren's syndrome: Towards precision medicine / Laurence Laigle¹, Christelle Le Dantec², Perrine Soret¹, Emiko Desvaux¹, Sandra Hubert¹, Nathan Foulquier², Philippe Moingeon¹, Mickaël Guedj¹ et Jacques-Olivier Pers^{2,3}
 - Editeur(s) expert(s) : Pr Eric HACHULLA - Dernière mise à jour : Juillet 2010
 - Scléroderma Donoughe, John Scott DO, MPAS, JAAPA 31(10):p 53-54, October 2018.
 - Qui est touché par la sclérodémie systémique ? Modifié le : 14/03/2019 Société Française de Rhumatologie
 - Rédaction : Quentin Nicard Journaliste scientifique Septembre 2017
 - Dermatomyosite Publié le 19/06/2022 <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/dermatomyosite#>:
 - Anticoagulation dans le syndrome antiphospholipide Catherine Lambert Publié dans la revue de : Avril 2022
 - Editeur(s) expert(s) : Pr Zahir AMOURA - Pr Laurent ARNAUD - Dernière mise à jour : Octobre 2009
 - <https://maladie-autoimmune.fr/connectivite-mixte-sharp-mctd/>
22. BULLETIN DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDICINE volume 206 ;january 2022, page 7-16; issue 1
23. Société Française de Rhumatologie Modifié le : 14/03/2019
24. Revue Hormones sexuelles et auto-immunité Sexual Hormones and autoimmunity Véronique Le Guern AP-HP, Hôpital Cochin, Médecine Interne, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares d'île de France, 27 rue du Fg St Jacques, 75014 Paris, France.
25. (Lupus érythémateux disséminé) Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
26. La même référence que 25
27. MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. La Revue de Médecine Interne, 2014 ; 35 Pages 503–11
28. La Revue de Médecine Interne Volume 35, Issue 8, August 2014, Pages 503-511 A. Mathian, L. Arnaud, Z. Amoura
29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al: 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol 71(9):1400–1412, 2019.

30. Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
 31. Scleroderma Donoughe, John Scott DO, MPAS, JAAPA 31(10):p 53-54, October 2018.
 32. C'est quoi, une sclérodémie systémique ? Modifié le : 14/03/2019 Société Française de Rhumatologie/Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
 33. Pubmed Immunogenetics of systemic sclerosis, Dieudé P, Boileau C, Allanore Y. 2011 Mar
 34. Pubmed Scleroderma Donoughe, John Scott DO, MPAS, JAAPA 31(10):p 53-54, October 2018
- Cet article médical a été relu et validé par un médecin spécialiste en médecine générale au sein d'un établissement ELSAN.
35. Comment se manifeste la sclérodémie systémique ? Modifié le : 14/03/2019 . Livre Médecine interne – Pathologies rares – Pathologies fréquentes - 3e cycle SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE Rédigée par Paul Legendre et Luc Mouthon, Université Paris Descartes, Service de Médecine Interne, France (juin 2015).
 36. Sclérodémie Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
 37. Syndrome de Raynaud Par Koon K. Teo , MBBCh, PhD, McMaster University Examen médical mai 2021.
 38. Physiopathologie de la sclérodémie systémique Y. Allanore Published 1 February 2016 Biology, Medicine M S-medicine Science.
 39. Van den Hoogen F , Khanna D , Fransen J , et al . 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative . Ann Rheum Dis 2013 : 72 : 1747-55 .
 40. La même que 36
 41. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al: Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. Arthritis Rheumatol 69(5):1067–1077, 2017. doi: 10.1002/art.40027
 42. Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
 43. Syndrome de Sjögren : quand le suspecter et comment le confirmer ? 2016 Aikaterini Liapi Alice Horisberger François Spertini Camillo Ribi <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-513/syndrome-de-sjogren-quand-le-suspecter-et-comment-le-confirmer#tab=tab-toc>
 44. Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Revue/Révision complète oct. 2022
 45. Chahata 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
 46. Rédaction : L'équipe Passeport Santé Rédactrice Janvier 2016 Mise à jour : Dr Maia Bovard-Gouffrant Médecin ORL Avril 2016
 47. Dr Maia Bovard-Gouffrant Médecin ORL Avril 2016 Le syndrome de Gougerot-Sjögren
 48. Syndrome de Gougerot-Sjögren Rédigé par Charline D. et publié le 12 septembre 2017
 49. Sécheresse buccale (xérostomie) Xerostomia Author links open overlay panel Scarlet Agbo-Godeau
 50. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2022
 51. La Revue de Médecine Interne Volume 39, Issue 5, May 2018, Pages 346-351 Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren Influence of epigenetic in Sjögren's syndrome A. Bordron a, A. Charras a, C. Le Dantec a, Y. Renaudineau

52. Del Papa N, Minniti A, Lorini M, et al. The role of interferons in the pathogenesis of Sjögren's syndrome and future therapeutic perspectives. *Biomolecules* 2021; 11 : 251. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]
53. OCULAR SURFACE (Diagnosing dry eye) by Michelle Dalton Eye World Contributing Editor , April 2011 Niemela RK , Takalo R , Paakko E , Suramo I , Paivansalo M , Salo T , et al . Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome . A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands . *Rheumatol* 2004 ; 43 : 875-9
54. Manifestations dermatologiques des connectivites , vasculites et affections systémiques apparentées pp 127-135 Syndrome de Gougerot - Sjögren Loïc Vaillant , Sophie Le Dû
55. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease Simone Negrini, Giacomo Emmi, Monica Greco, Matteo Borro, Federica Sardanelli, Giuseppe Murdaca, Francesco Indiveri & Francesco Puppo *Clinical and Experimental Medicine* volume 22, pages9–25 (2022)
56. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2022 Maladie (ou syndrome) de Sjögren file:///C:/Users/Bsi/Downloads/pnds_sjogren_mars_2022.pdf
57. (Syndrome de Sjögren) Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
58. Pub med Best Pract Res Clin Rheumatol2020 Feb;34(1):101463. doi: 10.1016/j.berh.2019.101463. Epub 2019 Dec 19. Antiphospholipid syndrome Lisa R Sammaritano 1
59. Généralités : Syndrome des Anti phospholipides Dr Estibaliz LAZARO (Avril 2019) Service de Médecine Interne, CHU BORDEAUX
60. <https://maladie-autoimmune.fr/sapl-syndrome-antiphospholipides/> Le Centre National de Référence (CRMR) des maladies auto-immunes de Strasbourg
61. Résumé par le Dr Estibaliz LAZARO (Avril 2019) Service de Médecine Interne, CHU BORDEAUX. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides>
62. Professeur Zahir Amoura 2018 Centre de référence lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
63. Cite this article as: Arora S, Nair S, Prabhu R, et al. (October 24, 2021) Role of Direct Oral Anticoagulation Agents as Thromboprophylaxis in Antiphospholipid Syndrome. *Cureus* 13(10): e19009. doi:10.7759/cureus.19009
64. Published: 10 May 2011 Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies Pier Luigi Meroni, M. Orietta Borghi, Elena Raschi & Francesco Tedesco
65. Résumé par le Dr Estibaliz LAZARO (Avril 2019) Service de Médecine Interne, CHU BORDEAUX
66. *La Revue de Médecine Interne* Volume 43, Supplement 2, December 2022, Page A329 Profil clinicobiologique et pronostic des patients porteurs asymptomatiques d'anticorps du SAPL : une étude de cohorte multicentrique française A.F. Guédon
67. Sciencedirect :A new classification for inflammatory myopathies based on specific antibodies Author links open overlay panel /Yves Allenbach *January–February 2018 *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* page 67-87
68. Myosite (dermatomyosite, polymyosite) septembre 2017, avec l'expertise des personnes suivantes: Océane Landon-Cardinal, David Robinson, Ophir Vinik, M.D.
69. Société Française de Rhumatologie :Quelles sont les causes des myopathies inflammatoires ?2019 <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/maladies-auto-immunes/myosite/quelles-sont-les-causes-des-myopathies-inflammatoires>

70. Océane Landon-Cardinal, M.D.David Robinson, M.D.Ophir Vinik, M.D.mise à jour en
Quels sont les signes de la myosite?septembre 2017
71. Myosite auto-immune Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical
Center oct. 2022
72. Myosite auto-immune Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical
Center/Révision complète oct. 2022
73. Médecine interne - Physiopathologie des myopathies inflammatoires primitives Auteurs :
Benveniste O1, Squier W2, Boyer O, Hilton-Jones D3, Herson S1 mise à jour :
21/08/2017.Pubmed Profil épidémiologique de la dermatomyosite et de la polymyosite:
expérience du service de rhumatologie de Marrakech 2021 janv. 29.Souhil Errafia,1,&
Ahmed Mougui,1 et Imane El Bouchti1
74. Allenbach , Benveniste O. Apport des auto - anticorps au cours des myopathies autoimmunes
. RevNeurol(Paris) [Internet] . [cited 2013 Sep 15] .
75. intérêtstratégique , pronostique et thérapeutique du dot - myosite dans la prise en charge de
patients suspects de myopathies inflammatoires idiopathiques par Guillaume Vignaud
76. ARTICLES THÉMATIQUES : RHUMATOLOGIE 19 mars 2008Mise à jour 14 avril 2023
Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement Pierre-André
Guerne
77. Myosite auto-immune Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical
Center Examen médical oct. 2022
78. Polyarthrite rhumatoïde (PR)Kinanah Yaseen , MD, Cleveland Clinic Examen médical nov.
2022
79. Riche C , Barnache T , Schaefferbeke T , Truchet et M. E La Polyarthrite Rhumatoïde : une
physiopathologie mieux connue Revue du Rhumatisme Monographies . 2017 ; 84 (4) : 311-
317 .
80. Dieude P. Cornelis F.Genetic basis of rheumatoid arthritis .Joint Bone Spine.2005 ; 72 (6)
: 520-6 . 16. -Firestein GS , McInnes
81. Kallberg H , Ding B , Padyukov L , Bengtsson C , Ronnelid J , Klareskog L , et al . Smoking
is a major preventablerisk factor for rheumatoid arthritis : estimations of risks after various
exposures to cigarette smoke . Ann Rheum Dis . 2011 ; 70 (3) : 508-11 23.
important.Arthritis Rheum
82. Liu X , Zeng B , Zhang J , Li W , Mou F , Wang H , et al.Role of the Gut Microbiome in
Modulating Arthritis Progression in Mice.SciRep . 2016 ; 6 : 30594
83. Polyarthrite rhumatoïde (PR) Par Kinanah Yaseen , MD, Cleveland Clinic Examen médical
nov. 2022
84. Aleth Perdriger, cheffe de service de rhumatologie du CHU de Rennes Mis à jour le 11/02/20
.
85. Polyarthrite rhumatoïde (PR) Par Kinanah Yaseen , MD, Cleveland Clinic Revue/Révision
complète déc. 2022
86. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA - DRBI shared epitope . Curr Opin Rheumatol .
2010 ; 22 (3) : 293-8 .
87. Ruysen - Witrand A. van Steenberg HW , van Heemst J , Gourraud PA , NigonD , Lukas
C , et al . A new classification of HLA - DRB1 alleles based on acid – base properties of
theaminoacids located at positions 13 , 70 and 71 : impact on ACPA status or structural
progression , and meta - analysis on 1235 patients with rheumatoid from two cohorts (
ESPOIR and EAC cohort) . RMD Open . 2015 ; 1 (1) 000099 .

88. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor . J Exp Med . 2016 ; 213 (10) : 1937-50 .
89. - Krishnamurthy A , Joshua V , Haj Hensvold A , Jin T , Sun M , Vivar N , et al . Identification of a novel chemokine dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis associated autoantibody mediated bone loss . Ann Rheum Dis . 2016 ; 75 (4) : 721-9 .
90. Centre de Rhumatologie et Rééducation fonctionnelle Hôpital Militaire Mohammed V Rabat Maroc
91. Revue Francophone des Laboratoires Volume 2012, Issue 446, November 2012, Pages 65-72 des Laboratoires Actualités sur le remodelage osseux et son exploration Pathophysiology of bone and articular lesions in rheumatoid arthritis Erwan Dumontet , Edith Bigot-Corbel
92. Validation des critères de classification ACR/EULAR 2010 – de la polyarthrite rhumatoïde en utilisant la nouvelle définition EULAR de l'érosion, dans la cohorte d'arthrites débutantes VERA☆ Author links open overlay panel Xavier Le Loët a, Julia Nicolau b, Patrick Boumier c, Alain Daragon b, Othmane Mejjad b, Sophie Pouplin b, Charles Zarnitsky d, Olivier Vittecoq a, Patrice Fardellone c, Jean-François Ménard.
93. Par Kinanah Yaseen , MD, Cleveland Clinic Examen médical nov. 2022
94. Polyarthrite rhumatoïde (PR) Par Kinanah Yaseen , MD, Cleveland Clinic Examen médical nov. 2022
95. Mise à jour en septembre 2017 par Dre Janet Pope, M.D., maîtrise en santé publique, associée du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada Chef, département de rhumatologie, St. Joseph's Health Care, London Professeure de médecine, Université Western Ontario
96. La même que 95
97. septembre 2017, avec l'expertise de: Dre Janet Pope, M.D., maîtrise en santé publique, associée du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada/ Connectivite mixte : mise au point Etienne Perrin Annette Leimgruber Pierre-Alexandre Bart François Spertini Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
98. Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022 December 2021, Pages A348-A349 La Revue de Médecine Interne Anomalies capillaroscopiques et atteintes d'organe dans la connectivite mixte (syndrome de Sharp) Author links open overlay panel C. Kasser, G. Boleto, Y. Allanore, J. Avouac
99. Connectivite mixte et syndrome de Shar www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ConnectiviteMixteSharp-FRfrPub3631.pdf | Mars 2009 Bennett R. M. , O'Connell D. J. Mixed connective tissue disease : a clinicopathologic study of 20.
100. Connectivite mixte Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022
101. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne Stéphanie Petitpierre Vincent Aubert Annette Leimgruber Pierre-Alexandre Bart François Spertini.
102. « CONNECTIVITES », Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 11 février 2023. REVUE : 13 mars 2013 377 Rhumatologie ISSN: 1660-9379 Ladislav ROBERT : directeur de recherche au C.N.R.S., docteur en médecine, docteur ès sciences, directeur de laboratoire de biochimie du tissu conjonctif à la faculté de médecine, université de Paris-Val-de-Marne.

103. Revue du Rhumatisme Monographies Christelle Nguyen , Serge Poirauveau Volume 84, Issue 1, February 2017, Pages 61-73
104. Tableau : Haute Autorité de santé (HAS). Lupus systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. Site internet : HAS. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2020 [consulté le 8 décembre 2020]
- Collège universitaire des enseignants de néphrologie (CUEN). Lupus érythémateux disséminé. Site internet : CUEN. Paris ; 2016 [consulté le 8 décembre 2020]
 - Collège universitaire des enseignants de rhumatologie. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. ECN 2016-2018. Éditions Elsevier Masson. Issy-les Moulineaux (France)
 - Le traitement du lupus érythémateux disséminé LE 01 mars 2022.
 - Comment se traite la sclérodémie systémique ? Pr Aleth Perdriger (responsable de publication), rhumatologue, Rennes/Dr Violaine Foltz, Pr Sandrine Guis, Dr Christelle Sordet le : 14/03/2019
 - Sclérodémie Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022.
 - Sclérodémie Systémique en 100 questions Pr Zahir AMOURA Pr Eric HACHULLA Dr Véronique LE GUERN Pr Jean SIBILIA mise à jour : 01-01-2016.
 - Syndrome de Sjögren Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Center Examen médical oct. 2022.
 - Gougerot-Sjögren : un syndrome sec d'origine auto-immune Par le Dr Jean-Paul Marre Publié le 23.09.2022.
 - Comment traiter le syndrome de Gougerot-Sjögren ? Pr Aleth Perdriger (responsable de publication), rhumatologue, Rennes le : 18/11/2020.
 - Myosite auto-immune Par Alana M. Nevares , MD, The University of Vermont Medical Centre
complète oct. 2022.
 - Comment traiter les myopathies inflammatoires ? Pr Aleth Perdriger (responsable de publication), rhumatologue, Rennes /Dr Violaine Foltz ,Pr Sandrine Guis ,Dr Christelle Sordet, le : 15/03/2019.
 - ANTIPHOSPHOLIPIDES (SYNDROME DES SAPL) Rédigé par Nathalie Morel, Véronique Le Guern et Nathalie Costedoat-Chalumeau, Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Maladies Systémiques Rares, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris (mai 2014)
 - Comment se traite aujourd'hui la polyarthrite rhumatoïde ? 17/11/2020 Comité de rédaction : Pr Aleth Perdriger (responsable de publication), rhumatologue, Rennes, Dr Violaine Foltz, Pr Sandrine Guis, Dr Christelle Sordet.
 - . Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde Benjamin Friedman and Bruce Cronstein*. Published online 2020 Jan 11.
 - Polyarthrite rhumatoïde, Vidal Recos, 09/2022.
105. MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE 13 octobre 2021 Impact du dosage des anticorps antinucléaires dans la pratique clinique quotidienne Rita Brito /Jennifer Monteiro Azevedo/ Danièle Allali.

106. CI. Audigé . G.Dupont . F.Zonszain . Principe des méthodes d'analyse biochimique Tome 02. Doin Editeurs . 1992. Pages 22-23 .
107. [http : //www.biomnis.com/référentiel/lien doc / precis / FACTEURS RHUMATOIDES pdf](http://www.biomnis.com/référentiel/lien doc / precis / FACTEURS RHUMATOIDES pdf)
108. - [http : // fr . wikipedia.org/wiki/Néphélometrie](http://fr.wikipedia.org/wiki/Néphélometrie)
109. - [http : // fr . wikipedia.org/wiki/M9 % C3 % A9thode immuno - enzymatique ELISA](http://fr.wikipedia.org/wiki/M9%20%20A9thode%20immuno%20enzymatique%20ELISA)
110. Hachulla . E , Launay . D. 2007. Complications maternelles graves des maladies systémiques auto - immunes Réanimation . 16 : 393-402
111. Cutolo M. , Capellino S. , Sulli A. , Seriola B. , Secch ME . , Villaggio B. , Straub RH . 2006. Estrogens and Autoimmune Diseases . Annals of the New York Academy of Sciences . 1089 : 538-547 .
112. Abed . S , Ben Ayed . M , Ben Hadj Hmida . Y , Feki . S , Frikha .F , Turki H , al . 2012 . Prévalence et valeur diagnostique des anticorps antinucléaires de spécificité antigénique indéterminée : étude rétrospective à propos d'une série de 90 patients . Médecine Interne ; 33 : 475-481.
113. Les connectivites en milieu hospitalier à Lomé: 2009 étude rétrospective de 231 cas
Julienne Noude Teclessou,1,& Bayaki Saka,1 Séfako Abla Akakpo,1 Houassou Matakloe,2
Abas Mouhari-Toure,3 Kousaké Kombate,1 Inoussa Oniankitan,4 et Palokinam Pitche1
114. BOUGAADA FATIMA ; BOUSSAID MERIEM La détection des auto - anticorps antinucléaires dans les maladies auto - immunes systémiques 2015.
115. Le syndrome des Antiphospholipides E. FOÏS Service de Médecine Interne,Hôpital Cochin, PARIS.2009.
116. Becker-Merok A et al. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. J Rheumatol. 2006;33(8):1570-7. Steiman AJ et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2014;41(9):1808-16.
117. Published: 20 March 2014 Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a cross-sectional study of 179 cases Fatima Ezzahra Abourazzak, Samia Mansouri, Adil Najdi, Latifa Tahiri, Chakib Nejjari & Taoufik Harzy
118. Primitive Sjögren syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics Wafa Chebbi,1,& Wafa Ben Salem,1 Rim Klii,2 Wassia Kessomtini,3 Saida Jerbi,4 et Mohamed Habib Sfar1
119. La sclérodermie systémique chez l'homme : à propos de 6 observation Author links open overlay panelS. Maghfour, A. Aounallah, S. Mokni, M. Ben Kahla, R. Mesfar, W. Saidi, R. Gammoudi, N. Ghariani, C. Belajouza, B. Lobna, M. Denguezli Dermatologie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie
120. Étude prospective de prévalence des anticorps antiphospholipides conventionnels dans une population de sujets sains - 11/06/21 Médecine interne, CHU Amiens-Picardie, Amiens V. Salle 1, * , C. Gomila 2, C. Picard 3, A. Brulé 4.
121. Les polymyosites et dermatomyosites de l'adulte. Étude multicentrique tunisienne Polymyositis and dermatomyositis in adults. Tunisian multicentre study Author links open overlay panelS. Toumi a, H. Ghnaya a, A. Braham b, I. Harrabi c, C. Laouani-Kechrid a, Le groupe tunisien d'étude des myosites inflammatoires 1
122. Syndrome de Sharp : étude rétrospective de 18 cas M.E. ROUX * , J. EMMERICH * , J. CAPRON * , J.N. FIESSINGER * en 1992
123. Chahade WH , Sato EL , Moura JE , Costallat LTL , Andrate LEC . Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo / Brazil : a clinical and laboratory overview . Lupus 1995.

124. Auto - anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale par J. Sibia 2002 En France.
125. Prévalence du syndrome métabolique au cours de la PR et son association avec l'activité et la sévérité de la maladie par Dr.Mansouri Samia 2013.
126. Jarzabek - Chorzelska M , Blaszczyk M , Jablonska S , Chorzelski T. Kumar V , Beutner EH . Scl 70 antibody : a specific marker of systemic sclerosis . Br J Dermatol 1986 ; 115 : 393
127. Estelle BRANLANT - REDON 28 avril 2009 syndrome de Sjögren ou connectivite mixte description clinique , biologique , immunopathologique et approche thérapeutique.
128. Use of autoantibodies in clinical practice Stéphanie Petitpierre 1, Vincent Aubert, Annette Leimgruber, François Spertini, Pierre-Alexandre Bart.
129. Syndrome de Sjögren : quand le suspecter et comment le confirmer ? Aikaterini Liapi ,Alice Horisberger ,François Spertini ,Camillo Ribi. ALLERGO-IMMUNOLOGIE 6 avril 2016

ANNEXES

Annexe (1) : fiche de renseignement.

UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSIBA BENBOUALI
(CHU BLIDA)
UNITE D'IMMUNOLOGIE
025323967/71 POSTE 220
immunoblida@gmail.com
P^r MAGHLAOUI
P^rBOUDJELLA

**FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR LES
MALADIES AUTO-IMMUNES**

Numéro d'identification :

Nom et prénom :

Sexe :

Age :

N° de téléphone :

Service :

Date :

Nom du médecin traitant :

ELEMENTS MOTIVANT LA DEMANDE

1- Signes généraux : oui / non

- Fièvre Asthénie Amaigrissement Obésité
Retard staturo-pondérale alcoolisme tabagisme
Anorexie

2- Signes ostéo-articulaires et musculaires : oui / non

- Arthralgie
Localisation :
Arthrite
Localisation :
Douleurs musculaires :
Ostéopénie

3- Signes cutané-muqueuses : oui / non

- Phénomène de Raynaud Sécheresse muqueuse
Photosensibilité vespertilio durcissement cutané
nodules rhumatoïde

4- Signes digestifs : oui / non

- Diarrhée Douleurs abdominales Vomissements
Ballonnement Anorexie Dysphagie Trouble de transit

5- Signes cardio-vasculaires et pulmonaires :

- Tachycardie HTA Péricardite Thrombose Pleurésie
TAP Embolie pulmonaire Syndrome interstitiel
Autres.....

6- Signes neuropsychiatriques

- Neuropathie périphérique Ataxie Psychose aiguë Troubles
visuels

7- Signes gynécologiques

- ABRT nombre précoce tardif infertilité

8- Signes hématologiques

- Anémie (normocytaire/ macrocytaire/ microcytaire/ normochrome/
hypochrome) leucopénie autre :.....
VS.....

9- Signes radiologiques :

.....

10- Signes néphrologiques :

Hématurie protéinurie syndrome néphrotique

Autre

11- Antécédents :

Diabète maladie auto-immunes

Autres.....

12- Cas similaires dans la famille :

.....

13- Date de début de la symptomatologie.....

14- Eventuel traitement

.....

.....

15-Examens demandés :

FICHE DE RENSEIGNEMENT DES MALADES ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

DATE:

NOM :

AGE :

ADRESSE :

N° d'identification :

PRENOM :

SEXE :

N° de téléphone :

Hospitalisé

Externe

Médecin traitant :

CHU :

Service :

Antécédents personnels :

Tabac :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
HTA :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Hypercholestérolémie :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autre affection auto-immune :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si oui préciser

Antécédents familiaux :

Rhumatisme inflammatoire chronique :

Si oui préciser

Début de la symptomatologie :

Signes cliniques :

- Duree raideur matinal (mn) :
- Nombre d'articulations douloureuses sur 28 sites (NAD) :
- Nombre d'articulations gonflées sur 28 sites (NAG) :
- Evaluation globale de la maladie par le malade (%) :
- Evaluation globale de la maladie par le médecin (%) :

Siege de la synovite :

	Droite	Gauche
Main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poignet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epaule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hanche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genoux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cheville	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durée de la symptomatologie :

Score critères ACR/EULAR 2016 :

SCORE DAS28 :

Pleuro-pulmonaire
Oculaire
Fievre

Cardio-vasculaire
Ténosynovite
Fatigue

Traitement :

AINS :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Antalgiques :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Corticoides :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Hydroxychloroquine :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Sulfasalazine :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Leflunomide :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Methotrexate :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Rituximab :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Etanercept :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Infliximab :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Adalimumab :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Acide folique :	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

Date du début de traitement :

Examens demandés :

- Bilan inflammatoire :
immunité :

- Bilan d'auto-

VS
CRP
EPP
FNS

FR
ACCP
FAN
Autres
.....

Tubes prélevés :

- Tube citraté
- Tube EDTA
- Tub sec

Annexe (02) : Mode opératoire de la technique IFI.

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

Annexe (03) : 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)
- 2) Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.
- 3) Distribuer 100 µl de conjugué dans chaque puits.
- 4) Incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.
- 5) Distribuer 100 µl de substrat dans chaque puits. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.
- 6) 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 (04) : Mode opératoire de la technique d'agglutination au Latex.

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

Annexe (05) : Mode opératoire de la technique Waaler - Rose.

Méthode qualitative :

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

Méthode quantitative :

- 1) Déposer 50 Microl e solution saline 9g / 1 sur chacun des cercles 2 à 6 de la lame.
- 2) Avec une pipette automatique, déposer 50MicroLd'échantillon sur le cercle I 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 - UL / ml).

Annexe (06) : Vitesse de sédimentation.

- Le prélèvement sanguin est récupéré dans un tube citrate (sang et anticoagulant).
- A l'aide d'une poire, aspirer le sang à l'intérieur d'un tube vertical gradué appelé tube de Westergreen.
- La vitesse à laquelle les globules rouges sédimentent est reportée en mm / h.
- Les résultats sont donnés en mn / h à la première heure et éventuellement, en mm / h à la deuxième heure.

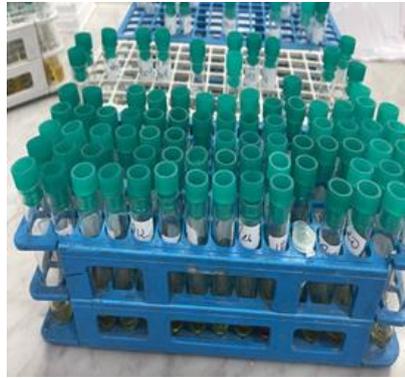
Annexe (07) : Anticorps anti-phospholipides.

- Les antigènes utilisés sont purifiés dans les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif.
Les contrôles pré-dilués et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits.
- Une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits.
- Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage.
- Un conjugué enzymatique anti Ig humaine (GAM pour le test de screening et mono spécifique pour l'identification) est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les autoanticorps du patient.
- Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage.
- L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée.

Annexe (08) : Appareillage.



Micropipette



tubes de prélèvements



centrifugeuse



Agitateur



microscope (SCOPE)



Lecteur IFI et ELISA (das AP22 BLOT ELITE)



Turbidimétrie laser SPA PLUS