



**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

*Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie*

Année universitaire 2022 - 2023

Thèse N° : ...../.....

**THESE**

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE  
DES MALADIES AUTO-IMMUNES DANS LES SERVICES DE MEDECINE  
INTERNE AUX CHU MERE-ENFANT LE LUXEMBOURG ET CHU GABRIEL  
TOURE DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le.... /... / 2023 devant la faculté de Médecine et  
d'Odontostomatologie.

Par

**Mme. TCHATCHOU NUMEN Kevine**

Pour obtention du Diplôme de Docteur en Médecine  
(DIPLOME D'ETAT)

**JURY**

Présidente : **Mme. KAYA Assétou SOUKHO**, Professeur Titulaire  
Membres : **M. Seydou SY**, Maître de Conférences  
**M. Mahamadou SALIOU**, Médecin interniste  
Co-Directeur : **M. Youssouf FOFANA**, Médecin interniste  
Directeur : **M. Djibril SY**, Maître de Conférences

# **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

### **Dédicaces**

*Je dédie ce travail :*

***Au Seigneur DIEU le Père Céleste, l'omnipotent, l'omniprésent ; je te remercie de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que la capacité pour dépasser toutes les difficultés, permis de mener à bien ce travail ; sans toi, rien ne serait possible.***

***À mes parents, NUMEN John TEMDIA, WANDJI Yvonne Epse NUMEN ;***

*Selon les dix commandements, après Dieu c'est vous mes chers parents, vous êtes sa première représentation dans ma vie sur cette terre, sans vous je n'aurais pas vu le jour, je n'aurais pas réalisé ce travail. Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie. Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre patience, soit le témoignage de mon immense gratitude et de mon éternelle reconnaissance, qui si grandes qu'elles puissent être, ne seront à la hauteur de vos sacrifices et vos prières pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour. Je vous aime.*

*À toi mon papa, digne fille que j'ai toujours voulu être à tes yeux et dans ton cœur, je pense avoir failli à ce devoir. Je n'ai pas respecté l'ordre des choses que nous avons convenu ensemble. Malgré cela tu n'as pas cessé de me soutenir. Mon cher papa, mon petit dieu sur terre, ma vie ; je te dédie principalement ce travail, il est à toi. Je t'aime papounet.*

***À mon grand frère NKIKAM NUMEN Julio,***

*Par ton nom, tu es mon grand-père, par tes actes tu es plus qu'un grand frère, mon second papa ; tu as toujours su être présent quand les occasions se sont présentées, tu n'as manqué à aucune. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Je t'aime.*

## Remerciements

*À mes frères et sœurs (NUMEN), Christelle, Junior et Jordan ; Vous étiez toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments ; vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous aime*

*À mes feus grands-parents, J'aurai aimé que vous soyez à mes côtés ce jour... Mais le destin en a décidé autrement...J'espère que vous êtes fiers de moi d'où vous êtes. Que vos âmes reposent en paix et que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa Sainte miséricorde.*

*À mes oncles et tantes, Papa Tama, Tonton Djibril, Tonton Abdoul, Maman Viviane, Maman Ngountchou, Magni Aïchatou ; aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour vous. Je suis reconnaissante pour tous les encouragements, le soutien et tous ce que vous avez fait pour moi. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.*

*À mes cousins et cousines, Maman Florence, Miranda TCHANDA, Nicole, Eliot NGAMEN, Remi NOUSSI, Clovis NKIKAM, Jean-Claude KASSI ; thank you for your love. Your encouragement has been very supportive. Be sure to find in this work, the expression of my affection. May God bless you and keep you healthy.*

*À Florine METIEKOUENG (ma mère de Bamako), depuis mon arrivé au Mali jusqu'à ce jour, tu as toujours été d'un grand soutien surtout par tes conseils. Tu as su jouer ton rôle en tant que mère dans ce pays et en plus tu es devenue une grande sœur. Merci d'avoir été un guide. Que l'Eternel notre Dieu te montre le chemin que tu dois suivre et te dicte quoi faire.*

*À mes « MACARONS » Dr Larissa BELOMO et Lucrette MAGNE, chacune unique à son genre, à chacune sa particularité, chacune son histoire dans ma vie, je sais une chose c'est que je suis contente et heureuse de vous avoir près de moi. Puisse Dieu vous donné santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

*Aux particuliers, Dr Octavie MINKUE, Patricia EBENDA, Glwadays TIEFANG ; je ne saurai exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement, je vous dis merci en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez et votre bonté exceptionnelle. Dr Landry NGUEMENI et Dr Bricele TCHOUPOU ; mes compagnons de lecture, à tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs, les nuits blanches d'études*

*préparant les différents examens ; merci de votre assistance. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*À mes enfants de Bamako, Gismard MAPOUOCHI, Chris Kevin, Ricardo WANDA ; merci pour le soutien et les différents sacrifices. Je vous souhaite une longue et joyeuse vie.*

*À ma famille de Bamako, nous sommes mieux en famille que seul, merci à vous pour les différents moments partagés, ces moments de détente. Que le tout puissant donne à chacun la grâce d'atteindre ses objectifs.*

*À mes aînés du service de médecine interne CHME Luxembourg, Dr Samba DIARRA, Dr Sibi Hamounié, Dr Amidou KASSAMBARA, Dr Lassine BAGAYOKO, Kadidia MAÏGA, Yacouba TAMBOURA ; merci des moments partagés, heureuse carrière à chacun.*

*À mon équipe de garde, Yunus KANE, Aboubacar BAGAYOKO, Tata CISSE ; Merci pour les moments que nous avons partagés au cours de nos différentes gardes, vous avez fait de moi un chef, avec vous j'ai appris le sens du travail d'équipe. Soyez bénis et que Dieu vous oriente dans la suite de votre formation.*

*Au personnel du service de médecine interne CHME Luxembourg, merci pour tout.*

*À tous mes Aînés, Dr Lorraine, Dr Christelle, Dr Séphora, Dr Adrien, Dr Owona, Dr Nkamen, Dr Jacques, Dr Winnie, Dr Romuald NYANKE ; merci pour vos conseils et soutiens depuis ma première année d'étude. Soyez bénis.*

*À l'AEESCM « Association des Elèves Etudiants et Stagiaires Camerounais au Mali », merci de m'avoir accueilli, d'avoir été une seconde famille et de m'avoir permis de m'épanouir dans ce pays. Que vos objectifs ne s'éteignent pas.*

*À la 13<sup>e</sup> promotion du numerus clausus, tout ce cursus je l'ai fait avec vous et il était plutôt plein de surprises. Merci pour les moments. Je vous souhaite de réussir.*

*Au Mali, l'hospitalité et la simplicité de ton peuple sont au-dessus de tous les mots. Tu es une deuxième terre pour moi, que la paix soit la seule volonté qui ne meurt jamais.*

*Une spéciale dédicace à une personne qui partage ma vie : M. TENE Hermand ; merci pour ton soutien moral, ton amour et ton grand cœur. Que Dieu nous accorde le bonheur que nous méritons.*

*À TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER, À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, que le tout puissant vous bénisse.*

*Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme. Merci*

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAE	: Anticorps Anti-Endomysium
AAG	: Anticorps Anti-Gliadine
AAN	: Auto anticorps naturels
AAT	: Anticorps anti-thyroïdien
AATG	: Ac anti-thyroglobuline
Ac anti LC1	: Anticorps anti anti-cytosol
Ac anti-LKM1	: Anti-microsomes de type 1
Ac	: Anticorps
ACAD	: Activated cell autonomous death
ACR	: American College of Rheumatology
ADA	: American Diabetes Association
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADD	: Age de découverte du diabète
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigènes
AI	: Auto-immune
AICD	: Activation induced cell death
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIRE	: Autoimmune regulator
ALAT	: Alanine amino-tranfèrase
ALPS	: Auto immune Lymphoproliferative Syndrome
AML	: Anti-muscles lisses
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-MBG	: Anti membrane basale glomérulaire
APECED	: Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy
APS1	: Auto immune Poly Endocrine Syndrome type 1
ASAT	: Aspartate amino-tranfèrase
ATG	: Anticorps anti-transglutaminase
ATPO/AATPO	: Ac anti-thyro-peroxydase
BAFF	: B-Cell activating factor of the TNF family
Bim	: Bcl-2 Interacting mediator of cell death
BLIMP1	: B Lymphocytes-Induced Maturation Protein-1
BNP	: Peptide natriurétique de type B
CCP	: Anti-peptide cyclique citrulliné
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CPK	: Créatine phosphokinase
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CTLA-4	: Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4
DISC	: Death inducing signalling complex



EAE	: Encéphalomyélite auto immune expérimentale
ECG	: Electrocardiogramme
EFR	: Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ETP	: Education thérapeutique du patient
EULAR	: European League Against Rheumatism
EUSTAR	: European Scleroderma Trials and Research Group
Fas	: Fragment Apoptosis Stimulating
FasL	: Fas Ligand
Foxp3+	: Forkhead box P3
FT4	: Thyroxine libre
GAD	: Glutamic Acid Decarboxylase
HAI	: Hépatite auto-immune
HAS	: Haute Autorité de Santé
HLA	: Human Leukocyte Antigen (antigène leucocytaire humain)
HTA	: Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
http	: Hypertension pulmonaire
IA2A	: Anticorps anti-tyrosine phosphatase
IAA	: Anticorps anti-insuline
IAIHG	: International Autoimmune Hepatitis Group
ICA	: Anticorps anti-ilots de Langerhans
Ig	: Immunoglobuline
IgA	: Immunoglobuline A
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
IP	: Insuffisance pondérale
IPEX	: Immunodysregulation polyendocrinopathy x-linked
IPP	: Inhibiteur de la pompe à protons
ISPAD	: International society for pediatric and adolescent diabetes
IVG	: Interruption volontaire de la grossesse
LB	: Lymphocyte B
LDH	: Lactate déshydrogénase
LT	: Lymphocyte T
MAI	: Maladie auto immune
MCP	: Métacarpo-phalangienne
MCTD	: Mixed connectivite tissue disease
mTEC	: Cellules épithéliales thymiques médullaires
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
NOD	: Non Obese Diabetic
nTEG	: Lymphocytes T régulateurs naturels

NYHA	: New York Heart Association
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PNDS	: Protocole national de diagnostic et de soins
pTreg	: Lymphocytes T régulateurs périphériques
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	: Reflux gastro-œsophagien
SA	: Semaine d'aménorrhée
ScS	: Sclérodémie systémique
SEP	: Sclérose en plaques
SHP1	: Src homology region 2 domain containing phosphatase-1
SI	: Sans information
SLA	: Soluble liver antigen
SLS	: Scleroderma Lung Study
TCA	: Temps de céphaline activée
Teff	: Lymphocyte T effecteur
TGFβ	: Facteur de croissance transformant bêta
TNFα	: Tumor Necrosis Factor alpha
TP	: Taux de prothrombine
Treg	: Lymphocytes T régulateurs
TSH	: Thyroestimuline
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
γGT	: Gamma glutamyl transferase

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À notre Maître et Présidente du Jury,

**Professeur KAYA Assétou SOUKHO**

- ✚ Professeur titulaire en Médecine interne à la Faculté de Médecine et Odontostomatologie (FMOS) ;
- ✚ Première femme agrégée en Médecine interne au Mali ;
- ✚ Praticienne hospitalière dans le service de Médecine interne du CHU Point-G ;
- ✚ Spécialiste en endoscopie digestive ;
- ✚ Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée ;
- ✚ Spécialiste en Médecine interne de l'université de Cocody (Côte d'Ivoire);
- ✚ Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc);
- ✚ Titulaire d'un certificat de formation sur la prise en charge du diabète et complications, à Yaoundé (Cameroun) ;
- ✚ Membre du bureau de la Société de Médecine interne du Mali (SOMIMA);
- ✚ Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine interne (SAMI).

**Honorable maître,**

Vous nous faites un honneur incommensurable en acceptant de présider ce jury malgré votre agenda chargé.

Ce qui n'est guère étonnant en tant qu'icône chevronné dans le monde de la recherche scientifique et médicale au bénéfice des malades. Vous avez constamment la passion et le souci pour le travail bien fait et la recherche.

Maître ouvert, au contact facile, soucieux et sensible aux problèmes de ses disciples dans le respect de la vie humaine, recevez ici et dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde gratitude.

À notre Maître et Membre du Jury,

**Dr Mahamadou SALIOU**

- ✚ Médecin interniste
- ✚ Chargé de Recherche
- ✚ Praticien hospitalier et chef du Service de Médecine interne du CHU Gabriel Touré
- ✚ Titulaire d'un Diplôme Universitaire (DU) de diabétologie
- ✚ Titulaire d'un Diplôme universitaire de VIH
- ✚ Titulaire d'un Diplôme universitaire (DU) de Rhumatisme et Maladie Systémique
- ✚ Membre du Bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)

**Cher Maitre,**

Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable pour la réalisation de ce document. Vos immenses qualités cliniques et scientifiques, votre sens élevé du travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre patience font de vous un maitre respectable et admiré de tous.

Trouvez ici l'expression de notre profond respect.

À notre Maître et Membre du Jury,

**Pr Seydou SY**

- ✚ Maître de conférences en Néphrologie à l'USTTB-FMOS
- ✚ Praticien hospitalier au CHU du Point G
- ✚ Ancien Interne des hôpitaux du Mali
- ✚ Diplômé en Techniques d'Épuration Extra-rénale à l'Université de Strasbourg, France
- ✚ Diplômé en Lithiase urinaire : du diagnostic au traitement à l'Université Pierre et Marie Curie Sorbonne Université de Paris, France
- ✚ Diplômé en Néphrogériatrie à l'Université Paris-Diderot, Paris 7, France
- ✚ Détenteur du Diplôme de Formation Médicale Spécialisée et Approfondie en Néphrologie à la faculté de Médecine Paris Descartes, France
- ✚ Membre et secrétaire général de la commission chargée des activités scientifiques et culturelles de la Société de Néphrologie du Mali (SONEMA)
- ✚ Membre de la société Africaine de Néphrologie (AFRAN)
- ✚ Membre de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT)

**Cher maître,**

Nous sommes honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Vos critiques et suggestions ont été des apports capitaux pour son amélioration. Nous sommes fiers d'être comptés parmi vos élèves.

C'est le lieu pour nous de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

Puisse l'Éternel Dieu vous bénir dans vos différentes activités !

À notre Maître et Co-directeur de Thèse,

**Dr Youssouf FOFANA**

- ✚ Spécialiste en Médecine Interne ;
- ✚ Praticien Hospitalier et Chef de Service de Médecine Interne du CHU Mère-enfant le Luxembourg ;
- ✚ Diplômé en Diabétologie ;
- ✚ Diplômé en drépanocytose ;
- ✚ Diplômé en Antibiotologie Antibiothérapie
- ✚ Secrétaire Général de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- ✚ Membre de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI) ;
- ✚ Membre de la Société d'Endocrinologie Diabétologie et Maladie Métabolique du Mali.

**Cher Maître,**

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en nous proposant ce travail. Vous nous avez impressionné par vos qualités professionnelles et intellectuelles, votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre compréhension, votre courtoisie et surtout vos qualités humaines.

Nous sommes heureuses d'avoir bénéficié de vos enseignements.

C'est un immense plaisir de vous manifester ici, notre profonde gratitude.

Puisse Dieu vous accompagner dans vos activités.

À notre Maître et Directeur de Thèse,

**Pr Djibril SY**

- ✚ Maître de conférences en Médecine Interne à la FMOS ;
- ✚ Diplômé en Médecine gériatrique de l'université de Rouen et de Paris VI en France ;
- ✚ Praticien Hospitalier au CHU du Point G ;
- ✚ Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- ✚ Ancien Interne des Hôpitaux de Bamako.

**Cher Maître,**

Nous vous sommes gré de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger cette thèse. Nous avons été profondément impressionnés par votre disponibilité et votre abord facile. Vos qualités de pédagogue, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre dynamisme font de vous un maître admiré et respecté.

Recevez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre admiration.



# **TABLES DES ILLUSTRATIONS**

## **TABLES DES ILLUSTRATIONS**

### **Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Tolérance centrale des lymphocytes T. Une forte interaction des cellules T immatures avec des autoantigènes dans le thymus peut entraîner la mort des lymphocytes (sélection négative ou délétion) ou le développement de lymphocytes T régulateurs qui migrent dans les tissus périphériques. ....	10
<b>Figure 2</b> : Schéma simplifié des réponses humorales T-dépendantes et T-indépendantes.....	19
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	77
<b>Figure 4</b> : récapitulatif des MAI Systémiques .....	92
<b>Figure 5</b> : Répartition des patients selon le type de maladies auto immunes spécifique d'organes .....	93

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Les différents mécanismes de tolérance lymphocytaire.....	8
<b>Tableau II</b> : Quelques exemples de mimétisme moléculaire.....	23
<b>Tableau III</b> : Classification des maladies auto-immunes selon le mécanisme lésionnel.....	28
<b>Tableau IV</b> : Mécanismes lésionnels des auto-anticorps.....	29
<b>Tableau V</b> : Maladies auto-immunes monogéniques et mécanismes physiopathologiques impliqués.....	31
<b>Tableau VI</b> : Maladies auto-immunes à composante multigénique et mécanismes physiopathologiques impliqués.....	31
<b>Tableau VII</b> : Quelques exemples d'association HLA-MAI.....	37
<b>Tableau VIII</b> : Maladies auto-immunes monogéniques.....	37
<b>Tableau IX</b> : Principales atteintes caractérisant une maladie auto-immune « sévère ».....	42
<b>Tableau X</b> : Principales familles d'autoanticorps rencontrées au cours des maladies auto-immunes.....	43
<b>Tableau XI</b> : Principaux anticorps anti nucléaires.....	45
<b>Tableau XII</b> : Principaux marqueurs du syndrome des anti-phospholipides (SAPL)□.....	46
<b>Tableau XIII</b> : ANCA et maladies associées.....	48
<b>Tableau XIV</b> : Anticorps associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	49
<b>Tableau XV</b> : Principaux éléments biologiques au cours des maladies auto-immunes.....	51
<b>Tableau XVI</b> : Critères diagnostique du Lupus érythémateux disséminé.....	52
<b>Tableau XVII</b> : Critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.....	53
<b>Tableau XVIII</b> : Critères du groupe de consensus américano-européen (AECG) pour le syndrome de Gougerot-Sjögren. [8].....	55
<b>Tableau XIX</b> : Critères de classification du Gougerot-Sjögren : ACR/EULAR 2016 [8].....	56
<b>Tableau XX</b> : Critères de classification de la sclérodémie systémique de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2012. [8].....	57
<b>Tableau XXI</b> : Critères diagnostiques de la connectivité mixte.....	58
<b>Tableau XXII</b> : Immunosuppresseurs dans les maladies systémiques et/ou auto-immunes : principales caractéristiques.....	60
<b>Tableau XXIII</b> : Corticothérapie et immunosuppresseurs au cours de la grossesse.[8].....	63
<b>Tableau XXIV</b> : Principales mesures associées à la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes.....	67
<b>Tableau XXV</b> : Répartition des patients selon les fréquences des MAI par an.....	76
<b>Tableau XXVI</b> : Répartition des patients selon l'année et le mode de recrutement.....	76

---

<b><u>Tableau XXVII</u></b> : Répartition des patients selon la structure de recrutement.....	77
<b><u>Tableau XXVIII</u></b> : Répartition des patients selon le sexe .....	77
<b><u>Tableau XXIX</u></b> : Répartition des patients selon la région de provenance.....	78
<b><u>Tableau XXX</u></b> : Répartition des patients selon l'occupation.....	78
<b><u>Tableau XXXI</u></b> : Répartition des patients selon les différentes manifestations cliniques.....	79
<b><u>Tableau XXXII</u></b> : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (1) ...	80
<b><u>Tableau XXXIII</u></b> : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (2)..	81
<b><u>Tableau XXXIV</u></b> : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (3)..	82
<b><u>Tableau XXXV</u></b> : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (4)....	83
<b><u>Tableau XXXVI</u></b> : Répartition des patients selon les antécédents personnels médicaux .....	84
<b><u>Tableau XXXVII</u></b> : Répartition des patients selon les antécédents personnels chirurgicaux .	84
<b><u>Tableau XXXVIII</u></b> : Répartition des patients selon le terrain obstétrical .....	85
<b><u>Tableau XXXIX</u></b> : Répartition des patients selon les antécédents gynéco-obstétricaux.....	85
<b><u>Tableau XL</u></b> : Répartition des patients selon les antécédents familiaux .....	86
<b><u>Tableau XLI</u></b> : Répartition des patients selon la consommation de toxique .....	86
<b><u>Tableau XLII</u></b> : Répartition des patients selon la présence des auto anticorps des MAI.....	87
<b><u>Tableau XLIII</u></b> : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps systémiques.....	87
<b><u>Tableau XLIV</u></b> : Répartition des patients selon le type d'anticorps anti ENA .....	88
<b><u>Tableau XLV</u></b> : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps spécifique d'organe.	88
<b><u>Tableau XLVI</u></b> : Répartition des patients selon les données biologiques mesurant le degré de l'inflammation.....	89
<b><u>Tableau XLVII</u></b> : Répartition des patients selon le diagnostic retenu .....	90
<b><u>Tableau XLVIII</u></b> : Répartition des patients selon le type de maladie systémique .....	90
<b><u>Tableau XLIX</u></b> : Répartition des patients selon le type de connectivites.....	90
<b><u>Tableau L</u></b> : Répartition des patients selon le type de syndrome de SHARP.....	91
<b><u>Tableau LI</u></b> : Répartition des patients selon le type de vascularites systémiques auto immunes .....	91
<b><u>Tableau LII</u></b> : Répartition des patients selon la présence de maladies auto immunes associées .....	93
<b><u>Tableau LIII</u></b> : Répartition des patients selon la présence ou l'absence de comorbidités .....	94
<b><u>Tableau LIV</u></b> : Répartition des patients selon les différentes comorbidités.....	94
<b><u>Tableau LV</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités hématologiques .....	95
<b><u>Tableau LVI</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités cardiovasculaires .....	95
<b><u>Tableau LVII</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités infectieuses.....	96

<b><u>Tableau LVIII</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités respiratoires .....	96
<b><u>Tableau LIX</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités endocriniennes.....	97
<b><u>Tableau LX</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités néphrologiques.....	97
<b><u>Tableau LXI</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités psychiatriques.....	97
<b><u>Tableau LXII</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités neurologiques.....	98
<b><u>Tableau LXIII</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités métaboliques.....	98
<b><u>Tableau LXIV</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités digestives .....	99
<b><u>Tableau LXV</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités rhumatologiques.....	100
<b><u>Tableau LXVI</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités dermatologiques .....	100
<b><u>Tableau LXVII</u></b> : Répartition des patients selon les comorbidités d'origine tumorale.....	101
<b><u>Tableau LXVIII</u></b> : Répartition des patients selon le type de traitement .....	101
<b><u>Tableau LXIX</u></b> : Répartition des patients selon le type de corticothérapie .....	101
<b><u>Tableau LXX</u></b> : Répartition des patients selon le type de molécule utilisé dans les maladies auto immunes systémiques.....	102
<b><u>Tableau LXXI</u></b> : Répartition des patients selon le type de molécule utilisé dans les maladies auto immunes spécifiques d'organes.....	102
<b><u>Tableau LXXII</u></b> : Répartition des patients selon le devenir du patient .....	103
<b><u>Tableau LXXIII</u></b> : Relation entre la tranche d'âge et les types de connectivites.....	103
<b><u>Tableau LXXIV</u></b> : Relation entre le sexe et les types de connectivites .....	104
<b><u>Tableau LXXV</u></b> : Relation entre la tranche d'âge et le type de MAI spécifiques d'organe..	104
<b><u>Tableau LXXVI</u></b> : Relation entre le sexe et le type de MAI spécifiques d'organe.....	105
<b><u>Tableau LXXVII</u></b> : Relation entre les types de connectivites et les manifestations cliniques .....	105
<b><u>Tableau LXXVIII</u></b> : Relation entre les types de MAI spécifiques d'organe et les manifestations cliniques .....	106

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS .....	3
1. Objectif Général .....	3
2. Objectifs Spécifiques.....	3
1. GENERALITES .....	5
1.1. Définitions .....	5
1.2. CHAPITRE I : Données Générales des Maladies auto immunes .....	6
1.3. CHAPITRE II : Aspects épidémiologiques .....	33
1.5. CHAPITRE IV : Aspects Thérapeutiques des Maladies auto immunes .....	59
2. MÉTHODES D'ÉTUDE .....	70
2.1. Lieu et Cadre de l'étude .....	70
2.2. Type et Période d'étude.....	71
2.3. Population de l'étude.....	71
2.4. Échantillonnage .....	72
2.5. Collecte de données.....	72
2.6. Saisie et analyse des données .....	72
2.7. Considérations éthiques et administratives éventuelles .....	72
2.9. Diagramme de Gant .....	74
3. RESULTATS .....	76
3.1. Résultats globaux des MAI.....	76
3.2. Données sociodémographiques .....	77
3.3. Données cliniques.....	79
3.4. Données biologiques.....	87
3.5. Diagnostics .....	90
3.6. Comorbidités .....	94
3.7. Traitement.....	101
3.8. Données analytiques .....	103
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	108
4.1. Limites et/ou difficultés de l'étude.....	108
4.2. Résultats globaux .....	108

4.3. Caractéristiques sociodémographiques .....	109
4.4. Données cliniques .....	109
4.5. Données biologiques .....	110
4.6. Données diagnostics .....	112
4.7. Comorbidités .....	113
4.8. Traitement .....	113
4.9. Évolution .....	114
4.10. Étude Analytique .....	114
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	117
Conclusion .....	117
Recommandations .....	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	122
ANNEXES .....	129
FICHE D'ENQUÊTE .....	129
FICHE SIGNALETIQUE.....	138
Résumé .....	138

# INTRODUCTION



## INTRODUCTION

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi du système immunitaire. Chez l'animal et chez l'Homme, la rupture de tolérance au soi conduit à l'activation de lymphocytes T et B auto-réactifs, entraînant la production de cellules effectrices ou d'auto-anticorps reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires qui dans certains cas peuvent aboutir à une symptomatologie clinique responsable de maladies auto-immunes [1]. Celles-ci peuvent être confinées spécifiquement à un organe ou être diffuses [2]. Elles ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des auto-anticorps (aAc) est fondamental. Et peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (autrefois nommées collagénoses, terme limitatif et incorrect qu'il ne faudrait plus utiliser) [3].

Dans le monde on estime que 5 à 8% de la population est touchée par une maladie auto-immune. Si quelques-unes d'entre elles sont aussi fréquentes chez les hommes et les femmes (comme le diabète de type 1), 80% des cas concernent des femmes. Notons que l'âge de survenue de ces maladies est très variable [4].

En France, la prévalence de ces maladies auto immunes varient d'une maladie à l'autre, dont les plus représentées sont : la thyroïdite d'Hashimoto (1000-1500/100000), la maladie de Basedow (500-1500/100000) dans les MAI spécifiques d'organes ; la polyarthrite rhumatoïde (300-800/100000) et le lupus érythémateux disséminé (40-50/100000) dans les MAI systémiques. Également avec une prédominance chez les femmes [5].

En Afrique, elles ont été pendant longtemps considérées comme très rares voire inexistantes parce que méconnues et non diagnostiquées ; ceci pour plusieurs raisons. Au cours de ces dernières années, la prévalence de ces MAI a augmenté régulièrement dans la plupart des pays africains [2]. Comme le montre les études faites au Congo (où les connectivites prédominent avec pour motif de consultation des poly arthralgies inflammatoires) et récemment au Mali (où les MAI spécifiques d'organes « dominées par le diabète de type 1, la maladie de Basedow » seraient plus prévalent que celles dites systémiques « dominées par le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde ») [6,7].

Bien que l'étude récente faite au Mali ait montré une prédominance des MAI spécifiques d'organe sur les MAI systémiques ; il serait important de garder une observation sur l'évolution ou une possibilité de variation de ces maladies auto-immunes au Mali.

Afin de mieux surveiller leur évolution ; nous nous proposons de décrire leur profil épidémiologique, clinique et biologique dans les services de médecine interne du Centre Hospitalier Mère-Enfant le Luxembourg et du Centre Hospitalier Universitaire du Gabriel Touré.

### **Hypothèses de recherche**

- Les maladies auto immunes systémiques et spécifiques d'organes sont fréquentes en médecine interne ;
- Les maladies auto immunes systémiques et spécifiques d'organes sont de diagnostic souvent complexe.

## **OBJECTIFS**

### **1. Objectif Général**

Étudier les maladies auto-immunes chez les patients vus en consultation externe et hospitalisés dans les services de médecine interne CHU Mère-Enfant « Le Luxembourg » et du CHU Gabriel Touré.

### **2. Objectifs Spécifiques**

- Déterminer la fréquence des maladies auto-immunes ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des maladies auto-immunes ;
- Déterminer les manifestations cliniques des maladies auto-immunes les plus fréquentes ;
- Déterminer les anomalies biologiques des maladies auto-immunes ;
- Décrire l'aspect thérapeutique des maladies auto-immunes.

# GENERALITES

# 1. GENERALITES

## 1.1.Définitions

Dans l'environnement qui nous entoure (air, eau, terre), il existe de nombreux organismes pathogènes microscopiques qui sont en contact permanent avec notre corps, et qui représentent un véritable danger pour notre santé puisqu'ils sont souvent les causes directes de maladies. La seule chose qui nous protège de leurs dangers et qui nous permet de rester souvent en bonne santé c'est l'immunité.

En biologie et en médecine, l'immunité, est la capacité (naturelle ou acquise) d'un organisme à se défendre contre des substances étrangères et des agents infectieux (bactéries, virus, parasites). C'est l'une des principales lignes de défenses biologiques tout en présentant une certaine tolérance immunologique (nécessaire pour éviter par exemple une maladie auto-immune...) [1].

Les maladies auto-immunes (MAI) se définissent comme l'ensemble des manifestations pathologiques liées à la mise en jeu des effecteurs du système immunitaire, lymphocytes B et lymphocytes T, spécifiques des antigènes (Ag) de l'organisme auquel ce système appartient (antigènes du soi) [8]. Alors que normalement, le système immunitaire réagit contre les agents extérieurs qui agressent l'organisme, dans la maladie auto-immune, les tissus et les cellules normales de l'organisme sont considérés comme des corps étrangers et agressifs. Ainsi, l'organisme produit alors des anticorps dirigés contre lui-même et est attaqué par son propre système de défense immunitaire. La classification des maladies auto-immunes se révèle être une science délicate et incertaine, car on ne comprend pas tous les mécanismes déclenchant ces maladies. Sur un plan clinique et biologique, on classe habituellement les maladies auto-immunes en deux groupes principaux : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes caractérisées par des lésions limitées à un tissu (comme les thyroïdites auto immunes, la maladie de Biermer, l'anémie hémolytique auto immune...), à l'opposé des maladies auto-immunes systémiques caractérisées par des lésions bien plus étendues (comme le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie systémique...). Dans la très grande majorité des cas, les maladies auto-immunes, qu'elles soient spécifiques ou non d'organes, sont des maladies multifactorielles : c'est-à-dire qu'un ensemble de facteurs de risque génétiques et environnementaux contribuent à leur apparition [1].

La prise en charge des maladies auto immunes est délicate et souvent très difficile. Le traitement des maladies auto-immunes fait souvent appel à une stratégie

d'immunosuppression non spécifique associant habituellement la corticothérapie et les immunosuppresseurs. Cependant ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes, mais leurs principaux objectifs thérapeutiques visent à prévenir la progression de la maladie, à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie du patient ; mais ne guérit pas la maladie.

## **1.2. CHAPITRE I : Données Générales des Maladies auto immunes**

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune [9]. La survenue des MAI implique la présence dans le répertoire périphérique de clones lymphocytaires auto réactifs (lymphocytes T et B auto réactifs) dont l'activation et la différenciation sont induites et guidées par les autoantigènes.[8] Ayant pour conséquences la production d'anticorps ou de cellules effectrices reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires.

Noter qu'au préalable, la nécessité d'une contre-sélection des clones lymphocytaires auto réactifs implique des mécanismes de tolérance centraux et périphériques [8].

### **1.2.1. Notion de tolérance immunologique**

#### **a. Signification et Mécanisme**

La tolérance immunitaire se manifeste par un état actif de non-réponse du système immunitaire vis-à-vis de certains antigènes avec lesquels il a été au préalable en contact. Une tolérance immunitaire spécifique s'exerce vis-à-vis de constituants du soi ou considérés comme non pathogènes du fait de l'absence de signal de danger. Les mécanismes de tolérance naturelle sont acquis au cours du développement in utero. Les mécanismes de tolérance immunitaire sont multiples et ont pour objectif de prévenir les réactions d'auto-immunité [1].

Il peut s'agir entre autres des mécanismes de tolérance lymphocytaires : la tolérance centrale et la tolérance périphérique.

La tolérance centrale aboutit à la délétion clonale de lymphocytes réactifs vis-à-vis d'antigènes du soi, dans le thymus pour les lymphocytes T, ou dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B. L'acquisition de la tolérance centrale se déroule lors des processus de différenciation des lymphocytes T et B.

La tolérance périphérique repose sur plusieurs mécanismes dont notamment la suppression de la réponse immune par les lymphocytes T régulateurs [1].

**Tableau I** : Les différents mécanismes de tolérance lymphocytaire.

<b>Tolérance centrale</b>	<b>Tolérance périphérique</b>
Réédition du récepteur	Réédition du récepteur
Anergie	Anergie
Délétion	Délétion
Génération de cellules T reg	Indifférence lymphocytaire
	Action des cellules T reg

## **b. Tolérance lymphocytaire T**

### **❖ Tolérance centrale**

L'origine et la différenciation des lymphocytes T débutent depuis la moelle osseuse jusqu'à la sortie du thymus. Durant cette différenciation, les précurseurs lymphocytaires T acquièrent un récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR) capable de reconnaître les molécules de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimées par les cellules épithéliales de la corticale thymique.[1,8] La structuration finale du TCR dépendant des hasards des recombinaisons de l'ADN, plusieurs étapes (appelées sélections) de reconnaissance des TCR par des antigènes du soi s'effectuent dans le thymus. Ces étapes de sélection ont pour finalité de sélectionner des thymocytes ayant un TCR fonctionnel et non susceptible d'induire des phénomènes d'auto-immunité en périphérie. Il est important de comprendre que seuls des antigènes du soi sont exprimés et présentés par les cellules épithéliales corticales et par les cellules dendritiques médullaires du thymus. L'avidité du TCR pour le complexe CMH-antigène détermine le type de signal que reçoit le thymocyte [1].

Les différentes étapes franchies au cours de la différenciation des thymocytes et aboutissant à la production de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ sont :

- La sélection positive permettant l'élimination des lymphocytes T dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi (ne reçoivent pas de signal de survie et meurent) [1].
- La sélection négative consiste en la délétion ou l'inactivation des cellules lymphocytaires T qui, ayant migré vers la médullaire thymique, réagissent avec une forte affinité avec les antigènes du soi, c'est-à-dire les peptides issus d'auto-antigènes présentés par les molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales de la médullaire (mTEC).[8] La protéine cruciale de cette étape est la protéine AIRE (*AutoImmune REgulator*) présente dans les cellules épithéliales thymiques médullaires

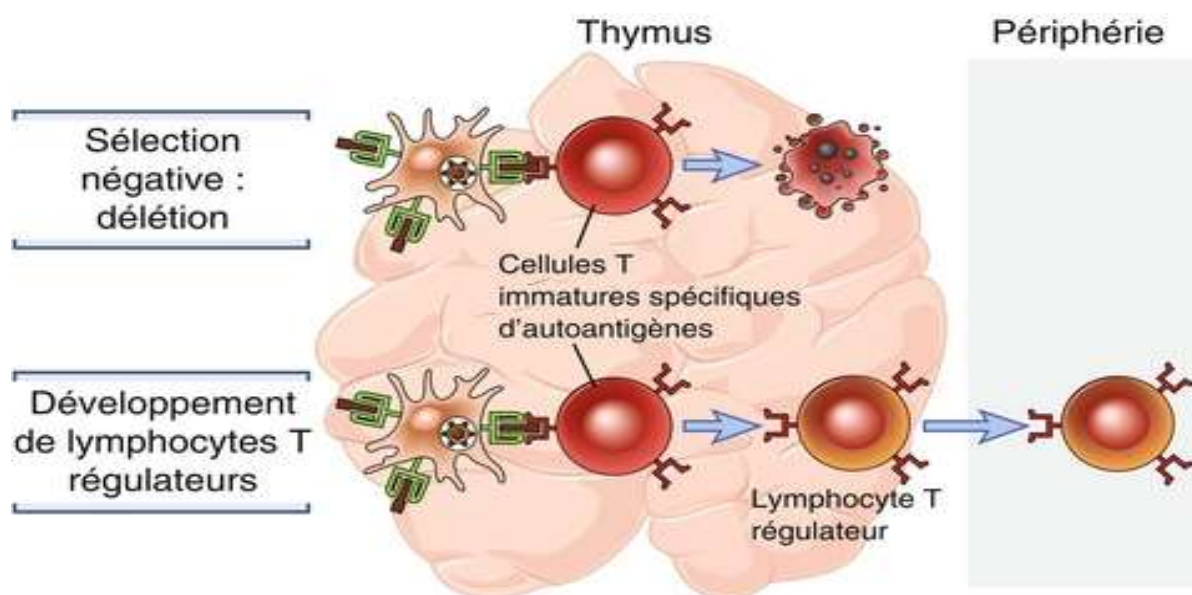


(mTEC) et indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires (spécifiques d'organes) dont la proinsuline et le cytochrome P450 1A2 qui sont la cible des auto-anticorps chez les malades porteurs d'un syndrome de polyendocrinopathie de type 1. Un déficit en AIRE induit un syndrome appelé APECED (Auto-immune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) ou APS1 (Auto-immune Polyendocrine Syndrome type 1) associant des manifestations d'auto-immunité et un déficit immunitaire [1,8].

Ces deux processus contribuent à l'établissement du répertoire lymphocytaire T périphérique capable de faire face à une grande variété d'antigènes étrangers et, théoriquement, incapable de mettre en jeu une réponse à un antigène du soi [8].

En fait, au niveau du thymus, deux mécanismes contrôlent l'émergence de lymphocytes T auto réactifs. Le premier est la délétion clonale qui consiste à l'élimination de cellules T auto réactives immatures reconnaissant des antigènes du soi. Le deuxième mécanisme de tolérance qui peut prendre place au niveau du thymus est l'anergie selon laquelle l'interaction du TCR avec le complexe peptide/CMH conduit à l'inactivation intrinsèque du lymphocyte T [8].

Le thymus intervient donc dans les processus de tolérance T non seulement par la délétion ou l'anergie des cellules T potentiellement agressives, mais aussi par la sélection positive des cellules T régulatrices (T reg) CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> qui contrôlent l'activation et la différenciation de cellules T auto réactives [8]. Suite à ses différentes étapes, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs (SP) CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup>, reconnaissant respectivement les molécules du CMH de classe I ou de classe II, quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire et migrent dans les tissus périphériques [1].



**Figure 1 :** Tolérance centrale des lymphocytes T. Une forte interaction des cellules T immatures avec des autoantigènes dans le thymus peut entraîner la mort des lymphocytes (sélection négative ou délétion) ou le développement de lymphocytes T régulateurs qui migrent dans les tissus périphériques.

#### ❖ Tolérance périphérique

La tolérance périphérique est induite lorsque les lymphocytes matures reconnaissent des antigènes du soi dans les tissus périphériques, entraînant leur inactivation fonctionnelle (anergie) ou leur mort, ou lorsque des lymphocytes auto réactifs sont contrôlés par des lymphocytes T régulateurs. La tolérance périphérique joue clairement un rôle important dans la prévention des réponses des lymphocytes T aux antigènes du soi qui sont présents principalement dans les tissus périphériques et non dans le thymus. Elle peut également fournir des mécanismes de sauvegarde pour prévenir une auto-immunité quand la tolérance centrale est incomplète.[10] La reconnaissance de l'antigène sans costimulation adéquate aboutit à une anergie ou à la mort des lymphocytes T, mais peut aussi les rendre sensibles à la suppression par les cellules T régulatrices.

Les mécanismes de tolérance périphériques sont dits intrinsèques lorsqu'ils se produisent au sein même du LT concerné, comme par exemple l'apoptose, l'anergie, l'ignorance ou le changement de phénotype. D'autres mécanismes dits extrinsèques impliquent l'intervention de cellules additionnelles, comme les Treg et les CD tolérogènes [11]. Les principaux mécanismes décrivant la tolérance périphérique des cellules T sont décrits ci-dessous.

- ***L'ignorance ou l'indifférence lymphocytaire ou ségrégation antigénique*** : Il s'agit d'une limitation des potentiels de différenciation des lymphocytes T en l'absence de stimulus immunogéniques. C'est à dire en situation normale, les lymphocytes T auto-réactifs ignorent (ne « voient » pas) leur antigène spécifique, il n'y a pas de reconnaissance de l'antigène. Du fait que : certains antigènes sont présents dans des sites privilégiés (ou dits avec privilège immunitaire) tels que le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, la thyroïde, le pancréas, le testicule. Ces auto-antigènes ne sont pas ou peu accessibles au système lymphoïde. Ils peuvent en être séparés par des barrières physiques et être isolés des systèmes lymphatiques conventionnels. Ils peuvent aussi être dans des fluides extra-cellulaires contenant des facteurs solubles tels que le TGFβ qui a des propriétés anti-inflammatoires. Enfin, certaines cellules n'expriment physiologiquement pas ou très peu les molécules du CMH (neurones, fibres musculaires), et ne peuvent donc pas être reconnues par les lymphocytes T. Il n'y a donc pas de réponse cellulaire T à ces antigènes. Cette ignorance peut être levée, par exemple, lors d'un traumatisme ou d'une infection qui entraînerait le bris de l'étanchéité du compartiment privilégié, l'Ag peut être capturé et entraîné par une CPA dans un ganglion afin d'activer un LT auto réactif [1,8,12].
- ***L'anergie*** : Les cellules T sont activées lorsque le complexe TCR/corécepteur CD4 ou CD8 reconnaît un complexe CMH-peptide à la surface d'une CPA. Toutefois, cette interaction ne peut à elle seule stimuler la prolifération des cellules T naïves et leur différenciation en cellules effectrices. On a été souligné que les lymphocytes T naïfs ont besoin d'au moins deux signaux pour induire leur prolifération et la différenciation en cellules effectrices et mémoire : le « signal 1 » est toujours l'antigène ; le « signal 2 » est assuré par des molécules de costimulation qui sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) typiquement comme faisant partie d'une réponse immunitaire innée à des microbes (ou à des cellules endommagées) [10,13].

Les molécules de costimulation les mieux caractérisées sont les molécules B-7 (*B7-1 ou CD80 et B7-2 ou CD86*). B7-1 et B7-2 sont exprimés exclusivement à la surface de cellules capables de stimuler la prolifération des lymphocytes T. Les molécules B7 interagissent avec deux types de récepteurs présents à la surface des lymphocytes T : *CD28 et CTLA-4*. La liaison B7/CD28 stimule la prolifération des cellules T. CD28 est le seul récepteur des molécules de costimulation exprimées sur les cellules T naïves. Après leur activation, les cellules T peuvent exprimer le second récepteur des molécules B7 c'est à dire CTLA-4. CTLA-4 se fixe sur les

molécules B7 avec une affinité vingt fois supérieure à celle de CD28 et induit un signal inhibiteur aux lymphocytes T activés. De ce fait, CTLA-4 joue un rôle primordial dans le contrôle de la réponse immunitaire en limitant une expansion trop importante des lymphocytes T activés par l'antigène et en permettant l'arrêt de la réponse immunitaire [13].

Ainsi l'anergie constitue un mécanisme de régulation intrinsèque des lymphocytes T définie comme une inactivation fonctionnelle qui survient lorsque ces cellules reconnaissent des antigènes en absence de costimulation d'intensité adéquate (seconds signaux) nécessaires à une activation complète des lymphocytes T ; ils ne peuvent pas développer de réponse immune effectrice, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de costimulation [1,10].

Les cellules anergiques survivent mais sont incapables de répondre à l'antigène. L'anergie peut résulter de modifications biochimiques diverses : diminution de l'expression du TCR, augmentation du seuil d'activation de la cellule par recrutement de molécules impliquées dans le contrôle négatif de la voie de signalisation du TCR comme CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) [8,10].

#### ↳ *Délétion périphérique ou L'apoptose*

La forte capacité de prolifération des LT suite à la stimulation par un antigène nécessite un contrôle efficace de leur durée de vie, afin de maintenir l'homéostasie du système immunitaire. Les LT mémoires sont donc conservés et les LT effecteurs seront éliminés par apoptose.[14] Le terme apoptose dans les années 1970 est proposé comme un mécanisme de suppression cellulaire contrôlée [15].

La délétion des lymphocytes autoréactifs dans le thymus et en périphérie est obtenue par la mort cellulaire apoptotique. Les voies d'apoptose médiées par Fas (Fragment Apoptosis Stimulating) et Bim (Bcl-2 Interacting Mediator of cell death) semblent être importantes pour les lymphocytes auto réactifs en périphérie. Bien que le signal du « récepteur de la mort » médiée par Fas et le signal de l'apoptose « régulée par BCL-2 » soient mécaniquement distincts, ces voies sont coordonnées et coopèrent dans la destruction des lymphocytes T chroniquement stimulés par des auto-antigènes in vivo [16].

Il existe deux principaux types de mécanismes apoptotiques. La mort cellulaire induite par activation (AICD, activation-induced cell death) est initiée par des récepteurs à la surface cellulaire qui se lient à des domaines de mort présents dans le cytoplasme. L'autre mécanisme

d'apoptose, la mort autonome de cellule activée (*ACAD*, activated cell autonomous death) est intracellulaire et indépendante des domaines de mort.

L'activation répétée d'un LT par son Ag spécifique, par exemple lors d'une infection chronique ou d'une maladie auto-immune, peut entraîner l'AICD. L'AICD est une voie apoptotique dépendante du TCR. Cette voie est généralement activée par la molécule CD95 (Fas) qui est un récepteur contenant un domaine de mort (FADD) et peut être activé par son ligand FasL (CD178) correspondant ou des anticorps agonistiques. Les lymphocytes T expriment le Fas, et l'expression de FasL est induite sur les lymphocytes T après activation par l'antigène (par le lien TCR-pCMH) en présence d'IL-2. L'activation du Fas déclenche la formation d'un complexe *DISC* (death inducing signalling complex) à l'intérieur de la cellule ; à leur tour, active les caspases-8 et les caspases effectrices favorisent par conséquent l'apoptose. Cette voie d'apoptose est appelée mort cellulaire induite par activation (AICD) [11,16].

Contrairement à l'AICD, la destruction des lymphocytes T activés par l'antigène lors de l'arrêt d'une réponse immunitaire à une infection aiguë nécessite le Bim, mais pas le Fas ; entraînant l'ACAD. Ce mécanisme intracellulaire indépendante du TCR fait plutôt référence à l'absence de facteurs de survie, ce qui se traduit par la mort de la cellule [16,17].

Le choix de la voie d'élimination des LT lors de la résolution d'une réponse immune dépendrait de la quantité d'antigène présent. Ainsi, à la fin d'une infection aiguë, la quantité de l'Ag étranger diminue et l'ACAD contrôlée par Bim sera préférée pour l'élimination des LT. Par contre, lors d'une infection chronique ou d'une réaction auto-immune, les dommages tissulaires libèrent une quantité constante d'Ag, ce qui maintient un niveau relativement élevé de celui-ci. Un niveau élevé d'Ag favorise plutôt l'AICD résultant de l'engagement de CD95/CD95L [11,17,18].

#### ↳ ***La Suppression ou l'immunorégulation :***

Une réponse immunitaire induit la différenciation de lymphocytes T en LT effecteurs « *Teff* » ou en LT régulateurs. Les lymphocytes T régulateurs, souvent abrégés « *Treg* », contribuent fortement à la tolérance périphérique aux antigènes du soi ; entraînant le mécanisme de l'immunorégulation, c'est-à-dire la suppression de clones T autoréactifs par d'autres populations lymphocytaires T. Cette réponse ne doit pas être trop forte pour pouvoir éliminer l'antigène mais efficace pour éviter l'emballement de la réponse immune [1,8].

On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (*nTreg* ou *tTregs*) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs adaptatifs produits en périphérie à partir de lymphocytes T conventionnels (*pTreg*). Par ailleurs, il est possible d'induire des Lymphocytes T régulateurs (*iTregs*) à partir de lymphocytes T conventionnels in vitro en présence de TGF $\beta$  ou d'IL-10 et d'IL2, certains les dénomment *Tr1*.

Les Treg naturels ont été identifiés en 1995 chez la souris, puis en 2001 chez l'homme comme une sous-population lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> exprimant constitutivement et fortement à leur surface le marqueur CD25 (la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine-2). En effet, les résultats montrent que la déplétion, chez la souris, des cellules CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> conduit au développement de maladies auto-immunes, suggérant que les cellules CD25<sup>+</sup> régulent la réponse inflammatoire et que l'IL-2 est indispensable au maintien de ces cellules. L'inconvénient majeur des CD25<sup>+</sup> est d'être également exprimé à la surface des lymphocytes T effecteurs (Teff) activés, quoique généralement à des niveaux plus faibles que sur les Treg.[19] Les Treg naturels se développent dans le thymus et sont déjà présents in utero et expriment le facteur de transcription *FoxP3* (*Forkhead box p3*) dont le niveau et la stabilité d'expression corrént avec leur fonction suppressive. Les Treg naturels sont donc CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> forts, FoxP3<sup>+</sup>. Le facteur FoxP3 est important pour la fonction suppressive des Treg naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez l'homme le syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, auto-immune Enteropathy, X-linked) caractérisé par des atteintes poly-endocriniennes et des entéropathies sévères ainsi que des allergies alimentaires multiples. Cependant, chez l'homme, il a été montré récemment que les Teff peuvent exprimer faiblement et transitoirement FOXP3 lors de leur activation. De nombreux mécanismes moléculaires de suppression médiée par les Tregs ont été décrits. Les principaux en sont les suivants : les Tregs expriment de façon constitutive CTLA-4 qui a une action inhibitrice sur l'initiation de la réponse immune lymphocytaire T par l'atténuation de l'expression des molécules de costimulation sur les cellules présentatrices d'antigène ; la forte expression du récepteur à forte affinité pour l'IL-2 (CD25, CD122, CD132) par les Tregs leur permet d'adsorber l'IL-2 environnante, empêchant ainsi les lymphocytes T conventionnels de proliférer ; les Tregs produisent des cytokines immunosuppressives soit sous forme membranaire (TGF- $\beta$ ) soit solubles (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35). La finalité commune de ces mécanismes est l'absence de production d'IL-2 par les cellules immunes effectrices et de facto l'absence d'IL-2 dans le milieu environnant, ce qui empêche la prolifération et la survie des lymphocytes T effecteurs. Il est important de souligner que l'activation des Tregs naturels

dépend de l'environnement cytokinique et de la force du signal TCR qu'ils reçoivent. Leurs fonctions suppressives dépendent également de la force des signaux reçus par les cellules effectrices. Si le signal des molécules costimulatrices est fort, les cellules deviennent réfractaires à l'effet suppresseur des T régulateurs naturels. Ceci suggère que les T régulateurs naturels ne peuvent pas supprimer la prolifération de lymphocytes T effecteurs fortement activés, ni la production de cytokines pro-inflammatoires [1].

Les lymphocytes T régulateurs périphériques (pTreg) se développent dans la périphérie à partir notamment de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> naïfs. Ils ont pour rôle de contrôler les réactions auto-immunes induites par des antigènes étrangers, notamment présents dans les muqueuses (tube digestif « associée à des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques du tube digestif », peau, poumon). Ces pTregs, n'exprimant pas initialement FoxP3 initialement, vont l'exprimer une fois activés dans un environnement propice à leur différenciation (par exemple en présence de *TGF-β* et d'*IL-2*, et/ou d'*acide rétinoïque*). La fonction suppressive des pTregs semble passer par l'*IL-10* et par leur capacité à réduire la production d'*IL-2*. Ils pourraient également diminuer l'expression des molécules du CMH et des molécules Co-stimulatrices par les CPA [1].

Treg et maladies auto-immunes: L'absence de Treg entraîne, chez l'animal comme chez l'homme, un syndrome auto-immun témoignant du rôle central des Treg dans la prévention d'une auto réactivité pathogène. Chez l'homme, de nombreuses maladies auto-immunes seraient associées à un déficit quantitatif ou qualitatif des Treg. Le nombre de Treg est un facteur essentiel au maintien de l'homéostasie, et une quantité inadaptée de ces cellules peut faire pencher la balance en faveur des Teff autoréactifs. De manière intéressante, une augmentation de Treg a été observée dans les tissus cibles de patients atteints de sclérose en plaques, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, suggérant que le défaut de régulation dans les tissus inflammatoires serait lié à un déficit fonctionnel des Treg. La fonction des Treg est analysée par l'inhibition de la prolifération des Teff et par la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'*IL-10* et le *TGF-β*. Ces déficits fonctionnels des Treg sont encore mal compris et relèvent probablement de facteurs intrinsèques (contacts cellulaires insuffisants, défauts de transduction du signal ou des mécanismes de suppression), mais également extrinsèques (balance inadaptée entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, résistance des Teff à l'action des Treg). La connaissance de ces mécanismes pourrait permettre de développer de nouvelles approches thérapeutiques visant à restaurer le phénomène de tolérance [19].





### **c. Tolérance lymphocytaire B**

Le développement des cellules B implique une maturation indépendante de l'antigène dans la moelle osseuse et une activation (une différenciation surtout) dépendant de l'antigène à la périphérie. Le résultat est la formation des *plasmocytes sécréteurs d'anticorps* et de *lymphocyte B mémoire*. Comme pour les cellules T il existe des cellules B auto-réactives, ces cellules peuvent induire des réponses immunitaires par l'intermédiaire des antigènes du soi et ou des antigènes du non soi ayant des réactions croisées avec ces dernières (Ag de non soi, tel que ceux des micro-organismes). Ces cellules B sont beaucoup plus dangereuses que les cellules T [20].

Lorsqu'un lymphocyte B reconnaît l'antigène pour lequel il est spécifique, la liaison s'effectue via un récepteur membranaire, le *BCR* (qui est une immunoglobuline « Ig » de surface ; induisant l'activation du lymphocyte B. La seule interaction entre l'antigène et le BCR n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte B et déclencher la synthèse d'anticorps. Les lymphocytes B ont besoin d'un second signal apporté par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires dans le cadre d'une coopération T-B où le lymphocyte B se comporte en cellule présentatrice de l'antigène vis-à-vis du lymphocyte T qui a été préalablement activé par le même antigène. Ainsi certains signaux adressés aux lymphocytes B par leur environnement moléculaire et cellulaire seront pour certains directement dépendants du BCR (liaison paratope-épitope) et pour d'autres indépendants du BCR (molécules de costimulation, récepteurs aux cytokines, récepteurs aux fractions du complément, etc.) [1,21].

Le système immunitaire est soumis à deux impératifs sélectifs opposés : produire des lymphocytes B présentant un large répertoire de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître un grand nombre d'antigènes et contrôler les lymphocytes susceptibles de réagir contre le soi. La tolérance au soi du système immunitaire est donc un état physiologique acquis dans lequel le système immunitaire ne réagit pas contre les éléments qui le constituent. Avant leur départ vers la périphérie, les cellules B immatures de la moelle osseuse subissent un processus sélectif appelé « tolérance centrale » qui diminue fortement le nombre de clones B auto-réactifs. Cependant, malgré l'efficacité de ce processus, certains clones auto-réactifs gagnent la périphérie justifiant la mise en place d'un mécanisme additionnel de tolérance appelé tolérance périphérique [1].

### ❖ Mécanismes de la tolérance B centrale

Les mécanismes de tolérance centrale visent à éliminer l'essentiel des lymphocytes B ayant une réactivité contre les antigènes du soi par *sélection négative* (c'est-à-dire : si un LB reconnaît un auto-antigène produit dans la moelle osseuse via un BCR, il est délété par apoptose. Le CMH n'intervient pas, l'antigène est présent dans sa forme naturelle) [12,21].

Quatre mécanismes sont impliqués dans l'acquisition de la tolérance centrale des lymphocytes B : la réédition des récepteurs pour l'antigène ; la délétion clonale ; l'anergie ; l'ignorance clonale. La mise en place de ces mécanismes est intimement liée à l'affinité du BCR pour l'antigène du soi qu'il reconnaît.

En cas d'affinité forte ou pour les antigènes induisant une agrégation importante des récepteurs membranaires, les signaux intra-cellulaires induits favorisent les mécanismes de *réédition des récepteurs* de l'antigène (capacité du LB à « réviser » son récepteur par recombinaison de gènes, il exprime un nouveau récepteur d'antigène « contrairement au LT qui lui ne peut pas modifier ses récepteurs ») et de *délétion clonale* (ce n'est que devant la faillite de la réédition du récepteur que se déclenche la délétion clonale).

En dessous d'un certain seuil d'affinité ou si l'antigène agrège moins le BCR (un antigène soluble, par exemple), les clones B auto-réactifs seront tolérés par induction d'une *anergie*.

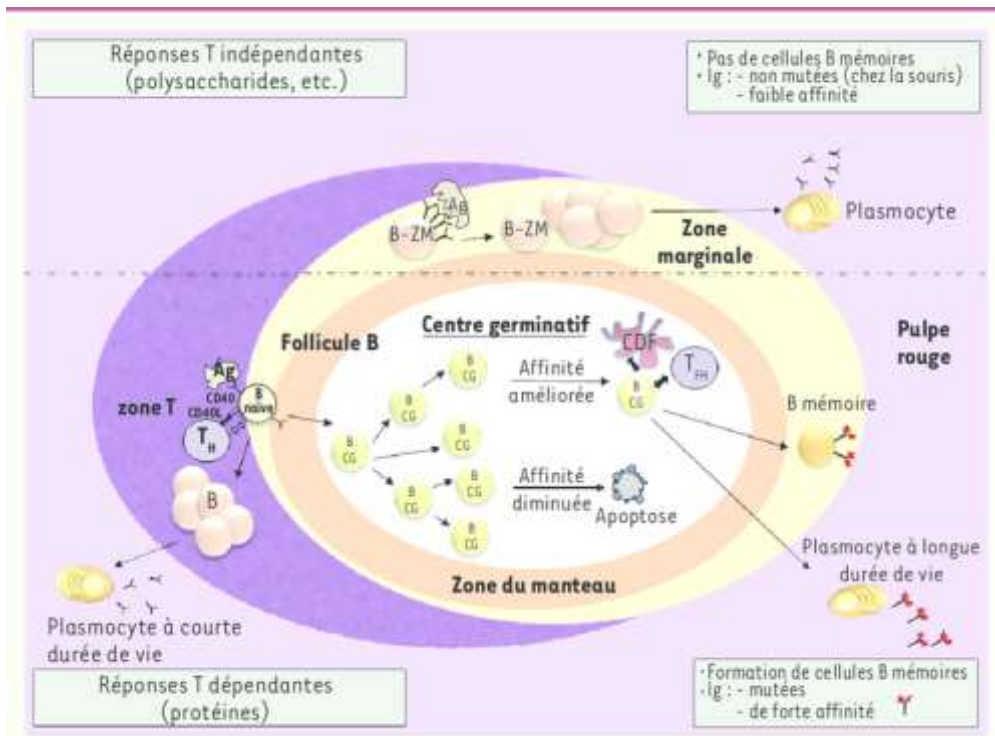
Enfin, si l'antigène n'est pas ou peu présent dans la moelle osseuse, les clones auto-réactifs quittent celle-ci sans subir de mécanisme actif de tolérance selon un processus *d'ignorance clonale*. L'édition du récepteur (*receptor editing*) est quantitativement le principal acteur de la tolérance centrale, l'anergie et la délétion jouant un rôle secondaire [1,8].

### ❖ Mécanismes de la tolérance B périphérique

La tolérance périphérique peut avoir lieu à deux niveaux : dans la rate au stade des lymphocytes B transitionnels et dans les centres germinatifs lors de l'activation des lymphocytes B folliculaires.

Les cellules B immatures qui sortent de la moelle osseuse passent par un stade intermédiaire, le stade B transitionnel au cours duquel les lymphocytes B auto-réactifs seront éliminés. Les lymphocytes B qui survivent à la sélection périphérique, environ 50 %, expriment une IgM et une IgD de surface et se différencient soit en lymphocytes B conventionnels spécifiques d'un antigène et seront essentiellement impliqués dans les réponses humorales dépendantes des lymphocytes T (thymo-dépendante, TD), soit en lymphocytes B de la zone marginale

impliqués eux dans les réponses humorales indépendantes des lymphocytes T (thymo-indépendante, TI). Les lymphocytes B transitionnels migrent de la moelle osseuse vers la rate où l'affinité/avidité de leur BCR est testée vis-à-vis des antigènes du soi.



**Figure 2 :** Schéma simplifié des réponses humorales T-dépendantes et T-indépendantes

- Les lymphocytes B ayant un BCR d'affinité faible pour le soi poursuivent leur développement en migrant dans un follicule primaire. Ils constituent le pool des lymphocytes B folliculaires et recirculent entre les organes lymphoïdes secondaires et le sang.
- Les cellules B ayant un BCR d'affinité forte pour le soi en périphérie sont éliminées.[1]

Un second mécanisme de tolérance est celui mis en place au niveau des centres germinatifs qui caractérisent les follicules lymphoïdes secondaires sites d'une division cellulaire active. Dans les organes lymphoïdes secondaires, en présence d'une costimulation lymphocytaire TCD4 (réponse T-dépendante), le lymphocyte B va avoir une autre destinée : il va former des follicules lymphoïdes appelés aussi centres germinatifs. Dans le centre germinatif, l'architecture ganglionnaire permet un contact privilégié et prolongé entre lymphocytes B et T ayant la même spécificité antigénique et cellules dendritiques folliculaires, cellules qui favorisent la rétention prolongée de nombreux antigènes liés à des complexes immuns et qui activent les lymphocytes B et T en sécrétant la cytokine BAFF. Le centre germinatif est le

siège d'une **prolifération lymphocytaire B majeure** (centroblastes, zone « sombre »), d'**hypermutations somatiques** permettant l'augmentation d'affinité des anticorps sécrétés avec parfois le risque d'acquérir par ces mutations une auto-réactivité, et de **réarrangements géniques** permettant de sécréter des anticorps de même spécificité mais d'isotype différent (phénomène de **commutation isotypique**). De nombreux mécanismes de tolérance périphérique visent à limiter l'apparition de B auto-réactifs dans les centres germinatifs : **exclusion de nombreux lymphocytes B auto-réactifs des follicules lymphoïdes entraînant leur mort, délétion clonale, anergie, ignorance, révision du BCR** (réactivation des recombinaisons RAG 1/2 permettant de nouveaux réarrangements géniques et l'appariement de nouvelles chaînes légères aux chaînes lourdes d'Ig, ce qui modifie la spécificité du BCR). Plus de 95% des lymphocytes B pénétrant dans un centre germinatif vont mourir. Seuls les lymphocytes B ayant la meilleure affinité avec l'(ou les) antigène(s) présenté(s) seront sélectionnés. Enfin, La formation d'un centre germinatif est donc une étape cruciale qui conduit à la sécrétion d'anticorps de haute affinité « de classe IgG, IgA et IgE », la commutation isotypique et la constitution d'une mémoire lymphocytaire B. Dans les maladies auto-immunes, des structures de type centre germinatif sont observées dans certains organes cibles comme la thyroïde (thyroïdites auto-immunes), la synoviale (polyarthrite rhumatoïde), le cerveau (sclérose en plaques), ou les glandes salivaires (syndrome de Sjögren). Une des théories séduisantes pour expliquer l'émergence de B auto-réactifs en périphérie est que les lymphocytes B au répertoire auto-réactif, notamment ceux de la zone marginale, normalement exclus du centre germinatif, soient sauvés de la mort par une sécrétion augmentée de **BAFF** (B cell activating factor of the TNF family), et parviennent à entrer dans le centre germinatif, ce qui permet l'augmentation d'affinité des auto-anticorps sécrétés et l'apparition d'une mémoire immunologique auto-immune prolongée [1,22].

Tous les processus (centraux et périphériques) font en sorte que l'individu ne développe pas de réponse auto-immune.

#### **d. Rupture de tolérance**

La fonction du système immunitaire est d'assurer la défense de notre organisme. Pour cela, il reconnaît une variété considérable de pathogènes (microbes, parasites, virus) sans, pour autant, réagir à nos propres antigènes (antigène = molécule reconnue par notre système immunitaire « le soi »). Cette absence de réaction à notre propre corps est appelée tolérance immunitaire. Lorsque cette tolérance n'est plus effective, nous sommes alors face à une

rupture de la tolérance de soi. En résulte de nombreuses pathologies, dont les maladies auto-immunes.

Chez tous les individus, il existe des auto-antigènes, présentés en permanence par différentes cellules de l'organisme, des lymphocytes T auto-réactifs et des auto-anticorps qui reconnaissent ces auto-antigènes. Or la plupart des individus ne développe pas de maladie auto-immune. Pour qu'une maladie auto-immune se déclare, il faut une rupture de tolérance immunitaire [23].

La rupture de tolérance peut être favorisée par :

- *Une réaction inflammatoire dans un contexte infectieux microbien ou viral* : activant des lymphocytes auto-réactifs par la reconnaissance de composés du soi, qui va donc induire l'activation de nos mécanismes de défenses. Nous assisterons donc à une attaque de nos défenses contre notre organisme. Prenons l'exemple de la Polyarthrite rhumatoïde : cette maladie auto-immune est due à une infection virale qui a dégénéré. En effet, dans un premier temps, il y a une activation « normale » de notre système immunitaire contre le virus. Mais des recherches se sont aperçues que l'on retrouvait des fragments de microbes dans le liquide synoviale des articulations ce qui provoque une inflammation de cette articulation. Il y a alors une réaction immunitaire contre notre liquide synoviale, provoquant une destruction de celle-ci. Un produit chimique ou toxique peut avoir le même effet dans le déclenchement d'une inflammation. Une exposition à des polluants, à des métaux lourds, à des UV, à des additifs alimentaires, des perturbateurs endocriniens sont tout autant de facteurs favorisant un état inflammatoire globale, pouvant provoquer une réaction de système immunitaire disproportionné [1,24,25].
- *La vaccination avec des antigènes donnant lieu à des « réactions croisées » ou « mimétisme moléculaire »* : où certains antigènes microbiens peuvent partager des motifs communs avec des antigènes du soi et être à l'origine de l'activation de cellules auto-réactives. Ainsi, à l'occasion d'une infection par une bactérie, un virus ou un parasite qui exprime des antigènes apparentés avec les antigènes du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules. Comme le TCR, le BCR reconnaît ponctuellement son antigène. Il peut se tromper vis-à-vis d'un peptide du soi qui a des motifs communs à l'épitope B reconnu. C'est le cas dans certaines maladies auto-immunes de la peau (par exemple le vitiligo). Ces auto-anticorps peuvent être produits

lors de lésions étendues et inflammatoires de tissu du soi (infarctus, brûlures étendues...) soit lors de certaines infections [25].

**Tableau II** : Quelques exemples de mimétisme moléculaire

Maladies auto immunes	Antigènes infectieux	Auto-antigènes
Syndrome de Guillain et Barré	<i>Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides de la myéline des nerfs périphériques
Diabète de type 1	Virus Coxsackie B4	GAD ( <i>Glutamic Acid Decarboxylase</i> )

- *L'absence de cellules T régulatrices ou leur dysfonctionnement* : il est important de noter que, dans les modèles animaux, l'élimination des Tregs entraîne l'initiation de la maladie auto-immune. Ainsi, l'injection de lymphocytes T auto-immuns pathogènes, sans Tregs, chez la souris induit une maladie auto-immune alors que la co-injection de lymphocytes T auto-immuns pathogènes et de Tregs n'entraîne pas de maladie. En outre l'injection de Tregs chez la souris malade ne permet pas d'éliminer la maladie. La fonction des Tregs est donc de maintenir (et non de rétablir) l'homéostasie immunologique et d'empêcher la survenue des maladies auto-immunes (et non de les guérir). La rupture de tolérance conduit à l'auto immunité [1].

### 1.2.2. Mécanisme de l'auto immunisation

Les mécanismes de tolérance centrale et périphérique, dans le thymus et les organes lymphoïdes périphériques, permettent d'éliminer les LT ayant une trop grande affinité pour un autoantigène (soi). Toutefois, la rupture de ces mécanismes de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des autoantigènes exprimés par les tissus de l'organisme permet le développement d'une réaction d'auto immunité.

#### a. Auto immunisation physiologique

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il est constant. Il existe des lymphocytes B auto réactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible affinité et des lymphocytes T auto réactifs de faible affinité également. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone auto réactif ou la production d'autoanticorps. Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T). En théorie, compte tenu des

réarrangements des différents gènes des BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de récepteurs. Cette grande richesse de répertoire explique que de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des antigènes propres ou identiques à des molécules de l'organisme qui sont dénommés des antigènes du soi. Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- la tolérance centrale qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones auto réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de costimulations) ;
- la tolérance périphérique qui, elle, correspond à l'éducation, durant toute la vie, de la maturation des lymphocytes ; les clones auto agressifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de costimulation) ;
- des mécanismes d'immunorégulation complémentaires : production de cytokines antiinflammatoires, d'anti cytokines et réseau idiotypique (*autoanticorps naturels* ; représentent 30 % environ des anticorps circulants) [9].

Ces auto-anticorps naturels (AAN), polyréactifs et de faible affinité, constituent probablement la base de la réponse immunitaire et qu'ils jouent un rôle majeur comme première barrière de défense, en attendant que le système immunitaire produise des anticorps spécifiques. La polyréactivité est une des caractéristiques principales des AAN. Les AAN ne sont toutefois pas spécifiques de l'individu, puisqu'ils reconnaissent des déterminants publics (épitopes « publics », c'est-à-dire qu'ils se trouvent sur des autoantigènes présents chez tous les individus de l'espèce, qu'ils soient sains ou malades), présents chez tous les individus d'une même espèce, et parfois comme c'est le cas des autoanticorps anti-ADN et anti-récepteur de l'acétylcholine, communs à des espèces différentes [26].

Ce système serait très bien conservé pendant l'évolution, comme première barrière de défense : c'est-à-dire chez les mammifères, même lorsqu'on a une réponse mémoire établie, le délai d'obtention des anticorps mémoire est de plusieurs jours. Il est possible que l'organisme entre temps se serve des anticorps polyréactifs comme première barrière de défense et ce serait pour accomplir cette mission, que ces anticorps polyréactifs seraient conservés pendant l'évolution. Reste à définir si ce répertoire, pourrait constituer un répertoire précurseur des



anticorps immuns et des autoanticorps pathologiques. Dans un tel cas, le contact du récepteur polyréactif du lymphocyte B avec un des différents antigènes qu'il est capable de reconnaître induirait des mutations somatiques qui conduiraient à la production d'un anticorps de forte affinité.[26]

### **b. Auto immunisation pathologique**

L'auto-immunité est physiologique mais le système de régulation de cette auto-immunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité, produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes. Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement qui seront évoquer dans la partie chapitre II. Ici nous aborderons le sujet en décrivant premièrement les intervenants de la réponse auto-immune et secondairement les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns [1,9].

#### **❖ Les intervenants de la réponse auto immune**

##### **1. Les auto-antigènes**

Ils sont :

- Soit *spécifiques d'organes* car présents dans un seul organe (thyroperoxydase des thyrocytes, insuline des cellules bêta de Langerhans du pancréas...) ou à la surface d'un seul type cellulaire (antigènes de globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes) ;
- Soit *ubiquitaires* et présents dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces animales.[1]

##### **2. Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto réactifs**

Il faut savoir qu'un faible taux de lymphocytes T et B auto réactifs ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale est retrouvé chez le sujet sain. Toutefois, leur activation et leur expansion sont étroitement contrôlées chez l'individu sain (« tolérance périphérique »), notamment grâce à l'action des lymphocytes T régulateurs, et grâce à l'induction de phénomènes d'anergie (« non-réponse » à l'antigène). En l'absence d'anomalies de la tolérance centrale, les lymphocytes auto-réactifs sont en effet des cellules dont l'affinité pour l'auto-antigène est insuffisante pour induire leur délétion au niveau central mais suffisante pour

induire leur anergie. C'est la levée de l'anergie par divers mécanismes pathologiques qui conduit à leur activation. Dans le cas d'antigènes séquestrés, les lymphocytes auto-réactifs sont naturellement présents en périphérie car l'absence d'exposition de l'antigène (notamment dans le thymus) n'a pas permis leur délétion ou leur anergie lors des processus de « tolérance centrale ». C'est l'exposition brutale de l'antigène au système immunitaire, dans un contexte inflammatoire, qui déclenchera la réaction auto-immune pathologique. Ainsi, dans le cadre des pathologies auto-immunes, les autoanticorps seraient produits après activation des lymphocytes « B2 », auto-réactifs, de forte affinité, faisant intervenir une collaboration des lymphocytes T CD4 folliculaires auxiliaires. Ils auraient alors une action pathogène par activation du complément, interactions avec les cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules NK, granulocytes neutrophiles...).[1]

### **3. Les cellules dendritiques « DC »**

Ces cellules jouent un rôle important à la fois dans le contrôle et le développement de l'auto-immunité. Lorsqu'elles sont immatures, elles sont décrites comme tolérogènes, capables par exemple d'induire une délétion de lymphocytes T auto-réactifs ou une expansion de lymphocytes régulateurs. Des phénomènes inflammatoires sont responsables de la maturation des cellules dendritiques qui expriment alors un profil immunogène capable de stimuler des lymphocytes T ou B auto-réactifs.[1]

L'apparition des MAI semble être associée au résultat d'un dérèglement de la fonction des DC et possiblement de la balance DC tolérogènes / DC immunogènes.

Les DC immunogènes jouent un rôle actif dans l'initiation et/ou la progression des réponses auto-immunes de plusieurs façons. Elles peuvent agir comme des effecteurs via la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$  qui conduit à la destruction du cartilage des articulations dans l'arthrite rhumatoïde, ou activer les LT auto-réactifs en présentant un auto-Ag.[27,28]

Plusieurs mécanismes impliqués dans cette activation de la réponse immunitaire ont ainsi été identifiés :[28]

- Le premier, correspondant au « modèle du seuil »[29], est défini par le principe selon lequel les DC présentent continuellement des auto-Ag sans induire de réponse T car la quantité d'auto-Ag présentée est trop faible. Cependant, dans certaines conditions, la présentation des auto-Ag peut être favorisée et augmentée par différents facteurs

(génétiques et environnementaux) et conduire à l'activation d'une réponse auto-immune. *Les infections* peuvent ainsi induire une MAI lorsque les peptides antigéniques pathogènes présentent des épitopes similaires à ceux d'auto-Ag. Ce mimétisme moléculaire est notamment décrit dans le diabète auto-immun où l'auto-Ag GAD (glutamic acid décarboxylase) partage un épitope avec le virus Cocksackie B.[30] Certaines MAI sont déclenchées par un *traumatisme*. En effet, un certain nombre d'Ag, qui sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne leur permet pas d'entrer en contact avec des cellules immunocompétentes, peuvent être libérés dans le sang suite à un traumatisme. Enfin, des *agents physicochimiques* tels que les rayons ultraviolets peuvent provoquer l'apoptose des cellules de la peau conduisant à une augmentation de la quantité d'auto-Ag libérée, comme c'est le cas lors du lupus érythémateux systémique.[31]

- Un second mécanisme correspond au défaut de régulation intrinsèque de certains gènes associés aux fonctions des DC. Plusieurs régulations négatives de gènes induisant des MAI ont ainsi été identifiées. Par exemple, l'absence du facteur de transcription *STAT3* conduit à une perte de la réponse des DC à l'IL-10 et donc à une perte de leur fonction tolérogène.[32] De même, l'absence des protéines *BLIMP1* (B Lymphocyte-Induced Maturation Protein-1), *A20* ou *SHP1* (Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1) conduit à la production de cytokines inflammatoires qui favorisent la réponse T effectrices, pouvant induire l'apparition de lupus, psoriasis ou arthrite.[33,34]
- Enfin, des traitements pharmacologiques peuvent également provoquer des MAI en favorisant l'activation des DC et au final, des LT auto-réactifs. Ainsi, l'IFN- $\alpha$ , notamment utilisé dans le traitement de l'hépatite C, peut amener à l'émergence de thyroïdite.[35]

### ❖ Les mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

Les auto-anticorps, les cellules T cytotoxiques et d'autres effecteurs cellulaires ou moléculaires recrutés par les cellules auto-immunes, sont responsables des mécanismes lésionnels au cours des MAI. La classification des MAI est fondée sur le mécanisme lésionnel en cause (Tableau 2.2.2) [1] :

**Tableau III** : Classification des maladies auto-immunes selon le mécanisme lésionnel

Lésions induites par des cellules T	Lésions induites par des auto-anticorps
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconnaissance auto-Ag</li> <li>• Infiltration des organes par les lyT CD8+ ⇒ Destruction tissulaire</li> <li>• Maladies : <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Cirrhose biliaire primitive</i></li> <li>– <i>Diabète de type 1</i></li> <li>– <i>Polyarthrite rhumatoïde</i></li> <li>– <i>Sclérose en plaques</i></li> <li>– <i>Uvéites</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Anémie de Biermer</i></li> <li>– <i>Cytopénies auto-immunes</i></li> <li>– <i>Encéphalite de Rasmussen</i></li> <li>– <i>Hyper-/hypothyroïdies</i></li> <li>– <i>Lupus érythémateux systémique</i></li> <li>– <i>Myasthénie</i></li> <li>– <i>Neuromyotonie (syndrome paranéoplasique)</i></li> <li>– <i>Pemphigoïde bulleuse</i></li> <li>– <i>Pemphigus</i></li> <li>– <i>Syndrome de Goodpasture</i></li> <li>– <i>Syndrome de Lambert-Eaton</i></li> </ul>

#### 1. Les auto-anticorps : des facteurs lésionnels majeurs au cours des MAI

Le caractère pathogène des auto-anticorps est démontré par leur capacité de transférer la maladie par le sérum des malades atteints d'une MAI. Cette démonstration peut être faite, soit de façon expérimentale, par transfert passif du sérum à des animaux de laboratoire, soit chez l'homme, par transfert placentaire d'auto-anticorps de classe G de la mère malade au nouveau-né. Ainsi la myasthénie, l'hyperthyroïdie et le pemphigus peuvent-ils être transférés à des souris par l'administration d'immunoglobuline G isolées du sérum de malades. On peut également citer la démonstration de la pathogénicité des anticorps anti-ADN par l'implantation dans la cavité péritonéale de souris normales d'hybridomes sécrétant des anticorps anti-ADN, dérivés de splénocytes de souris lupiques et capables d'induire une glomérulonéphrite. Le transfert d'auto-anticorps de la mère à son fœtus est responsable de *myasthénie néonatale*, d'*hyperthyroïdie*, de *purpura thrombocytopénie* et de bloc auriculo-ventriculaire congénital chez les nouveau-nés atteints de LES ou de maladies apparentées. On

doit également signaler les récurrences de glomérulonéphrite avec dépôts linéaires d'immunoglobuline G chez les malades atteints d'un syndrome de Goodpasture qui ont bénéficié d'une transplantation rénale. Les mécanismes par lesquels les anticorps induisent des lésions sont divers et présentés au tableau 2.2.2.1. [1,8,12].

**Tableau IV** : Mécanismes lésionnels des auto-anticorps.

Mécanismes	Maladies
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L'induction d'une cytolysse de la cellule cible</i> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Complément-dépendante</li> <li>– Phagocytoses par les cellules monocytaires/macrophagiques</li> <li>– Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)</li> </ul> </li> <li>• <i>Blocage fonctionnel de molécule membranaire</i> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blocage sérique</li> <li>– Modulation antigénique</li> </ul> </li> <li>• <i>Stimulation fonctionnelle</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– D'un récepteur</li> <li>– D'une activité enzymatique</li> </ul> </li> <li>• <i>Formation de complexes immuns (complexes Ag-Ac)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anémie hémolytique, LES</li> <li>– Thrombopénies auto-immunes</li> <li>– Thyroïdite</li> <li>– Myasthénie, Thyroïdite, Anémie de Biermer</li> <li>– Myasthénie</li> <li>– Myasthénie, Hypothyroïdie, Encéphalite de Rasmussen</li> <li>– Pemphigus ? LES ?</li> <li>– Glomérulonéphrites au cours du lupus érythémateux systémique</li> </ul>

## 2. Cellules T : des effecteurs lésionnels dominants des MAI

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de maladies auto-immunes majoritairement provoquées par des lymphocytes T.

Ceci a été démontré dans le modèle expérimental de diabète de type 1 chez la souris *Non Obese Diabetic* (NOD), où le transfert des lymphocytes T purifiés à partir de la rate de souris diabétiques à des souris syngéniques non atteintes (souris NOD mâles irradiées ou souris NOD/SCID dépourvues de lymphocytes B et T) induit un diabète aigu en 2 à 3 semaines. Le transfert du diabète nécessite l'injection des lymphocytes T de souris diabétiques mais ne requiert pas la présence des lymphocytes B du donneur diabétique ou du receveur. En revanche, la maladie n'est observée que si les deux populations T « CD4+ et CD8+ », sont transférées.

Un mécanisme lésionnel provoqué par des lymphocytes T est également impliqué dans le développement de la sclérose en plaques chez l'Homme, et de l'Encéphalomyélite auto-

immune expérimentale (EAE), son modèle animal, chez la souris. Cette affection peut également être induite passivement par le transfert de lymphocytes T CD4+ auto-réactifs à des animaux syngéniques. Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central dans les réponses auto-immunes : rôle direct (production de cytokines inflammatoires) et sont indispensables à la production d'auto-anticorps (coopération T-B) [1,8,12].

### **3. Composante inflammatoire des maladies auto-immunes**

Dans la plupart des maladies auto-immunes, les cellules immunitaires s'organisent en un granulome inflammatoire avec une prédominance de lymphocytes et de plasmocytes. Ceci s'observe notamment dans les thyroïdites, ou les hépatites auto-immunes. Des tentatives de réparation tissulaire peuvent avoir lieu, souvent peu efficaces et s'accompagnant de fibrose. De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation : amines vasoactives, monoxyde d'azote, médiateurs lipidiques, protéases plasmatiques, protéines du système du complément, notamment C3a et C5a, facteurs de croissance et cytokines. Les cytokines ont un intérêt particulier dans le développement des maladies auto-immunes car elles constituent depuis quelques années des cibles thérapeutiques de première importance. Ainsi, le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été révolutionné il y a maintenant plus de 20 ans par l'introduction des agents biologiques (anticorps monoclonaux ou récepteurs solubles) bloquant les cytokines pro-inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) [1].

Les pathologies auto-immunes sont le résultat de mécanismes physiopathologiques complexes faisant intervenir des facteurs de prédisposition génétique « donnant les MAI multigéniques et monogéniques » et environnementaux ; la participation des effecteurs de la réponse immunitaire mais aussi probablement, des cellules à l'origine de l'expression de l'antigène cible de la réponse auto-immune inappropriée. Connaître les processus physiopathologiques des maladies auto-immunes permet de mieux comprendre les mécanismes d'action des approches thérapeutiques proposées aujourd'hui.

Les tableaux suivants regroupent divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans les principales maladies auto-immunes [1].

**Tableau V :** Maladies auto-immunes monogéniques et mécanismes physiopathologiques impliqués.

Nom	Anomalie génétique	Mécanismes physiopathologiques	Phénotype
<b>IPEX</b> : <i>Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked</i>	Gène FoxP3	Défaut de lymphocytes T régulateurs	Entérocolite sévère, diabète auto-immun, thyroïdite
<b>APECED</b> : <i>Auto-immune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dysplasia</i>	Gène AIRE	Défaut d'expression thymique des antigènes du soi, absence de tolérance centrale	Diabète de type 1, thyroïdite et parathyroïdite auto-immunes, uvéite, candidose
<b>ALPS</b> : <i>Auto-immune LymphoProliferative Syndrome</i>	Fas, Fas ligand	Défaut d'élimination des lymphocytes auto-réactifs	Anémies hémolytiques et thrombopénies auto-immunes, prolifération lymphocytaire T (CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> )

**Tableau VI :** Maladies auto-immunes à composante multigénique et mécanismes physiopathologiques impliqués.

Maladie	Prédisposition/déclenchement	Atteinte tissulaire	Mécanismes primaires	Mécanismes secondaires	Antigènes cibles/ auto-anticorps les plus fréquents
Lupus érythémateux systémique	Maladie génétique multifactorielle	Systémique	Auto-anticorps, augmentation Interferons de type I	Formation et dépôts de complexes immuns, activation du complément	Contituants des noyaux, dont l'ADN double brin
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie génétique multifactorielle HLA DR1/DR4	Prédominant aux articulations, possiblement systémique	Médiation cellulaire, formation de granulomes	Inflammation systémique	Antigènes non connus (collagène II ?) Auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps protéines citrullinées
Thyroïdite auto-immune : maladie d'Hashimoto	Maladie génétique multifactorielle DR3	Microsomes thyroïdiens, hypothyroïdie	Production d'auto-anticorps	Infiltration lymphocytaire T	Thyropéroxydase, thyroglobuline
Hyperthyroïdie auto-immune Maladie de Graves Basedow	-	Récepteur de la TSH, hyperthyroïdie	Production d'auto-anticorps	-	Auto-anticorps antirécepteur de la TSH stimulants Thyropéroxydase (thyroglobuline)
Diabète de type 1	Maladie génétique multifactorielle (HLA DR3/DR4) Infections virales (entérovirus, Coxsackie)	Cellules $\beta$ des îlots de Langerhans	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Cellules $\beta$ des îlots de Langerhans : pro-insuline, insuline, antigènes GAD, IA-2, ZnT8
Myasthénie	Maladie génétique multifactorielle Association à un thymome	Synapses neuromusculaires	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Rôle des lyT ?	IgG antirécepteur de l'acétylcholine Anticorps anti-MusK, anti-titine

Pemphigoïde bulleuse	-	Hemi-desmosomes (jonction dermo-épidermique)	Production d'auto-anticorps	Activation du complément	Bullous pemphigoid antigen : BPAG1 (BP230) et BPAG2 (BP180)
Sclérose en plaques	HLA DR2 Rôle de l'EBV ?	Oligodendrocyte	Médiation cellulaire, LT CD4+ et CD8+	Production d'auto-anticorps	Ag suspectés : Protéines de la myéline : MAG (Myelin Associated Glycoprotein), MOG (Myelin OligoDendrocyte Glycoprotein)
Anémie de Biermer/gastrite auto-immune	-	Cellules pariétales gastriques	Médiation cellulaire, LT CD4+ et CD8+	Production d'auto-anticorps	Anticorps anti-ATPase H+/K+ Anticorps anti facteur intrinsèque
Anémies hémolytiques auto-immunes	Prise médicamenteuse Infections (mycoplasma pneumoniae) Mutation CD95/CD95L dans l'ALPS	Globules rouges	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Phagocytose	Antigènes des systèmes rhésus, P ou I
Purpura thrombopénique idiopathique	Infections virales Prises médicamenteuses Mutation Fas/Fas ligand dans l'ALPS	Plaquettes	Production d'auto-anticorps	Activation du complément Phagocytose	Antigènes plaquettaires (GPIIb/IIIa)
Hépatites auto-immunes	HLA-DR3	Hépatocytes	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Anticorps antinucléaires, antimuscles lisses (F actine), anti-LKM1 (cytochrome P450 2D6), anticytosol du foie (une cyclodésaminase, LC1), antiSLA (soluble liver antigen, tRNP ser)
Cirrhose biliaire primitive	-	Canaux biliaires	Médiation cellulaire	Production d'auto-anticorps	Anticorps anti mitochondries de type 2 (pyruvate déshydrogénase, PDC-E2)
Vascularites à ANCA (anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	Prise médicamenteuse/ infections	Vaisseaux	Production d'auto-anticorps	Activation des neutrophiles	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, Myéloperoxydase (MPO), Protéinase 3 (PR3)
Syndrome de Goodpasture	HLA-DR2 Facteurs environnementaux	Membrane basale des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires	Production d'auto-anticorps	Activation du complément	Chaîne α3 du collagène IV



### **1.3. CHAPITRE II : Aspects épidémiologiques**

#### **1.3.1. Prévalence des principales maladies auto immunes**

Les maladies auto-immunes représentent la 3ème cause de morbidité après les affections cardio-vasculaires et oncologiques ; leur prévalence (toutes confondues) est d'au moins 5% de la population et elles surviennent souvent chez des sujets jeunes [1,36].

En Afrique, elles ont été pendant longtemps considérées comme très rares voire inexistantes parce que méconnues et non diagnostiquées. Ceci pour plusieurs raisons parmi lesquelles, on peut citer : la grande variabilité des modes de révélation et le caractère souvent trompeur des présentations inaugurales ; le manque de formation spécifique, avec la prépondérance des pathologies infectieuses dans les curricula de Médecine ; l'insuffisance du plateau technique avec souvent d'importantes difficultés à disposer des examens immunologiques fiables et à temps. Au cours de ces dernières années, la prévalence de ces maladies auto-immunes a augmenté régulièrement dans la plupart des pays africains.[2] Ces maladies concernent les femmes dans plus de 75 % des cas. L'âge de survenue de ces maladies est très variable. L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision. Par exemple :

Le LES touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer, avec un rapport femme/homme de (9/1) voire (10/1), après la ménopause la différence s'estompe. Le noir est particulièrement touché avec une sévérité clinique plus importante. La prévalence varie en fonction des ethnies entre 1 à 15 pour 1000. Elle est notamment plus élevée dans les populations asiatiques, sud-américaines et africaines. L'incidence varie selon les pays de 1 à 25 (15 à 50) pour 100 000 habitants. Le lupus affecterait plus de 5 millions de personnes dans le monde et au moins entre 15 à 20 000 au Maroc.[37]

L'incidence annuelle de la PR dans la population européenne et nord-américaine est estimée entre 25 et 50/100 000 habitants et la prévalence à 0,5 à 1,0 %. En France cette prévalence a été estimée à 0,31 % avec une prévalence de 0,51 % chez les femmes et 0,09 % chez les hommes.[38]

La prévalence de la Sclérodémie systémique varie selon les études entre 3 à 24 cas pour 100000 habitants, l'incidence : 0,4 et 2 cas pour 100 000 habitants, avec un sexe ratio de 4 femmes pour 1 homme, et se déclare généralement entre 40 et 60 ans. Forme pédiatrique < 5% exceptionnelle.[39,40]

Le syndrome de Sjögren (SS) est présent à tous âge. La prévalence de la SS chez les personnes de 18 ans et plus était de 8,4/10 000 (IC à 95 % : 8,2 à 8,7 [femmes : 14,9/10 000, IC à 95 % : 14,6 à 15,2 et hommes : 0,8/10 000, IC à 95 % : 0,7 à 0,9]). La prévalence du SS primitif était de 5,5/10 000 (IC à 95 % : 5,3-5,7), de 9,7/10 000 chez les femmes et de 0,5/10 000 chez les hommes. Nous notons une prédominance féminine. En Afrique, la prévalence globale du SS n'a pas fait l'objet d'étude [41,42].

La maladie de Basedow est une affection auto-immune survenant sur un terrain prédisposé. Elle est par prédilection, une maladie de la femme jeune. La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 20 et 39 ans. Elle touche environ 1-2% de la population et est plus fréquente chez la femme avec un sexe ratio de 7 à 10 femmes pour 1 homme. Sa prévalence varie fortement selon les populations et le niveau de consommation en iode. En France, la maladie de Basedow représente 44,2% des hyperthyroïdies. En Afrique, les prévalences étaient de 82% au Cameroun et 61% au Congo Brazzaville alors qu'au Sénégal, des fréquences de 69% à 88% étaient rapportées. Au Mali, la fréquence hospitalière de la maladie de Basedow était de 23,03% [43,44].

La thyroïdite d'Hashimoto (Thyroïdite chronique auto immune) est une maladie auto immune spécifique d'organe correspondant à une infiltration lymphocytaire thyroïdienne, caractérisée notamment par la présence d'anticorps anti- TPO. La prévalence de la maladie dépend des critères de définition et sur des critères anatomopathologiques. L'incidence mondiale annuelle de la thyroïdite de Hashimoto est évaluée à 1 cas pour 1000 personnes, cette prévalence est plus élevée chez la femme que chez l'homme (8/1) et son incidence augmente avec l'âge. Comme le démontre l'étude menée dans la région de Guelma à l'hôpital EL Hakim Okbi, en consultant 41 dossiers de patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto qui retrouve une prédominance féminine à 90% avec des tranches d'âge situées [50-73] chez les deux sexes.[45]

L'incidence et la prévalence du DT1 sont en augmentation dans le monde. L'augmentation de l'incidence est très significative, dépassant 3% par an et la prévalence subit un accroissement de plus de 70%.[46] Les résultats d'une récente méta-analyse ont montré que l'incidence du DT1 était de 15 pour 100 000 personnes et la prévalence de 9,5% (IC à 95% : 0,07 à 0,12,  $p < 0,001$ ) dans le monde [47]. L'incidence reste la plus élevée en Finlande (62.3/100 000/an), en Suède (43.2/100 000/an) et en Koweït (41.7/100 000/an), suivies par la Norvège, l'Arabie saoudite, le Canada, le Royaume-Uni, le Qatar, l'Irlande et le Danemark. L'incidence la plus faible est observée en Asie de l'Est et du Sud-Est [48].

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune responsable de la malabsorption de la vitamine B12 due à une carence en facteur intrinsèque. Elle est caractérisée sur le plan immunologique par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque et/ou anti cellules pariétales. Le manque de spécificité des signes cliniques ainsi que son polymorphisme clinique et biologique permettent d'expliquer la fréquence des retards diagnostiques. Son diagnostic doit donc être évoqué et envisagé de principe devant tout tableau neurologique et hématologique ne faisant pas la preuve de son origine. La maladie de Biermer existe mais paraît rare car elle demeure sous diagnostiquée. De nos jours de plus en plus d'observations sont rapportés en Afrique au sud du Sahara. Ainsi une étude réalisée sur une période de 6 ans dans un service de médecine interne au Sénégal rapporte 20 cas de maladie de Biermer au cours de cette période [49].

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une cytopénie auto-immune (CAI) caractérisée par la destruction prématurée des hématies par une anomalie corpusculaire ou extra-corpusculaire occasionnant le raccourcissement de la durée de vie des globules rouges (GR) ; destruction causée par des anticorps dirigés contre les propres antigènes membranaires de surface non modifiés des globules rouges du patient. Elle peut être aigue ou chronique. Il s'agit d'une affection relativement rare puisque son incidence est estimée entre 1 à 3 cas/100 000 habitants par an dans le monde occidental. En réalité ce chiffre sous-estime sa fréquence car souvent il ne prend pas en compte les formes associées à une autre pathologie qui est parfois au premier plan. Ainsi certaines études réalisées ont retrouvées une prévalence de l'AHAI à 4,7% en milieu néphrologique marqué par une insuffisance rénale,[50] une fréquence de l'AHAI au cours des hémopathies lymphoïdes, déterminée à partir du RHEMCO à 0,77 % (n = 27/3499) [51], comparable à une étude réalisée dans un service de médecine interne où l'AHAI avait une fréquence élevée au cours des hémopathies lymphoïdes et les maladies auto immunes occupaient la 3<sup>e</sup> position[52]. On observe une prédominance féminine dans tous les cas.

### **1.3.2. Facteurs favorisants**

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle (terrain génétique prédisposant, facteurs environnementaux, facteurs hormonaux) mais d'étiologie inconnue dans la majorité des cas. Les réactions auto-immunes apparaissent chez des sujets prédisposés génétiquement exposés à divers facteurs environnementaux dont certaines infections [1].

### a. Les facteurs génétiques, la prédisposition génétique

La plupart des MAI spécifiques et non spécifiques d'organes est liée à un ensemble de traits génétiques, les uns associés au CMH, les autres indépendants du CMH. Pour une MAI donnée, le rôle et l'importance des facteurs génétiques sont indiqués par les études d'épidémiologie génétique. Celles-ci montrent la survenue de formes familiales de MAI, permettent de calculer le ratio  $\lambda_S$  rapportant le pourcentage des membres de la famille du propositus atteint de la MAI par rapport au pourcentage observé dans la population générale et, enfin, permettent de calculer le taux de concordance de la maladie chez les paires de jumeaux monozygotes et dizygotes. Le développement de l'auto-immunité dépend de gènes de susceptibilité comme le suggère l'existence de maladies auto-immunes familiales. La majorité des MAI sont polygéniques et associées à de multiples loci de susceptibilité (qui individuellement ne confèrent qu'un très faible surrisque d'auto-immunité) ; la combinaison des différents facteurs de susceptibilité, dans un environnement particulier, pourra en revanche, conduire au développement de pathologies auto-immunes patentes. Mais certaines MAI sont mono- géniques [1,8].

#### ❖ Maladies auto-immunes multigéniques

Les maladies auto-immunes sont le plus souvent des maladies multigéniques dont la combinaison des gènes impliquée est méconnue. Elles surviennent plus fréquemment lorsque l'individu exprime certains allèles HLA : *Notion d'association HLA-MAI*. L'association entre le système HLA et les maladies auto-immunes est reconnue. Elle peut impliquer les mécanismes de tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique des clones auto-réactifs. Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T. Il y a aussi une notion de risque relatif. (**Tableau 2.1.1**) [1,8,12].

D'autres gènes, « non- HLA », sont aussi impliqués. Par exemple, les déficits homozygotes en certaines protéines du complément (C1q, C4 et C2) sont fortement associés au risque de développement du lupus érythémateux systémique. Le processus pathologique pourrait être lié à l'implication du système du complément dans les processus de clairance des corps apoptotiques qui contribuerait à une rupture de tolérance du système immunitaire [1].

Des polymorphismes de gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes sont aussi associés à diverses maladies auto-immunes comme les gènes codant des cytokines ou leurs récepteurs, ou encore codant des récepteurs du fragment cristallisable des immunoglobulines G, dont certains (Fc $\gamma$ RIIb) ont des fonctions régulatrices liées à la présence de séquences «

ITIM » dans leur domaine intracytoplasmique. Les polymorphismes pourraient conduire à la production de signaux régulateurs altérés [1,12].

**Tableau VII** : Quelques exemples d'association HLA-MAI.

Maladie	HLA	Risque relatif	Sexe-ratio (F/H)
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	4,2	3
Diabète de type 1	DR3/DR4	25	1
Lupus érythémateux systémique	DR3	5,8	15
Sclérose en plaques	DR2	4,8	10

#### ❖ Maladies auto-immunes monogéniques

Les maladies auto-immunes monogéniques par mutation dans un gène sont très rares, peuvent cependant avoir une expression clinique touchant de nombreux organes ; et concernent (**Tableau 2.1.2**) : [1,12]

- Les mutations sur le gène *AIRE* (Auto-Immune Regulator), indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires dans le thymus et impliqué de ce fait dans le processus de sélection négative thymique, sont à l'origine du Syndrome poly-endocrinien auto-immun (APS/APECED).
- Les mutations sur les gènes *Foxp3*, entraînent un déficit en cellules T régulatrices associé au syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked syndrome).
- Les mutations sur les gènes codant pour *Fas* ou *FasL*, entraînant une anomalie de l'apoptose, sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns (ALP Syndrome ou ALPS).

**Tableau VIII** : Maladies auto-immunes monogéniques.

Gène	Maladie	Mécanismes
<i>AIRE</i>	PEA-1	Diminution d'expression des auto-antigènes dans le thymus, altération de tolérance centrale
<i>FoxP3</i>	IPEX	Pas de génération de cellules Treg
<i>Fas/FasL</i>	ALPS	Altération de l'apoptose des cellules T/B
<i>C1q</i>	LES	Défaut de clairance des vésicules apoptotiques

*AIRE* : *autoimmune regulator* ; *ALPS* : *autoimmune lymphoproliferative syndrome* ; *FoxP3* : *transcription factor of forkhead family* ; *IPEX* : *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome* ; *LES* : *lupus érythémateux systémique* ; *PEA-1* : *polyendocrinopathie auto-immune de type 1*.

## **b. Les facteurs environnementaux**

L'impact des facteurs génétiques dans le risque de développer une maladie auto-immune est globalement estimé à 30 %. Sur un fond génétique particulier (on parle de « prédisposition »), divers facteurs environnementaux s'ajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique : agents infectieux (en particulier les virus), agents toxiques, médicaments. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu. Des facteurs neuroendocriniens jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques [1,9].

### **❖ Infections**

Les infections peuvent jouer un rôle déclencheur ou protecteur vis-à-vis des MAI. Dans plusieurs modèles expérimentaux il a été montré que les infections peuvent déclencher des MAI par l'activation des lymphocytes auto-réactifs selon différents mécanismes. Des infections aiguës (*Mycoplasma pneumoniae* et anémie hémolytique à agglutinines froides) ou des infections chroniques peuvent déclencher une maladie auto-immune. Des agents pathogènes peuvent également intervenir par mimétisme moléculaire comme le montre l'induction d'un syndrome de Guillain-Barré chez le lapin par immunisation avec un peptide dérivé de *Campylobacter jejuni* qui présente une homologie de séquence avec les antigènes axonaux des nerfs périphériques ; dans le diabète des entérovirus ont été impliqués (par mimétisme entre antigène de *Coxsackie B4* et la Glutamic Acid Decarboxylase [GAD]) ; dans la thyroïdite de Hashimoto des réovirus ; dans le lupus le virus d'*EpsteinBarr* (EBV).

De façon inattendue, il s'est avéré que certaines infections peuvent, inversement à ce qui vient d'être décrit, avoir un rôle protecteur sur la survenue de nombreuses MAI. C'est la théorie de l'hygiène selon laquelle la diminution des infections (dans les pays occidentaux dont le niveau socio-économique est élevé) observées pendant les trois dernières décennies serait la cause principale de l'augmentation des MAI.[1,8]

### **❖ Microbiotes intestinaux**

À côté des agents pathogènes, le rôle de la flore intestinale dans le développement, ou à l'inverse, en tant que facteur de protection contre le développement des maladies auto-immunes, est actuellement très étudié. Les travaux de ces dernières années montrent que cette flore (le « microbiote » intestinal) est indispensable au bon développement du système immunitaire. Par sa qualité, elle contribue dès le plus jeune âge, à générer des cellules importantes dans la régulation physiologique de la réponse immunitaire. Certains composés

de la flore intestinale ont la capacité d'induire des cellules régulatrices ou au contraire très inflammatoires (capables de produire de l'interleukine-17, notamment). Des modèles animaux de sclérose en plaques (SEP) montrent que la composition de la flore est importante dans l'initiation et l'entretien du processus de démyélinisation, à l'origine de la pathologie expérimentale [1,53,54].

#### ❖ Agents physico-chimiques

Différents agents physico-chimiques peuvent aussi participer au déclenchement des maladies auto-immunes ou en sont des facteurs aggravants : *les rayons ultra-violets* (lupus) ; de nombreux *médicaments* (lupus [bêta bloquants, cyclines, la procainamide ou l'hydralazine « pourraient induire des modifications des cellules régulatrices » ...] ou certaines thrombopénies et anémies hémolytiques auto-immunes [alphaméthyl dopa, thrombopénie induite par la quinidine ], le rôle des médicaments comme les sels d'or et la D-pénicillamine interviendraient principalement par la modification des antigènes du soi.) ; *le tabac* (PR, thyroïdites, SEP, Maladies inflammatoires du tube digestif) ; *la silice* (sclérodémie systémique). Certaines maladies auto-immunes peuvent être déclenchées par *un traumatisme* (uvéite post-traumatique liée à l'exposition d'antigènes séquestrés) ou sont *d'origine néoplasique* (expression de néo-auto-antigènes liée aux événements oncogènes associés aux encéphalopathies auto-immunes, dans le cadre de myopathies auto-immunes ou de scléroses systémiques) [1,8].

#### ❖ Facteurs hormonaux

De nombreuses MAI sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, et le rôle des hormones sexuelles (œstrogènes) a bien été montré dans divers modèles expérimentaux. Les œstrogènes contrôlent notamment l'expression de nombreux gènes associés aux fonctions des cellules dendritiques, de leur activation et de leur capacité de synthèse des Interférons de type I. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes est préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse joue dans certains cas un rôle important et variable en fonction de l'évolution de celle-ci. Les poussées de SEP sont bien moins fréquentes pendant la grossesse, alors que la maladie lupique risque au contraire d'être aggravée par la grossesse [1,8].

## 1.4. CHAPITRE III : Aspects Diagnostiques

Les premières étapes, qui sont l'interrogatoire et l'examen clinique, permettent de détecter les maladies auto-immunes systémiques et les MAI spécifiques d'organes. La plupart des maladies auto-immunes se caractérisent par des critères clinico-biologiques de classification, dont l'avantage est de définir des groupes d'affections assez homogènes, mais ces critères ont l'inconvénient de ne pas être suffisamment sensibles au début de la maladie. Les signes biologiques sont des arguments diagnostiques importants, mais il faut différencier différents types d'anomalies tout en débutant par les éléments cliniques.

### 1.4.1. Diagnostic clinique

#### a. Classification des Maladies auto immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire entraînant une réponse immunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi à l'origine d'un processus pathologique. Ces maladies peuvent toucher n'importe quel organe du corps, bien que certains systèmes puissent être particulièrement susceptibles comme le système endocrinien ; et elles ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des autos anticorps est fondamental, elles peuvent être schématiquement divisées en maladies auto immunes spécifiques d'organes ou de tissus et maladies auto immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques.

#### b. Maladies auto immunes Spécifiques d'organe

- *Glandes endocrines :*
  - Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow
  - Maladie d'Addison
  - Diabète de type 1
  - Ovarite auto-immune
- *Foie et tube digestif :*
  - Hépatites auto-immunes
  - Cirrhose biliaire primitive
  - Maladie de Biermer
  - Maladie cœliaque
- *Système nerveux :*
  - Myasthénie
  - Syndrome de Guillain-Barré
  - Sclérose en plaques
- *Œil :*
  - Ophtalmie sympathique ; Uvéïte
- *Peau :*



- Pemphigus
- Pemphigoïdes bulleuses
- Vitiligo
- *Cytopénies auto-immunes* :
  - Anémie hémolytique auto-immune
  - Purpura thrombopénique immunologique
  - Neutropénie auto-immune

### **c. Maladies auto-immunes Systémiques ou Non Spécifiques d'organe**

- *Connectivites* :
  - *Polyarthrite rhumatoïde*
  - *Lupus érythémateux disséminé*
  - *Sclérodermie systémique*
  - *Syndrome de Gougerot-Sjögren*
  - *Myopathies inflammatoires (dont le syndrome des anti-synthétases)* ;
  - *Dermatopolymyosite ; Polymyosite*
  - *Connectivite mixte ou Syndrome de Sharp*
- *Vascularites primitives* :
  - *Artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton)*
  - *Maladie de Takayasu*
  - *Maladie de Kawasaki*
  - *Périartérite noueuse*
  - *Granulomatoses avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)*
  - *Granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss)*
  - *Polyangéite microscopique*
  - *Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde)*
  - *Vascularite à Anticorps anti-MBG (anciennement maladie de Goodpasture)*
- *À part* :
  - *Syndrome des anti-phospholipides*
  - *Polychondrite chronique atrophiante*

**Nb** : Les vascularites peuvent être primitives ou secondaires, dans un contexte de maladie auto-immune, infectieuse, tumorale ou de prise médicamenteuse. On observe fréquemment des syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies [55,56].

### **d. Notion de Maladie auto immune « sévère »**

Au cours d'une maladie auto-immune, l'existence de lésions des « organes nobles » doit systématiquement être recherchée, ce qui constitue un critère de gravité caractérisant une

maladie auto immune « sévère », pouvant engager le pronostic vital à court ou à long terme, et justifiant un traitement « agressif » [9,56].

**Tableau IX** : Principales atteintes caractérisant une maladie auto-immune « sévère »

Organes	Types d'atteintes
<b>Reins</b>	Il peut s'agir d'une atteinte glomérulaire ou d'une atteinte interstitielle justifiant la recherche systématique d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale, d'une hématurie ou d'une leucocyturie
<b>Système nerveux</b>	Atteinte du SNC par des mécanismes inflammatoires ou parfois ischémiques (notamment dans le cas du SAPL) ou du SNP en particulier par vascularite (mononévrites multiples)
<b>Cœur</b>	Pouvant intéresser les trois tuniques (endocardite, myocardite, péricardite)
<b>Poumons</b>	Pneumopathie interstitielle hypoxémiante, fibrosante ; hémorragie alvéolaire par capillarite pulmonaire
<b>Tube digestif</b>	Perforation ou ulcération, vascularite, ou maladie spécifique d'organe de type hépatopathie
<b>Système hématopoïétique</b>	Anémie : hémolytique auto immune, inflammatoire

#### 1.4.2. Diagnostic biologique (Présence d'autoanticorps)

Une maladie auto-immune est une maladie au cours de laquelle une réaction immunologique se produit contre les constituants de son propre corps et provoque un dommage structurel ou fonctionnel des tissus ou des organes. Les maladies auto-immunes peuvent atteindre tous les organes. Des facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux et environnementaux peuvent jouer un rôle dans l'apparition et le développement de ces pathologies auto-immunes. De nombreuses recherches d'auto-anticorps ont été développées et permettent de dépister les pathologies à un stade précoce. Les auto-anticorps dirigés contre les structures cellulaires sont des principaux marqueurs immunologiques utiles dans le diagnostic et, parfois, le pronostic de certaines maladies auto-immunes, mais d'inégale spécificité. Ainsi la présence d'un laboratoire d'immunologie en pratique médicale est essentielle pour détecter les nombreux auto-anticorps qui peuvent être présents au cours des maladies auto-immunes : auto-anticorps antinucléaires (ANA), anti-tissus, anti cytoplasme des polynucléaires (ANCA), anti-phospholipides et facteurs rhumatoïdes. Vu la diversité des situations auxquelles ils peuvent correspondre, ils n'ont pour la plupart, pas de valeur diagnostique s'ils ne sont pas confrontés à la clinique. En effet, ils peuvent même être décelés chez le sujet normal au cours d'une stimulation du système immunitaire (par exemple, au cours de certaines infections), bien qu'à faible titre. Ils comprennent entre autres les ANA mais aussi les ANCA.[36,56]

**Tableau X** : Principales familles d'autoanticorps rencontrées au cours des maladies auto-immunes.

Principales familles d'autoanticorps	Principal intérêt diagnostique
<b>Anticorps antinucléaires (ANA)</b>	Marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes, en particulier des connectivites
<b>Anticorps anti-tissus (ou anti-cellules)</b>	Marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organes
<b>Anticorps anti-phospholipides</b>	Marqueurs du syndrome des anti-phospholipides (SAPL), qui peut être primaire ou secondaire
<b>Anticorps dirigés contre le fragment constant (Fc) des IgG humaines et/ou animales = Facteur rhumatoïde</b>	Marqueur (peu spécifique) de la polyarthrite rhumatoïde
<b>Anti-CCP (anti-peptides cycliques citrullinés) ACPA (Anti-Citrullinated Protein Antibodies)</b>	Marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde
<b>Anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA)</b>	Marqueur des vascularites à ANCA

#### a. Auto anticorps systémiques ou non spécifiques d'organes

Les « maladies systémiques » sont disparates par définition, puisque, pour être qualifiées de systémiques, il faut qu'elles essaient leurs dommages à partir de l'organe touché le premier. L'efflorescence des anomalies biologiques et, en particulier, les perturbations immunologiques reflètent l'hégémonie du système immunitaire dans la genèse de ces maladies [8]. Les examens immunologiques par le dosage des auto anticorps nous permettront de déterminer le type de MAI systémique, mais certains n'étant pas spécifiques de la maladie. Pour faciliter la compréhension, envisageons successivement les anticorps antinucléaires (AAN) et les anticorps anti phospholipides, les facteurs rhumatoïdes, suivis des anticorps contre les peptides cycliques citrullinés (anti CCP), les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

#### ❖ Anticorps anti nucléaires (AAN)

Les AAN constituent un groupe d'auto-anticorps contre les constituants du noyau cellulaire. Toute recherche d'AAN commence par le dépistage et se poursuit par l'analyse des antigènes en cause. Les antigènes nucléaires se répartissent entre ceux qui sont insolubles dans un tampon salin et ceux qui ne le sont pas. Les AAN peuvent aussi être dirigés contre des organites nucléaires tel le nucléole ou le centromère [8,36,55].

## **Dépistage des anticorps antinucléaires**

Toute recherche d'AAN commence par leur dépistage, quelle que soit leur spécificité. Quand la recherche est positive, elle se poursuit par l'analyse des spécificités antigéniques reconnues. Un résultat négatif ne doit pas toujours faire renoncer à la réalisation des tests spécifiques car certains AAN peuvent échapper au dépistage initial [8,55].

### **1) Techniques de la détection**

La technique la plus employée pour la recherche des AAN est l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2, plus sensible que l'ancienne technique sur coupes de foie ou de rein de rat ou de souris.[8,55]

### **2) Résultats**

Les résultats obtenus sont à distinguer sur deux plans, tant sur le plan qualitatif et quantitatif. La fluorescence des noyaux peut revêtir différents aspects dont les principaux : homogène, homogène à renforcement périphérique, moucheté et nucléolaire. La tradition assigne un type de fluorescence à chacun des AAN : une forme homogène à des anticorps anti-ADN, anti histones (AAH) ou anti-DNP ; une image mouchetée à des AAN anti-antigènes nucléaires solubles ; un aspect nucléolaire à des anti-snoRNP ou anti-préARNr ; une répartition homogène à renforcement périphérique à des anticorps anti-ADN [8].

La fréquence des AAN correspond à la moyenne des résultats de la littérature. Il existe des AAN dans 90 à 100 p. 100 des cas de LES, 100 p. 100 des cas de connectivite mixte (CM), 32 à 72 p. 100 des cas de polyarthrite rhumatoïde (PR), 13 à 96 p. 100 des cas de sclérodémie systémique (ScS), 13 à 100 p. 100 des cas de syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primaire, 5 à 74 p. 100 des cas de dermato-polymyosite (DMPM) [8].

Rappelons que des anticorps antinucléaires (en particulier à faible titre), sont rencontrés chez environ 10 % des sujets sains (en particulier chez les sujets âgés), au cours des hépatites auto-immunes (80–100 %), mais également de nombreuses maladies auto-immunes spécifiques d'organes (myasthénie, sclérose en plaques, etc.). La spécificité d'une recherche positive d'anticorps antinucléaires est donc faible et il est indispensable de caractériser les anticorps pour en identifier la cible [55].

## Caractérisation des anticorps anti nucléaires détectés

**Tableau XI** : Principaux anticorps anti nucléaires

Sous-groupe d'AAN	Types	Maladies associées	Image sur Hep-2	Techniques de mise en évidence
Les Ac anti-antigènes nucléaires insolubles	Ac anti ADN natif	LED 70%	Homogène	ELISA
	Ac anti Histone	LED Lupus induit par les drogues, ScS, CBP	Homogène	ELISA
	Ac anti nucléosome	LED, ScS, Connectivites mixtes	Homogène	ELISA
Les Ac anti-antigènes nucléaires solubles : Ac anti-ENA	Ac anti Sm	Spécifique des LED	Moucheté avec granulations irrégulières	ELISA ou DOT
	Ac anti U1-SnRNP	Connectivites mixtes 90%, LED 10%, ScS, PR, SGS	Moucheté avec granulations irrégulières	ELISA ou DOT
	Ac anti SSA(Ro)	SGS 60-70%, LED 40-50%, Lupus neonatal 85%	Moucheté avec fines granulations (+ certains nucléoles positifs sur Hep2)	ELISA ou DOT
	Ac anti SSB(La)	Spécifique du SGS, LED 10%	Moucheté avec fluorescence intense et granulaire	ELISA ou DOT
	Ac anti Scl70	Spécifique des ScS généralisées à 26% chez les caucasiens et 70% chez les thaïlandais	Nucléolaire moucheté ou homogène	ELISA ou DOT
	Ac anti centromère	Syndrome de CREST 60%, ScS généralisées 8%		DOT
	Ac anti PM/Scl	Polymyosite/Sclérodémie	Nucléolaire homogène	DOT
	Ac anti Jo-1, Ac anti Mi2	Polymyosites (PM), Dermatopolymyosites	Fines granulations entourant le noyau	ELISA ou DOT

**CREST** : calcinose, phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, sclérodactylie et tégangiectasie.

**Connectivites mixtes ou Syndrome de SHARP. Sclérodémie systémique** : ScS généralisé, Syndrome de CREST.

### ❖ Anticorps anti phospholipides

Les anticorps anti phospholipides (aPL) constituent une famille d'auto-anticorps plus hétérogènes dirigés contre les phospholipides des membranes (par exemple, anticorps anti-cardiolipines ou aCL) ou contre leurs cofacteurs protéiques ( $\beta$ 2-glycoprotéine-1 ou anti- $\beta$ 2GP1). Ils caractérisent le syndrome des anti-phospholipides décrit par Soulier et Boffa en 1981, qui associe des avortements à répétition, des thromboses veineuses et artérielles centrales et périphériques, de plus ce syndrome est soit autonome (syndrome des anti-phospholipides primaire) soit associé à une connectivité, le plus souvent un LES (syndrome des anti-phospholipides secondaire) [8,55,56].

**Tableau XII** : Principaux marqueurs du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) □

Marqueur du SAPL	Techniques de recherche	Maladies
Anticorps anti-cardiolipine (aCL)	ELISA (principalement)	Maladie infectieuse, 44% des cas de LED en moyenne (au cours de la syphilis et devant les avortements à répétition), 23% des cas de PR, 41% des cas de maladie de Horton (MH), 19% des cas de ScS et de l'arthrite chronique juvénile.
Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine-I (anti- $\beta$ 2GP1)	ELISA (principalement)	N'existent pas dans les maladies infectieuses, et ils sont fréquents au cours du LES et du SAPL. Il semble que, dans un cas comme dans l'autre, les complications thrombo-emboliques accompagnent une élévation du taux sérique de ce cofacteur de la coagulation.
Anticoagulant circulant (ACC)	Test d'hémostase (temps de venin de vipère Russell dilué [dRVVT])	Dans près de 40 p. 100 des cas de LES et chez plus de la moitié des patients traités par la chlorpromazine. En cas d'association avec des anticorps anti- $\beta$ 2-GPI le risque obstétrical et thrombotique des ACC est multiplié par 5

□ Il existe d'autres spécificités plus rares.

### ❖ Facteurs rhumatoïdes

Les FR sont des auto-anticorps dirigés contre le fragment cristallisable (Fc) des IgG, ceux qui sont mis en évidence par les actions classiques d'agglutination appartiennent à l'iso type IgM, mais il existe des facteurs rhumatoïdes de tous iso types (IgE, IgA). Le plus souvent, ces anticorps sont de type IgM, beaucoup plus rarement IgG ou IgA. Les tests classiques de mise en évidence de ces anticorps (réaction de Waaler-Rose et réaction au latex) ne permettent de détecter que les anticorps de type IgM [8,36,57].

### **Facteurs rhumatoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde :**

Des FR agglutinants apparaissent dans 70% des cas de PR de l'adulte, mais ce pourcentage augmente avec l'ancienneté de la maladie, puisqu'il s'élève de 30% dans les six premiers mois à 80% après quelques années d'évolution. Les FR non agglutinants accompagnent volontiers les vascularites quand ils sont de classe IgG et le SGS secondaire au PR quand ils sont de classe IgA.[8]

### **Facteurs rhumatoïdes en dehors de la polyarthrite rhumatoïde :**

Les FR sont aussi retrouvés dans des contextes autres que la PR, au premier chef dans le SGS. Dans 75 à 95 p. 100 des cas, ils sont plutôt de classe IgA. Des FR existent également dans 40 à 100 % des cas de cryoglobulinémie, 50 à 60% des cas de CM et 30 à 50 % des cas de LES. Les infections sont également concernées. On trouve des FR agglutinants dans 8% des cas de tuberculose, 13% des cas de syphilis, 50% des cas d'endocardite bactérienne subaiguë et 100% des cas de leishmaniose. Des FR ont aussi été imputés à l'asbestose, la maladie de Gaucher, la fibrose pulmonaire idiopathique, la cirrhose hépatique ou les hémopathies lymphoïdes et chez les sujets sains âgés [8,36,57].

#### **❖ Anticorps contre les peptides cycliques citrullinés (anti CCP)**

Les performances des anticorps contre les protéines citrullinées sont remarquables dans la PR débutante ou avérée que dans sa forme évoluée avec une spécificité élevée (de l'ordre de 95 %). Les anti-CCP sont positifs dans 30 % des PR négatives pour le FR. La probabilité pour un sujet en bonne santé apparente de développer une PR augmente encore quand, en plus des anticorps anti-CCP, il y a des FR de classe IgA. Au cours de la PR, les anticorps anti-CCP font redouter l'installation d'érosions osseuses au bout de 1 à 6 ans. Leur présence a donc une connotation défavorable. Par ailleurs, la positivité conjointe des FR et des anti-CCP confère une très bonne valeur prédictive positive pour le diagnostic de PR (98–100 %), avec toutefois une sensibilité n'excédant pas 40–50% [8,56,57].

#### **❖ Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)**

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA pour anti Neutrophile Cytoplasme Antibodies) réagissent avec le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont recherchés en screening par IFI sur des granulocytes neutrophiles humains fixés à l'éthanol [8,36,57].

Plusieurs aspects de fluorescence peuvent être observés dont deux sont essentiels :

- Le premier est défini par un marquage du cytoplasme définissant les cANCA (cytoplasmique ANCA), ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti protéinase 3 (PR3) que l'on peut caractériser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %).
- Le deuxième aspect est moins spécifique, il s'agit d'un marquage péri-nucléaire définissant le pANCA (perinuclear ANCA) dont la cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase (MPO), les anticorps anti-myéloperoxydase sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la poly angéite microscopique ou le syndrome de Churg et Strauss [55,58].

**Tableau XIII** : ANCA et maladies associées

Aspect de la fluorescence	Principale cible antigénique	Pathologies associées
c-ANCA (cytoplasmique)	Protéinase-3	Granulomatose avec polyangéite
p-ANCA (périnucléaire)	Myéloperoxydase	Périartérite noueuse Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
X-ANCA (aspect atypique de la fluorescence)	Autres cibles	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn Cholangite sclérosante primitive

#### **b. Auto anticorps associées à des maladies auto immunes spécifiques d'organes**

De nombreux anticorps sont associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes et permettent le diagnostic devant des manifestations cliniques et/ou biologiques évocatrices [55,56,58].



**Tableau XIV** : Anticorps associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Anticorps associés
<b>Glandes endocrines</b>	
Thyroïdite d'Hashimoto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)</b> 90-100% : pratiquement constants (titre élevé)</li> <li>• <b>Anti-thyroglobuline (anti-TG)</b> : moins sensibles (85 %) et exceptionnellement isolés</li> </ul>
Maladie de Basedow	<b>Anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK)</b> : titre élevé dans 90 % des cas, rares dans les autres thyroïdites et exceptionnels chez les sujets sains ; présence fréquente d'anticorps anti-TPO à 50% et TG
Diabète de type 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-Glutamic Acid Decarboxylase (anti-GAD)</b>, positifs chez 60–90 % des patients avec un DT1 récent</li> <li>• <b>Anticorps anti-IA2 (Ac anti cellules d'îlots de Langerhans)</b> : Premiers marqueurs immunologiques décrit au cours du diabète de type 1, recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe congelée pancréas humain. Environ 95% des enfants et 80% des adultes ayant un diabète de type 1 présentent des ICA au moment du diagnostic. Les ICA disparaissent quelques années après le début de la maladie.</li> <li>• <b>Anticorps anti-insuline</b> (surtout observés chez les sujets âgés de moins de 15 ans) : Les IAA sont recherchés par ELISA. Ils sont fréquents chez les enfants (40 à 70%) que chez les adultes diabétiques (10 à 20%)</li> <li>• <b>Anticorps anti-ZnT8</b> (dirigés contre le canal à zinc de la cellule B) en deuxième intention (très sensibles et spécifiques)</li> </ul>
Maladie d'Addison	<b>Anticorps anti-surrénale (anti-21-hydroxylase)</b>
<b>Foie et tube digestif</b>	
Maladie de Biermer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-cellules pariétales gastriques</b> : sensibles (70 à 100 %) et assez peu spécifiques (thyroïdites et diabète insulino-dépendant, cancers gastriques [20 à 40 %] et sujets sains âgés [5 à 15 %])</li> <li>• <b>Anticorps anti-facteur intrinsèque</b> : très spécifiques mais de sensibilité plus faible (50 à 70 % des patients)</li> </ul>
Hépatites auto-immunes (HAI)	<p>HAI de type 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-fibre musculaire lisse de spécificité anti-actine</b></li> <li>• <b>Anticorps anti-Soluble Liver Antigen (anti-SLA)</b></li> </ul> <p>HAI de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-microsome de type 1 (anti-LKM1, pour Liver/Kidney Microsomes)</b></li> <li>• <b>Anticorps anti-Liver-Cytosol 1 (anti-LC1)</b></li> </ul>
Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries (de type 2) : très sensibles (> 90 %) et spécifiques
Maladie cœliaque	<b>Anticorps anti-transglutaminase IgA</b> (+ dosage des IgA totales, car déficit non rare) : sensibles (85 à 100 %) et spécifiques (95 à 100 %)
<b>Cytopenies auto-immunes*</b>	
Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)	<b>Test de Coombs</b>
Purpura thrombopénique immunologique (PTI)	<b>Anticorps anti-plaquettes</b>
Neutropénie auto-immune	<b>Anticorps anti-PNN</b>

<b>Peau</b>	
Pemphigus (Pemphigus vulgaire, pemphigus superficiel et pemphigus paranéoplasique)	<b>Anticorps anti-substance intercellulaire (interkératinocytaires)</b> avec un aspect en maille de l'immunofluorescence et mise en évidence d'anticorps anti-desmogléine-1 (pemphigus superficiel) ou -3 (pemphigus vulgaire)
Pemphigoïdes (Pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gravidique)	<b>Anticorps dirigés contre la jonction dermoépidermique</b> (dépôts linéaires le long de la lame basale) avec mise en évidence d'anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 (ELISA)
<b>Système nerveux central et périphérique</b>	
Myasthénie auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH)</b> : sensibilité moyenne dans la myasthénie oculaire (50 à 60 %) et excellente dans la myasthénie généralisée (80 à 95 %)</li> <li>• <b>Anticorps anti-Muscle Specific Kinase (anti-MuSK)</b> : à rechercher quand les Anticorps anti-RACH sont négatifs (10 à 20 % des cas)</li> </ul>
Polyradiculonévrites aiguës Maladie de Guillain-Barré Syndrome de Miller-Fisher Neuropathies à bloc de conduction	<b>Anticorps anti-gangliosides</b> (nombreuses spécificités)
<b>Rein</b>	
Glomérulonéphrite extra membraneuse idiopathique	<b>Anticorps anti-récepteurs de la phospholipase A2 (anti-PLA2R)</b>

□ Syndrome d'Evans : AHAI + PTI.

### c. Autres analyses biologiques aspécifiques

Eu égard à la multiplicité des examens biologiques pour poser le diagnostic et pour suivre l'évolution des maladies auto-immunes, le clinicien doit procéder de façon pragmatique au moment où il les prescrit :

- **Étudier la diffusion de la maladie à partir de l'organe où s'est manifesté le signe d'appel** : Créatinémie, protéinurie, hématurie, Transaminases, créatine phosphokinase, aldolases, lactico-déshydrogénase, Phosphatases alcalines, taux de prothrombine, électrophorèse des protéines, Examen chimique et cytologique d'un épanchement éventuel et parfois du liquide céphalorachidien
- **Mesurer le degré de l'inflammation** : Hémogramme avec taux de réticulocytes Vitesse de sédimentation des hématies, Taux de fer sérique et de ferritinémie, Taux de la protéine C réactive ou autre protéine de l'inflammation, Électrophorèse des protéines du sang (au besoin immunoelectrophorèse et dosage des immunoglobulines).[8,36,56]

**Tableau XV** : Principaux éléments biologiques au cours des maladies auto-immunes

Anomalies biologiques	Mécanisme possible
NFS-taux de réticulocyte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie : arégénérative ferriprive, inflammatoire, régénérative hémolytique auto-immune</li> <li>• Hyperplaquettose : syndrome inflammatoire chronique</li> <li>• Hyperleucocytose modérée : si cette dernière est importante, elle oriente vers une infection ou une maladie de Still.</li> <li>• Leucopénie (neutropénie ou lymphopénie) et/ou thrombopénie : fréquente, souvent d'origine immunologique (périphérique)</li> <li>• De plus, une éosinophilie oriente vers un SGS, une PAN.</li> </ul>
Electrophorèse des protéines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypergammaglobulinémie polyclonale : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Globale dans les maladies auto-immunes systémiques</li> <li>– Prédomine sur les IgG dans les hépatites auto-immunes</li> <li>– Prédomine sur les IgM dans la cirrhose biliaire primitive</li> </ul> </li> <li>• Le dosage des immunoglobulines peut être utile en cas d'hyper- ou d'hypogammaglobulinémie.</li> <li>• L'immunoglobuline monoclonale complique la PR, le LES et surtout le SGS</li> <li>• Hypoalbuminémie et hyper-<math>\alpha</math>2-gammaglobulinémie (en cas de syndrome inflammatoire)</li> </ul>
VS/CRP (si VS réalisée)	Syndrome inflammatoire : (VS) est une estimation globale mais non spécifique de l'inflammation, CRP complète utilement cette mesure
Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ionogramme sanguin et urinaire</li> <li>• Urée/créatininémie</li> <li>• Sédiment urinaire (leucocyturie, hématurie microscopique)</li> <li>• Protéinurie des 24 heures (glomérulaire ou tubulaire)</li> <li>• Insuffisance rénale</li> </ul>
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, $\gamma$ -GT, PAL, bilirubine totale et libre)	Cytolyse hépatique ou cholestase
CPK et ASAT	Recherche d'une myolyse (par exemple, myopathies inflammatoires)
Complément sérique (C3, C4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les hypocomplémentémies peuvent être secondaires à un défaut de synthèse (déficit congénital, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition), à des pertes protidiques (syndrome néphrotique, brûlure étendue), ou à un excès de consommation, observé dans des affections telles que le lupus érythémateux systémique, les cryoglobulinémies mixtes, certaines vascularites, les glomérulonéphrites membranoprolifératives de type II, mais aussi de nombreuses maladies infectieuses, notamment endocardites, hépatites virales, chocs endotoxiniques, septicémies à bacilles Gram négatif...</li> <li>• Les hypercomplémentémies ne sont pas spécifiques et témoignent de l'existence d'un syndrome inflammatoire.</li> </ul>

### 1.4.3. Critères diagnostiques de certaines maladies auto immunes

#### ❖ Lupus érythémateux systémique (LES) :

**Tableau XVI** : Critères diagnostique du Lupus érythémateux disséminé

Critères de la classification SLICC de 2012 du lupus systémique	Critères ARA retenus en 1982 et modifiés en 1997 pour la classification de la maladie lupique.
<p>Critères cliniques :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lupus cutané aigu (rash malaire, lupus bulleux, rash maculopapuleux, rash photosensible)</li> <li>2. Lupus cutané chronique (discoïde, localisé ou généralisé, verriqueux, panniculite, muqueux, tumidus, engelure, chevauchement avec lichen plan)</li> <li>3. Ulcérations orales (palais, bouche, langue) ou nasales</li> <li>4. Alopécie non cicatricielle</li> <li>5. Synovite (&gt; 2 arthrites) ou arthralgies (&gt; 2 articulations) avec raideur matinale &gt; 30 minutes</li> <li>6. Sèrite : pleurésie sèche ou liquidienne ou péricardite</li> <li>7. Atteinte rénale : protéinurie/créatininurie &gt; 500 mg/24 h ou cylindres hématiques</li> <li>8. Atteinte neurologiques : convulsions, psychose, multinévrite, neuropathie périphérique ou des nerfs crâniens, état confusionnel</li> <li>9. Anémie hémolytique</li> <li>10. Leucopénie (&lt; 4 000/mm<sup>3</sup> au moins une fois)</li> <li>11. Thrombopénie (&lt; 100 000/mm<sup>3</sup> au moins une fois)</li> </ol> <p>Critères immunologiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AAN à taux significatif</li> <li>2. Anti-ADN natif à taux significatif (si ELISA : exiger deux fois la limite supérieure de la normale du laboratoire)</li> <li>3. Anti-Sm</li> <li>4. Antiphospholipides – anticoagulant circulant lupique – fausse sérologie syphilitique – anticardiolipine à taux moyen ou élevé – anti-β<sub>2</sub>-glycoprotéine I</li> <li>5. Hypocomplémentémie – C3 – C4 – CH50</li> <li>6. Test de Coombs érythrocytaire positif (en l'absence d'anémie hémolytique)</li> </ol> <p><b>NB</b> : Un patient est classé lupus systémique :                      – si 4 critères dont 1 clinique et 1 immunologique, ou                      – si atteinte rénale lupique et présence d'ANA ou d'anti-ADN natif. Les items nouveaux par rapport aux critères de 1982 modifiés sont soulignés.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Éruption malaire en ailes de papillon</li> <li>2. Éruption de lupus discoïde</li> <li>3. Photosensibilité</li> <li>4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées</li> <li>5. Polyarthrite non érosive</li> <li>6. Pleurésie ou péricardite</li> <li>7. Atteinte rénale : protéinurie &gt; 0,5 g/24 h (ou ++++) ou cylindres urinaires</li> <li>8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose</li> <li>9. Atteinte hématologique :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anémie hémolytique avec hyperréticulocytose ou</li> <li>– Leucopénie &lt; 4 000/mm<sup>3</sup> ou</li> <li>– Lymphopénie &lt; 1 500/mm<sup>3</sup> ou</li> <li>– Thrombopénie &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></li> </ul> </li> <li>10. Désordre immunologique : présence                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. d'anticorps anti-ADN natif ou</li> <li>b. d'anti-Sm ou</li> <li>c. d'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– taux anormal d'IgG ou IgM anticardiolipine</li> <li>– présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard</li> <li>– fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6 mois, confirmée par un test de Nelson ou une immunofluorescence absorbée</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires</li> </ol> <p><b>NB</b> : Quatre critères sont nécessaires et suffisants (sans limite de temps) pour classer un malade lupique.</p>

❖ **Polyarthrite rhumatoïde (PR) :**

**Tableau XVII :** Critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde

Critères de classification de l'ACR (1987) pour la polyarthrite rhumatoïde		Critères ACR/EULAR 2010 révisé de classification pour la polyarthrite rhumatoïde	
Critères	Définitions	Critères	Score
1. Raideur matinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raideur matinale articulaire ou péri-articulaire, durant au moins 1 heure.</li> </ul>	A. Articulations atteintes	
2. Arthrites d'au moins trois articulations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gonflement simultané d'au moins trois articulations, constaté par un médecin et résultant d'une hypertrophie des tissus mous ou d'un épanchement articulaire (et non de la seule hypertrophie osseuse). Quatorze articulations ou groupes d'articulations sont à prendre en compte : interphalangiennes proximales (IPP), métacarpophalangiennes (MCP), poignets, coudes, genoux, chevilles, métatarsophalangiennes (MTP).</li> <li>Gonflement conforme à la définition sus-jacente d'au moins l'un des groupes articulaires suivants : poignet, MCP, IPP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 grosse articulation<sup>1</sup></li> <li>2 à 10 grosses articulations<sup>1</sup></li> <li>1 à 3 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)<sup>2</sup></li> <li>4 à 10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)<sup>2</sup></li> <li>Plus de 10 articulations (dont au moins une petite)</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p>
3. Arthrite touchant la main	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis dans le critère 2 (l'atteinte bilatérale des IPP, MCP ou des MTP est acceptable, même en l'absence d'une symétrie parfaite).</li> </ul>	B. Anticorps (au moins un résultat est requis pour la classification)	
4. Arthrite symétrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation péri-articulaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de facteur rhumatoïde, ni d'anticorps antiprotéine citrullinée</li> <li>Présence à un taux faible (&lt; 3 fois la limite supérieure de la normale) de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antiprotéine citrullinée</li> <li>Présence à un taux élevé (&gt; 3 fois la limite supérieure de la normale) de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antiprotéine citrullinée</li> </ul>	<p>0</p> <p>2</p> <p>3</p>
5. Nodules rhumatoïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mise en évidence d'une quantité anormale de facteur rhumatoïde dans le sérum, par une technique dont le résultat est positif chez moins de 5 p. 100 des sujets normaux.</li> </ul>	C. Signes biologiques d'inflammation	
6. Présence de facteur rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalies radiographiques typiques de la PR sur des clichés postéro-antérieurs des mains et des poignets, avec érosions osseuses et ostéoporose péri-articulaire certaine prédominant sur les articulations touchées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VS et CRP normales</li> <li>VS ou CRP anormales</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>
7. Signes radiographiques		D. Durée des symptômes articulaires (rapportée par le patient)	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 6 semaines</li> <li>&gt; 6 semaines</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>
<p><b>Nb :</b> Le diagnostic de PR peut être porté sur au moins quatre des sept critères. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.</p>		<p><b>Nb :</b> Un score total (obtenu par sommation des scores A à D) &gt; 6 permet la classification en polyarthrite rhumatoïde certaine. Score &lt; 6 est défini comme polyarthrite probable, surtout si anti-CCP positif.</p> <p>(1) Grosses articulations : épaules, coudes, hanches et chevilles.</p> <p>(2) Petites articulations : articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarsophalangiennes II à V, interphalangiennes des pouces et poignets.</p> <p>CRP : protéine C réactive ; VS : vitesse de sédimentation.</p>	

❖ Syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) :

La définition du SGS primitif a longtemps souffert de l'absence de critères diagnostiques précis et reconnus par tous. Cela est important car les symptômes présentés par les malades (sécheresse, fatigue et douleurs) sont fréquents dans la population générale et peuvent être présents en dehors de toute maladie auto-immune du fait de la prise de nombreux médicaments (atropine, antidépresseurs imipraminiques, anti-dépresseurs IMAO, tous les neuroleptiques ...), d'un syndrome anxiodépressif ou même tout simplement du vieillissement. Très récemment, la plupart des experts de la maladie se sont mis d'accord pour utiliser les critères dits AECG (Tableau) qui exigent la présence d'une anomalie immunologique objective : présence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire, c'est-à-dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm sur la biopsie de glandes salivaires accessoires, ou la présence d'auto-anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La). D'autres critères de classification consensuels internationaux ACR/EULAR 2016 (Tableau), ont été établis pour permettre de faire un diagnostic de certitude, afin de pouvoir proposer le plus précocement possible un suivi et des mesures thérapeutiques adaptées [8,59].

**Tableau XVIII** : Critères du groupe de consensus américano-européen (AECG) pour le syndrome de Gougerot-Sjögren. [8]

**1. Symptômes oculaires**

Au moins l'un des trois critères ci-dessous

- sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois
- sensation fréquente de « sable dans les yeux »
- utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour

**2. Symptômes buccaux**

Au moins l'un des trois critères ci-dessous

- sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
- à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien
- consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs

**3. Signes objectifs d'atteinte oculaire**

Au moins l'un des deux tests ci-dessous positifs

- test de Schirmer  $\leq 5$  mm/5 min
- score de van Bijsterveld  $\geq 4$  (après examen au vert de Lissamine)

**4. Signes objectifs d'atteinte salivaire**

Au moins l'un des trois tests ci-dessous positifs

- scintigraphie salivaire
- scintigraphie parotidienne
- flux salivaire sans stimulation  $\leq 1,5$  ml/15 min (0,1 ml/min)

**5. Signes histologiques**

Sialadénite avec *focus-score*  $\geq 1$  sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (*focus-score* : nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire, un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)

**6. Auto-anticorps**

Présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La)

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est porté devant :

- La présence de 4 items sur 6 avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou de l'item 6 (sérologie), ou
- La présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6)

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire est porté devant la présence de l'item 1 ou 2 associés à deux des items 3, 4, 5.

Il existe des critères d'exclusion qui sont les suivants : antécédents d'irradiation cervicale, infection par le VHC ou le VIH, lymphome préexistant, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, utilisation de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie).

**Tableau XIX** : Critères de classification du Gougerot-Sjögren : ACR/EULAR 2016 [8]

<b>Critères de classification du Gougerot-Sjögren : ACR/EULAR 2016</b>	<b>Pondération</b>
Sialadénite lymphocytaire avec focus score $\geq 1$ sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score $\geq 1$ foci/4mm <sup>2</sup>	<b>3 points</b>
Anticorps anti-SSA/Ro positif	<b>3 points</b>
Ocular Staining Score $\geq 5$ (ou score de van Bijsterveld $\geq 4$ ) pour au moins un œil	<b>1 point</b>
Test de Schirmer $\leq 5$ mm/ 5 min pour au moins un œil	<b>1 point</b>
Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ ml / min	<b>1 point</b>
<b>Critères d'exclusion :</b> Antécédent d'irradiation cervicale, Infection par le VHC, Infection par le VIH, Sarcoïdose, Amylose, Réaction du greffon contre l'hôte, Maladie associée aux IgG4	

Syndrome de Gougerot-Sjögren reconnu si au moins 4 points et aucun critère d'exclusion.

#### ❖ Sclérodémie systémique :

Au sein des ScS, plusieurs classifications ont été proposées. Par ordre chronologique :

Barnett et al. avaient tout d'abord proposé en 1969 une classification simple des ScS selon l'extension cutanée :

- Type I : sclérodactylie isolée ;
- Type II : acrosclérose, infiltration cutanée remontant au-delà des articulations métacarpo-phalangiennes ;
- Type III : sclérose cutanée atteignant le tronc.[8]

Selon LeRoy et coll (1988-2001), on classe les sclérodémies systémiques en 3 principaux phénotypes :

- Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux et intéresse la partie proximale des membres et/ou le tronc ;
- Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodémie systémique sine scleroderma, ScS limitées qui n'ont aucune sclérose cutanée.[8,60]

La capacité à diagnostiquer la ScS a été améliorée en 2012 avec la publication des critères de classification de l'ACR/European League Against Rheumatology (EULAR). Cette classification permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité par rapport aux critères de l'ACR de 1980 [8,60].



**Tableau XX** : Critères de classification de la sclérodémie systémique de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2012. [8]

<i>Item</i>	<i>Sous-item</i>	<i>Poids : score</i>
Épaississement cutané des doigts des deux mains remontant au-dessus des articulations MCP (critère suffisant)		9
Épaississement cutané des doigts (prendre en compte seulement le score le plus élevé)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (en distalité des articulations MCP, mais au-dessus des articulations IPP)	4
Lésions pulpaire (prendre en compte seulement le score le plus élevé)	Ulcère digital pulpaire	2
	Cicatrice pulpaire	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
HTAP et/ou pneumopathie interstitielle (score maximal = 2)	HTAP	2
	Pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps associés à la ScS (anticentromère, antitopo-isomérase I [Scl-70), anti-ARN polymérase) (score maximal = 3)	Anticentromère	3
	Antitopo-isomérase I Anti-ARN polymérase III	

Ces critères sont utilisables pour tout patient potentiellement incluable dans une étude sur la ScS. Les critères ne sont pas applicables chez les patients ayant des lésions de sclérose épargnant les doigts ou chez les patients qui ont une pathologie mimant la ScS qui peut expliquer les manifestations cliniques (par exemple, fibrose néphrogénique, morphee généralisé, fasciite avec éosinophilie, sclérodème de Buschke, érythromyalgie, porphyrie, lichen scléreux, GVH, cheiro-arthropathie diabétique). Le score total est déterminé en faisant la somme des scores maximaux obtenus dans chaque catégorie. Les patients ayant un score total  $\geq$  sont classés comme ayant un ScS.

❖ **Connectivite mixte :**

Le diagnostic de la connectivite est retenu sur la base des critères de classification suivants [8,61] :

**Tableau XXI :** Critères diagnostiques de la connectivité mixte.

<b>Critères de Sharp</b>	<b>Critères de Kasukawa</b>	<b>Critères de Kahn</b>
<p><b>Critères majeurs</b>                      Myosite sévère                      Atteinte pulmonaire                      – DLCO &lt; 70 p. 100                      – HTAP                      – lésions histologiques vasculaires prolifératives                      Phénomène de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne                      Mains gonflées ou sclérodactylie                      Anticorps anti-ECT <math>\geq</math> 1/10 000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs</p> <p><b>Critères mineurs</b>                      1. Alopecie                      2. Leucopénie                      3. Anémie                      4. Pleurésie                      5. Péricardite                      6. Arthrite                      7. Névralgie du trijumeau                      8. Rash malaire                      9. Thrombopénie                      10. Myosite modérée                      11. Antécédent de main gonflée</p>	<p>Symptômes communs                      – Phénomène de Raynaud                      – Doigts gonflés</p> <p>Anticorps anti-RNP</p> <p>Symptômes :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>De lupus systémique                              – polyarthrite                              – adénopathies                              – rash malaire                              – péricardite ou pleurésie                              – leucopénie ou thrombopénie</li> <li>De sclérodermie systémique                              – sclérodactylie                              – fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou baisse de la DLCO                              – hypomotilité ou dilatation œsophagienne</li> <li>De polymyosite                              – faiblesse musculaire                              – élévation des enzymes musculaires                              – tracé myogène à l'EMG</li> </ol>	<p><b>Critère sérologique</b>                      Présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP, correspondant à des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté, <math>\geq</math> 1/2 000</p> <p><b>Critères cliniques</b>                      1. Phénomène de Raynaud                      2. Synovite                      3. Myosite                      4. Doigts gonflés</p>
<p><b>MCTD certaine</b> si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 critères majeurs</li> <li>– Absence d'anti-Sm</li> <li>– Anti-RNP &gt; 1/4 000</li> </ul> <p><b>MCTD probable</b> si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 critères majeurs et absence d'anticorps, ou</li> <li>– 2 critères majeurs et 1 critère mineur et anti-RNP &gt; 1/1 000</li> </ul>	<p><b>MCTD</b> si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Présence d'au moins 1 des 2 symptômes communs, et</li> <li>– Anticorps anti-RNP positifs, et</li> <li>– Présence d'au moins 1 signe d'au moins 2 connectivites : LES, sclérodermie systémique ou polymyosite</li> </ul>	<p><b>MCTD</b> si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Critère sérologique, et</li> <li>– Phénomène de Raynaud, et</li> <li>– Au moins 2 des 3 signes restants</li> </ul>

## **1.5. CHAPITRE IV : Aspects Thérapeutiques des Maladies auto immunes**

Avec les progrès thérapeutiques et l'allongement de l'espérance de vie, la prise en charge thérapeutique ne se réduit plus au simple contrôle de l'activité de la maladie et à la prévention des poussées. Le traitement des maladies auto-immunes comporte de nombreux objectifs et repose le plus souvent sur un « traitement d'attaque » suivi par un « traitement d'entretien ».

Les principaux objectifs pouvant être entre autres :[56]

- Contrôler l'activité de la maladie ;
- Prévenir les poussées ;
- Limiter les séquelles liées à la maladie ;
- Limiter les effets délétères des traitements (notamment les complications infectieuses) ;
- Faciliter la conception et la maternité ;
- Préserver la qualité de vie ;
- Préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- Prendre en charge le risque cardiovasculaire et les comorbidités.

### **1.5.1. Antidouleur : Antalgique et AINS**

Les médicaments antidouleur modulent la transmission et l'intégration de l'influx nerveux par les récepteurs de la douleur mais ils n'agissent pas sur l'inflammation (sauf l'aspirine). Prescrits en fonction de l'intensité de la douleur, ils comprennent les antipyrétiques (médicament contre la fièvre comme le paracétamol) et les opioïdes (médicament agissant sur des récepteurs antidouleur ou inhibant la recapture des ligands stimulant les récepteurs à la douleur, comme la morphine).[56]

### **1.5.2. Immunosuppresseurs**

Les agents immunosuppresseurs ont été initialement développés pour le traitement de maladies prolifératives tumorales et la prévention du rejet dans les allogreffes du fait de leur capacité à inhiber la synthèse des protéines et/ou à dégrader les acides nucléiques. Leurs propriétés « anti-inflammatoires » pour certains et/ou leur capacité à réprimer les réponses immunitaires normales et pathologiques ont, par la suite, conduit logiquement à tester leur efficacité dans les maladies systémiques faisant intervenir des réactions « auto-inflammatoires » et/ou auto-immunes. Les immunosuppresseurs tiennent ainsi une place prépondérante dans le traitement des maladies systémiques graves, soit lorsque la corticothérapie seule est insuffisamment efficace (corticorésistance), soit en cas de cortico-dépendance, les immunosuppresseurs étant alors utilisés à visée d'épargne cortisonique. Les

immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques incluent, d'une part, les agents cytotoxiques utilisés à des doses le plus souvent nettement plus importantes en oncologie (cyclophosphamide, méthotrexate...) et, d'autre part, les immunosuppresseurs au sens strict utilisés dans la prévention du rejet de greffe avec, comme chefs de file, la ciclosporine et ses dérivés, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.[8]

**Tableau XXII** : Immunosuppresseurs dans les maladies systémiques et/ou auto-immunes : principales caractéristiques.

Immunosuppresseurs	Propriétés pharmacologiques	Principale(s) cible(s)	Indications	Posologie
Méthotrexate	Antifolique inhibe la synthèse de la DiHydroFolate Reductase (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN. Antimétabolite Inhibe la dihydrofolate réductase	Effet antiprolifératif à fortes doses par inhibition de la synthèse d'ADN, effet « immunomodulateur » à plus faibles doses	PR LES (formes articulaires) PM-DM GPA (entretien) Maladies de Horton et de Takayasu	-0,2 à 0,4 mg/kg hebdomadaire (per os ou injectable), -Jusqu'à 30-40 mg/7j avec l'administration concomitante d'acide folique ou d'acide folinique
Cyclophosphamide	Alkylant	Prodrogue inactive qui est transformée en 4-hydroxycyclophosphamide Blocage de la réplication de l'ADN Effet cytostatique puissant, notamment sur les lymphocytes B et T	LED (rein, système nerveux central, cytopénies) Vascularites systémiques graves Atteintes pulmonaires de la sclérodémie systémique Pneumopathies interstitielles fibrosantes associées aux PM-DM	2 à 3 mg/kg/j per os en continu 0,5 à 0,7 g/m <sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines en IVD
Azathioprine	Antiprolifératif Blocage de la synthèse des purines (ADN, ARN)	Inhibition de l'activation/prolifération des lymphocytes T et B	Vascularites systémiques (maladie de Behçet) PM-DM LED (rein)	2 et 3 mg/kg per os, en dépassant rarement la dose de 150 mg/j
Ciclosporine	Inhibiteur de la calcineurine	Anti-IL-2 Diminution de l'activation/prolifération des lymphocytes T > B	PR Maladie de Behçet (œil) LED (rein)	3-5 mg/kg/j (per os)

**GN** : glomérulonéphrite ; **GPA** : granulomatose avec polyangéite (Wegener) ; **LED** : lupus érythémateux disséminé ; **PM-DM** : polydermatomyosite ; **PR** : polyarthrite rhumatoïde.

- ❖ L'azathioprine a des indications voisines de celles du cyclophosphamide mais, en raison d'un effet immunosuppresseur moins puissant, elle est souvent prescrite en relais de ce dernier.
- ❖ Le cyclophosphamide au cours des maladies systémiques, était initialement utilisé à une dose de 2 à 3 mg/kg/j per os en continu. Au cours des glomérulopathies lupiques

sévères, il a été démontré que l'administration séquentielle par voie veineuse de fortes doses sous la forme « d'assauts intraveineux » ou de « bolus » était efficace et bien tolérée. L'utilisation discontinue sous forme de bolus a été étendue à d'autres indications, et il existe actuellement un consensus dans la plupart des pays, et notamment en France, pour privilégier cette voie d'administration en première intention au cours des maladies systémiques. L'intérêt des bolus est de limiter le risque de cystite hémorragique et de complications infectieuses et tumorales en raison d'une dose cumulée moins élevée et d'un meilleur contrôle de la toxicité vésicale du produit. Les doses utilisées en intraveineux varient de 0,5 à 0,7 g/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines ; certains protocoles proposent d'utiliser des doses fixes et moins importantes (de l'ordre de 500 mg), mais en rapprochant les injections.

### **1.5.3. Corticothérapie**

Les corticoïdes, par leurs propriétés anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive, ont révolutionné la prise en charge de pathologies systémiques, en particulier en rhumatologie et en médecine interne, expliquant leurs très larges indications. Ils sont cependant responsables d'effets indésirables fréquents et nombreux, à l'origine d'une morbidité importante, justifiant une information des patients et la mise en place de mesures préventives. Afin de limiter ces effets, des stratégies d'épargne cortisonique (ayant pour principe la recherche constante de la posologie minimale efficace en diminuant la posologie du traitement d'attaque, en fractionnant les doses, en favorisant les prises alternées, en administrant éventuellement les corticoïdes par voie locale et, surtout, en ayant recours à des traitements de fond ; ceux-ci varient en fonction de la pathologie sous-jacente) sont étudiées, notamment l'utilisation d'immunosuppresseurs et/ou d'immunomodulateurs. L'utilisation des corticoïdes locaux peut permettre, elle aussi, de diminuer la dose de corticoïdes prescrite par voie générale et d'en limiter les effets secondaires. Enfin, toute corticothérapie au long cours justifie la réalisation d'un bilan clinique (poids, pression artérielle, température, courbe de croissance chez l'enfant, examen musculaire, examen cutané, examen ophtalmologique), biologique (numération-formule sanguine, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, bilan lipidique) et radiologique à l'initiation du traitement et durant le suivi. À l'avenir, l'utilisation de stratégies thérapeutiques combinées, associant une corticothérapie par voie générale et un traitement d'épargne cortisonique, devrait permettre une décroissance plus rapide de la corticothérapie et la réduction des effets secondaires [1,8].

### **Activités des corticoïdes [1,8,55] :**

- Inhibition de certains facteurs de transcription (AP-1) avec pour conséquence la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , GM-CSF) et de chimiokines ;
- Inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires par diminution de la perméabilité vasculaire ;
- Induire la synthèse de PAI-1 et de TGF $\beta$  ;
- Induire à forte dose l'apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4+.

**Effets secondaires des corticoïdes :** une adaptation posologique vise à réduire les effets secondaires (ostéoporose, hyperlipidémie, diabète, cataracte, insuffisance surrénale par sevrage de la corticothérapie, infections et retard de croissance chez l'enfant).[8]

**Corticothérapies disponibles :** sont des glucocorticoïdes dont les molécules les plus utilisées sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®), et la méthylprednisolone (Solumédrol®). Autres : hydrocortisone, dexaméthasone.[8]

### **Mesures préventives des effets secondaires**

- *Générales :* un régime normo calorique, riche en protides, mais pauvre en sucres rapides et sans sel strict (pour une posologie > 20 mg/j) est proposé ; ne pas manger entre les repas du fait de l'effet orexigène des corticoïdes ; une supplémentation potassique est parfois nécessaire, mais ne doit pas être systématique ; enfin, une kinésithérapie motrice peut être proposée afin de prévenir l'apparition de la myopathie cortisonique.
- *Autres :* en cas d'ostéoporose cortisonique (la supplémentation vitamino-calcique physiologique « 1 500 mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D », les biphosphonates « il s'agit de l'alendronate (5 mg/j), du risédronate (5 mg/j) et de l'etidronate (400 mg/j, 14 jours par trimestre) ») ; un traitement anti ulcéreux par un pansement gastrique ; un traitement antiparasitaire à l'initiation de la corticothérapie par risque d'anguillulose maligne.[8]

**Indications :** maladies auto immunes, maladies inflammatoires, certaines hémopathies.

**Tableau XXIII** : Corticothérapie et immunosuppresseurs au cours de la grossesse.[8]

Traitement	Niveau de risque selon la FDA	Tératogénicité chez l'animal	Tératogénicité chez l'homme	Recommandations/commentaires
Corticoïdes				Faible passage transplacentaire
- prednisonne, prednisolone	B	Non	Non	
- méthylprednisolone	B	Non	Non	
- dexaméthasone	B <sup>(1)</sup>	Non	Non	
Méthotrexate	X	Oui	Oui	Contre-indiqué pendant toute la grossesse et l'allaitement
Léflunomide	X	Oui	Oui	Contre-indiqué pendant toute la grossesse et l'allaitement
Cyclophosphamide	D	Oui	Oui	Contre-indiqué pendant toute la grossesse et l'allaitement
Azathioprine	D		Faible	Largement utilisée pendant la grossesse (rares cytopénies chez le fœtus), à éviter pendant l'allaitement
Mycophénolate mofétil	C	Oui	Oui	Risque de malformation de l'oreille Contre-indiqué pendant toute la grossesse sauf si aucune alternative thérapeutique n'est possible
Ciclosporine	C	Non	Non	Largement utilisée pendant la grossesse, à éviter en cas d'allaitement malgré l'absence de toxicité avérée pour le nouveau-né

(1) Passage transplacentaire, à n'utiliser que si effet recherché sur le fœtus, mais préférer l'utilisation de la bétaméthasone (par exemple, prévention du bloc auriculoventriculaire de 3e degré chez une mère avec des anticorps anti-SS-A [Ro]) à la dexaméthasone en raison du risque de leucomalacie périventriculaire. **A** : pas de risque au vu d'études contrôlées ; **B** : risque éventuellement chez l'animal, mais peu d'argument pour suspecter un risque chez l'homme sur des données cependant non contrôlées ; **C** : un risque ne peut être exclu ; **D** : risque possible ; **X** : contre-indiqué car risque prouvé et supérieur au bénéfice attendu. FDA : Food and Drug Administration.

#### 1.5.4. Immunomodulateur

Il s'agit de l'hydroxychloroquine (moins fréquemment chloroquine), c'est un antipaludéen de synthèse également avec une action immunomodulatrice n'entraînant pas d'immunodépression à proprement parler, c'est un inhibiteur des Toll-Like Receptors (TLR)-7 et 9. Il est utilisé comme principal traitement de fond du LED (Utilisable pendant la grossesse) ayant comme principal effet secondaire la rétinopathie (nécessité d'un suivi ophtalmologique régulier sur ce médicament) [56].

#### 1.5.5. Biothérapie

Les biothérapies prennent une place de plus en plus importante dans le traitement des maladies auto-immunes. L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de multiples disciplines (biologie moléculaire, génétique et immunologie) qui permettront

d'élucider les mécanismes à l'origine de l'auto-immunité et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Néanmoins, l'utilisation croissante des biothérapies ne doit pas faire oublier le rôle central de l'immunité dans le contrôle des processus infectieux et tumoraux, le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme des risques liés à leur utilisation. Compte tenu de leur structure protéique (anticorps ou récepteurs), ceux-ci sont généralement administrés par voie injectable (intraveineuse et/ou sous-cutanée). Les cibles moléculaires sont très diverses [55,56] :

### ***Anti IL-6R (Tocilizumab)***

L'IL-6 est impliquée dans la cascade des cytokines de l'inflammation. Sa production est induite par de nombreuses cytokines en particulier par l'IL-1 et le TNF. L'IL-6 a ainsi un rôle d'amplification de réponse inflammatoire systémique. Le tocilizumab a obtenu l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde soit en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate à au moins un traitement de fond ou à au moins un anti-TNF ; soit en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. La dose retenue est de 8 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, toutes les quatre semaines [8].

### ***Anti IL-1 (l'Anakinra)***

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire très active produite notamment par les macrophages. La molécule appelée IL-1R antagoniste (IL-1Ra ou anakinra) est produite par les cellules qui synthétisent l'IL-1, il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1, c'est-à-dire qu'il se lie au même récepteur que l'IL-1 et bloque par compétition, la liaison de l'IL-1 et donc son effet biologique. L'IL-1Ra a eu d'excellent résultats dans la prise en charge des maladies : polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile, la maladie de Still de l'adulte [8,55].

### ***Rituximab***

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est une molécule présente sur tous les lymphocytes B matures, et la fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B par un mécanisme de cytotoxicité. Il a eu des résultats convaincants dans la prise en charge de certaines maladies auto immunes dont la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites à ANCA en traitement d'attaque ; mais moins dans le LED et le SGS.

### ***Inhibiteurs du TNF (tumor necrosis factor) α « Infliximab, Étanercept, Adalimumab »***



Les agents modulant le TNF alpha ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces biothérapies, dont les premiers essais cliniques furent publiés en 1993 dans la polyarthrite rhumatoïde, ont pu être élaborées grâce à une meilleure connaissance immuno pathologique de cette maladie, différents travaux ont en effet donné au TNF à un rôle central dans la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial (dans les articulations) et il a donc été logique de le proposer comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-TNF alpha sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et de la maladie de Crohn [55,56].

Un peu à part, il est nécessaire de mentionner les **immunoglobulines intraveineuses polyvalentes** : elles ont des indications dans le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Kawasaki, les polyradiculonévrites démyélinisantes, les myopathies inflammatoires corticorésistantes, ainsi qu'au cours de certaines maladies auto-immunes. Dans certaines situations, on peut proposer des **échanges plasmatiques**, visant à épurer les anticorps pathogènes du plasma du patient. Dans les formes graves, on peut exceptionnellement recourir à **l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** dont le rapport bénéfice/risque fait actuellement l'objet de plusieurs études internationales [8,56].

### 1.5.6. Traitement des maladies auto immunes spécifiques d'organes

#### *Anti thyroïdien de synthèse (ATS)*

Les ATS sont les mercapto-imidazolines (thiamazole et carbimazole), les dérivées du thio-uracile (benzylthio-uracile et propylthio-uracile). Toutes ces médications inhibent la synthèse hormonale par réduction de l'oxydation, de l'organification et des réactions de couplage ; en revanche ils ne bloquent pas le captage de l'iode (la scintigraphie est possible sous ATS) ni la libération des hormones déjà synthétisées. De plus les dérivés du thio-uracile réduisent la conversion périphérique de T4 en T3. Utilisé dans le traitement spécifique de la maladie de Basedow.

Une grossesse peut également survenir lors d'une maladie de Basedow en cours de traitement, bien que l'on essaie d'éviter cette situation par l'information de la patiente et par une contraception efficace. Au niveau thérapeutique, les imidazolés tout comme le PTU traversent le placenta avec une cinétique similaire, peuvent être à l'origine d'effets tératogènes embryonnaires au premier trimestre gestationnel, plus tard d'hypothyroïdie fœtale ou néonatale. En moyenne 3 à 4 % de malformations sont décrites sous imidazolés (aplasia cutis,

atrésie de l'œsophage, des choanes, omphalocèle...) et 2 % à 3 % sous PTU (fistule branchiale, kystes rénaux, malformations de voies urinaires...). L'exposition critique pour le fœtus se situe entre la 5e et la 10e semaine de gestation [62] :

- Le PTU est l'ATS recommandé durant le 1er trimestre gestationnel.
- Si la patiente est traitée par de petites doses de thiamazole (< 10 mg) avant la grossesse avec des taux d'hormones thyroïdiennes libres normalisés et un taux faible d'ac antiR-TSH peut se discuter un arrêt précoce du traitement sous stricte surveillance hormonale et immunitaire.
- En cas de maladie de Basedow franchement active (orbitopathie en phase inflammatoire, ac antiR-TSHR élevés, doses de thiamazole > 10 mg...), la plus faible dose possible de PTU normalisant l'état hormonal sera préférée. Le plus souvent les doses d'antithyroïdiens pourront être diminuées assez rapidement ; le traitement pourra même fréquemment être arrêté au cours du 3e, voire du 2e trimestre. Dans les rares cas où il doit être poursuivi, se discute l'opportunité de la substitution du thio-uracile par un imidazolé à partir du second trimestre pour minimiser le risque maternel et fœtal d'hépatopathie.
- Durant l'allaitement peuvent être maintenus les ATS, si de faibles doses (thiamazole ou carbimazole < 10 ou 15 mg/j) contrôlent correctement l'état hormonal, à prendre de préférence à distance des tétées.

#### ***Hormone thyroïdienne de synthèse*** : Levothyroxine L-T4

Molécule de choix de l'hypothyroïdie à l'exemple de la thyroïdite d'Hashimoto. Les besoins en lévothyroxine sont liés à l'espace de diffusion, principalement liés à la masse maigre, mais en pratique surtout dépendants de l'âge et du poids : proches de 1,6 à 1,7 µg/kg/jour chez l'adulte, réduits chez le sujet âgé (1,3 µg/kg/jour), plus importants chez l'enfant (2–2,5 µg/kg/j).[62]

Le traitement des maladies auto-immunes passe aussi par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, le risque cardiovasculaire est globalement accru au cours des maladies auto-immunes. Il est ainsi recommandé d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire et de proposer, si nécessaire, une prise en charge adaptée (règles hygiéno-diététiques, traitement pharmacologique d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'une dyslipidémie, arrêt du tabac, etc.).

Enfin, la prévention des infections passe par une utilisation raisonnée de la corticothérapie et des traitements immunosuppresseurs, et par la vaccination (notamment contre la grippe saisonnière et le pneumocoque). Rappelons ici que les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous corticothérapie > 10 mg et/ou immunosuppresseurs.

### 1.5.7. Mesures associées et recours aux professions paramédicales

De nombreuses mesures associées peuvent permettre d'améliorer la prise en charge globale des patients atteints de maladie auto-immune. Les autres mesures associées peuvent comporter la prescription d'une crénothérapie (cure thermale), d'un arrêt de travail et, plus généralement, la prévention de l'ostéoporose cortico-induite. S'il le souhaite, le patient peut également être orienté vers une association de malades.

**Tableau XXIV** : Principales mesures associées à la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes.

Mesures associées	Objectifs
Éducation thérapeutique	Démarche multidisciplinaire permettant une meilleure compréhension de la maladie par le patient Permet l'adhésion à la démarche thérapeutique sur le long terme (favorise l'observance)
Mesures sociales	Prise en charge à 100 % (AMO) ANAM pour les patients en situation de précarité Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH)
Kinésithérapie et rééducation	Renforcement musculaire, travail des amplitudes articulaires, lutte contre les rétractions, etc.
Podologie	Confection de semelles (pieds rhumatoïdes, sclérodermie systémique)
Ergothérapie	Confection d'orthèse (prévention des déformations), aides techniques Adaptation du poste de travail (maintien de l'insertion socioprofessionnelle)
Orthophonie	Lutte contre les séquelles des atteintes neurologiques centrales
Prise en charge diététique	En particulier lors de l'utilisation d'une corticothérapie au long cours
Soutien psychologique	Phase d'annonce de la maladie inflammatoire ou au cours de l'évolution si nécessaire
Thérapies complémentaires <input type="checkbox"/>	Hypnose médicale, sophrologie, yoga, etc.

Par des professionnels de santé.

### 1.5.8. Suivi du patient

La majorité des maladies auto-immunes évoluent par poussées, entrecoupées de périodes de rémission. Cependant, dans certains cas, la maladie peut rester quiescente de manière prolongée ou, au contraire, être active de manière continue et évoluer rapidement vers des atteintes viscérales graves. La prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes

repose donc sur un suivi médical régulier et rigoureux tant sur le plan clinique et paraclinique, lié aux paramètres suivants :

- Activité de la maladie (manifestations réversibles)
- Séquelles : manifestations irréversibles liées à la maladie et/ou à ses traitements
- Qualité de vie
- Statut fonctionnel
- Tolérance des traitements
- Surveiller la tolérance de chaque traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables ou complications (diabète ou ostéoporose cortico-induits, rétinopathie aux antipaludéens de synthèse et cataracte cortisonique...).
- Observance des traitements.

# MÉTHODES D'ÉTUDE

## 2. MÉTHODES D'ÉTUDE

### 2.1.Lieu et Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée dans les services de médecine interne du CHU Mère-Enfant le Luxembourg et du CHU Gabriel Touré dans la ville de Bamako. Ils regroupent en leur sein plusieurs services et une administration.

#### - CHU Mère-Enfant le Luxembourg

De son origine « Fondation Amadou Touré Pour l'Enfance » ; est un hôpital pédiatrique privé de 3ème niveau selon la loi hospitalière, à but non lucratif et reconnu d'utilité publique, situé à Hamdallaye, en commune IV du district de Bamako, au Mali. Créé par la volonté de la femme du président malien Amadou Toumani Touré, l'hôpital a connu une période de déshérence avant de renaître. Il dispose d'une extension nommée centre André Festoc du nom du mari d'une donatrice française de la chaîne de l'espoir, qui est une unité de chirurgie pédiatrique consacrée à la chirurgie cardiaque. Dans ce centre, les premières opérations à cœur ouvert du pays ont été réalisées à partir de 2018. Ce type d'opération nécessitait jusqu'à présent une évacuation à l'étranger. Le CHME compte 09 départements constitués par 31 services et 21 unités. Pour une capacité d'hospitalisation actuelle de 128 lits, le CHME emploie 280 agents toutes catégories confondues dont 46 médecins ; dont :

- ✓ Le service des urgences et d'anesthésie réanimation ;
- ✓ Les services de médecine : cardiologie, hémato-oncologie, médecine interne, néphrologie, pédiatrie ;
- ✓ Les services de chirurgie : anesthésie-réanimation, chirurgie générale, gynéco obstétrique, urologie ;
- ✓ Les services techniques et laboratoire : imagerie médicale, laboratoire d'analyse et pharmacie hospitalière.

Le service de médecine interne comprend : un médecin chef interniste, un chef des infirmiers (major), cinq infirmiers et quatorze lits d'hospitalisation et différents médecins spécialistes (neurologie, pneumo-phtisiologie, psychiatrie, rhumatologie, gastro-entérologie, endocrinologie).

#### - CHU Gabriel Touré

Fait partir des hôpitaux nationaux de 3<sup>ème</sup> niveau de référence de la république du Mali. Il s'agit d'un ancien dispensaire situé en plein centre-ville dans le quartier commercial de la commune III du district de Bamako. Il a été érigé en institution hospitalière le 17 février 1959

et portant le nom d'un étudiant décédé des suites de la peste contractée auprès d'un de ses malades. Il est limité au Nord par le quartier général du Ministère de la Défense et des Anciens Combattants, au Sud par la Société des Chemins de Fer (Trans rail SA), à l'Ouest par l'Ecole Nationale d'Ingénieurs ABDULRAHMAN BABA TOURE (ENI-ABT) et à l'Est par le CHU IOTA. Il se compose d'une administration générale, d'un service de maintenance, d'un laboratoire d'analyses médicales, d'une pharmacie hospitalière, d'une morgue, d'un service d'imagerie et de médecine nucléaire, d'un service d'Anesthésie-Réanimation et Urgences, de quatre services de chirurgie et de dix services de Médecine. Le service de médecine interne du CHU Gabriel Touré comprend en son sein : quatre différentes unités (médecine interne, endocrinologie-diabétologie, dermatologie et rhumatologie) ; avec trois médecins internistes, deux endocrinologues, un dermatologue, un rhumatologue, six infirmiers, un manœuvre et huit lits d'hospitalisation.

## **2.2.Type et Période d'étude**

Il s'agissait d'une étude descriptive de type transversale et analytique avec collecte rétrospective et prospective sur une période de 6 ans et cinq mois. Notre enquête était rétrospective du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2021 et prospective du 1er janvier 2022 au 31 mai 2023.

## **2.3.Population de l'étude**

Notre population d'étude était faite de tous les dossiers des patients avec diagnostic de maladies auto-immunes selon les critères diagnostiques pour chaque MAI bien qu'inconstamment utilisés.

### **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude :

- Les patients vus en consultation externe et/ou hospitalisés durant la période de l'étude pour MAI selon les critères diagnostiques pour chaque pathologie dans les services de médecine interne aux CHU Mère-Enfant le Luxembourg et CHU Gabriel Touré ;

### **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- Les patients vus en consultation externe et/ou hospitalisés pour autres motifs qu'une MAI dans les services de médecine interne ;
- Les Patients vus en consultation externe ou hospitalisés en dehors de la période d'étude pour maladies auto-immunes dans les services de médecine interne ;

- Les patients chez lesquels les dossiers médicaux étaient incomplets.

## **2.4.Échantillonnage**

L'échantillonnage était exhaustif de tous les dossiers des patients avec le diagnostic de MAI durant la période de l'étude.

## **2.5.Collecte de données**

Nous les avons collectées à partir des fiches d'enquête tout patient admis dans les services de médecine interne des Centres Hospitaliers Universitaires le Luxembourg Mère-Enfant et Gabriel Touré, pour MAI. Ont été pris en compte tous les patients répondant aux critères diagnostiques pour chaque maladie. Ont été notés pour chaque patient les données sociodémographiques, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Le dépouillement des fiches d'enquête nous a permis de répertorier les différentes MAI.

## **2.6.Saisie et analyse des données**

Les données recueillies à partir des dossiers des patients et porté sur une fiche de recueil de données individuelles préétablie ont été saisies et analysées à partir du logiciel SPSS statistics version 26. Les résultats ont été présenté sous forme de tableaux ou graphiques à l'aide du logiciel Microsoft Word Office 2019. Les variables analysées de types qualitatives et quantitatives sont nombreuses et sont consignées dans la fiche d'enquête. Le test statistique utilisé pour la comparaison des variables a été le test exact de Fisher. Le test était significatif si  $p < 0,05$ .

## **2.7.Considérations éthiques et administratives éventuelles**

La collecte des données a été faite dans le respect des règles du lieu de l'étude et était conforme aux règles d'éthique ; c'est-à-dire après une autorisation donnée par la Direction des deux différentes structures ; s'assurer de l'anonymat des répondants et de la confidentialité des données collectées respectivement.

## **2.8. Définitions opérationnelles**

- **Anémie** : diminution du taux d'hémoglobine :  $Hb < 13$  g/dl (homme) ;  $Hb < 12$  g/dl (femme)
- **Anémie inflammatoire** : anémie s'accompagnant de signes biologiques d'inflammation (CRP augmentée, Ferritine sanguine normale ou augmentée, augmentation du fibrinogène et des alpha 2 globulines, Fer sérique bas).



- **Leucopénie** : lorsque le nombre de leucocytes  $<4000/\text{mm}^3$
- **Hyperleucocytose** : un taux de globules blancs supérieur à  $10\,000/\mu\text{L}$ ;
- **Thrombocytose** : augmentation du nombre de plaquettes (thrombocytes) dans le sang  $>400.000/\text{mm}^3$ ;
- **Thrombopénie** : lorsque le nombre de plaquettes  $< 150.000/\text{mm}^3$
- **Ferritinémie** : correspond au taux sanguin de ferritine. Entre 18 et 270 ng/ml (nanogrammes par millilitre) chez l'homme ; entre 18 et 160 ng/ml chez la femme ; entre 7 et 140 ng/ml chez les enfants ;
- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)** est une maladie dégénérative inflammatoire chronique, caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations synoviales atteintes ;
- **Connectivites** : sont un ensemble de maladies auto-immunes, avec manifestations systémiques, pouvant toucher par définition plusieurs organes.
- **Syndrome de Sharp ou connectivite mixte** est une association chez un patient des signes d'au moins deux affections inflammatoires systémiques (maladies auto-immune systémiques : lupus érythémateux systémique (LES), sclérodermie systémique, dermatopolymyosite et polyarthrite rhumatoïde) ;
- **Syndrome de Gougerot-Sjögren** : est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde focale des glandes salivaires et lacrymales, constituant une authentique épithélite auto-immune.
- **Multigeste** : femme qui est enceinte et l'a déjà été au moins une fois ;
- **Primipare** : femme qui accouche pour la première fois ;
- **Anté-partum** : correspond à la période avant l'accouchement, la délivrance ;
- **Post-partum** : période s'étendant de l'accouchement au retour des couches (réapparition des règles).

## 2.9.Diagramme de Gant

Mois	Protocole de Thèse	Collecte des Données	Traitement des données	Rédaction	Correction du document	Soutenance
Août 2022						
Septembre 2022						
Octobre 2022						
Novembre 2022						
Décembre 2022						
Janvier 2023						
Février 2023						
Mars 2023						
Avril 2023						
Mai 2023						
Juin 2023						
Juillet 2023						
Août 2023						
Septembre 2023						

# RESULTATS

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Résultats globaux des MAI

Parmi les 49344 patients admis au service pendant la période d'étude, 176 répondaient à nos critères soit une prévalence de 0,36% et une incidence annuelle moyenne de 25,14 cas.

**Tableau XXV** : Répartition des patients selon les fréquences des MAI par an

Année de recrutement	Nombre de MAI (%)	Nombre de patients	Fréquence (%)
2017	16 (9,1)	5 295	0,30
2018	19 (10,8)	7 893	0,24
2019	14 (8,0)	8 050	0,17
2020	27 (15,3)	7 124	0,38
<b>2021</b>	<b>40 (22,7)</b>	<b>8 110</b>	<b>0,49</b>
2022	47 (26,7)	9 802	0,48
2023	13 (7,4)	3 070	0,42
<b>Total</b>	<b>176 (100,0)</b>	<b>49 344</b>	<b>0,36</b>

La fréquence des MAI était principalement importante en 2021 soit 0,49% et en 2022 soit 0,48%.

**Tableau XXVI** : Répartition des patients selon l'année et le mode de recrutement

Année de recrutement	Consultation externe (%)	Hospitalisation (%)	Total (%)
2017	15 (9,9)	1 (4,0)	16 (9,1)
2018	15 (9,9)	4 (16,0)	19 (10,8)
2019	13 (8,6)	1 (4,0)	14 (8,0)
2020	22 (14,6)	5 (20,0)	27 (15,3)
2021	35 (23,2)	5 (20,0)	40 (22,7)
<b>2022</b>	<b>39 (25,8)</b>	<b>8 (32,0)</b>	<b>47 (26,7)</b>
2023	12 (7,9)	1 (4,0)	13 (7,4)
<b>Total</b>	<b>151 (85,8)</b>	<b>25 (14,2)</b>	<b>176 (100,0)</b>

La consultation externe a été la principale source de recrutement des patients soit 85,8%.

L'incidence était plus élevée en 2022 soit 26,7% ; avec un taux de recrutement moyen annuel de 21,57 cas par an en consultation externe et 3,57 cas par an en hospitalisation.

**Tableau XXVII** : Répartition des patients selon la structure de recrutement

Lieu de recrutement	Effectif	Pourcentage (%)
CHUME Luxembourg	143	81,3
CHU GT	33	18,7
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100</b>

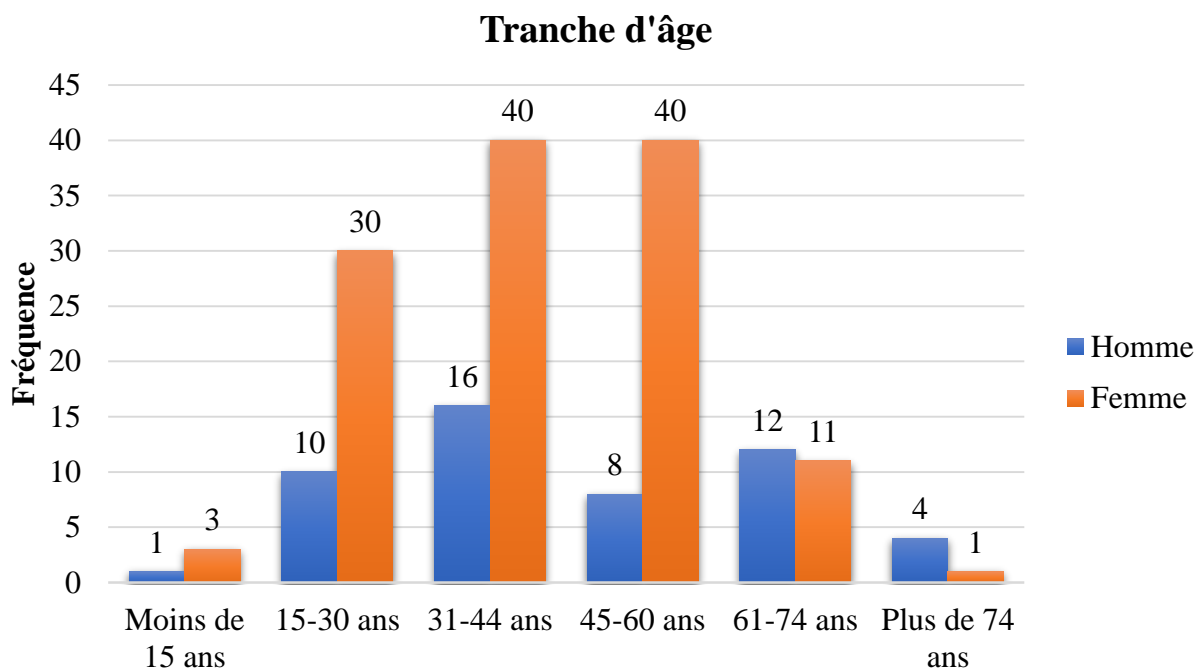
Le CHUME le Luxembourg comptabilisait 81,3% de notre recrutement.

### 3.2. Données sociodémographiques

**Tableau XXVIII** : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	125	71,0
Masculin	51	29,0
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

Les femmes représentaient 71% de notre échantillon, soit un sex-ratio de 0,41.



**Figure 3** : Répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge [31-44] ans représentait 31,8% des cas. L'âge moyen des patients a été de  $42,56 \pm 16,357$  ans avec des extrêmes de 8 et 87 ans.

**Tableau XXIX** : Répartition des patients selon la région de provenance

Région de provenance	Effectif	Pourcentage en %
Bamako	154	87,5
Hors de Bamako	22	12,5
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100</b>

Bamako était la région de provenance la plus représentée, soit 87,5%.

**Tableau XXX** : Répartition des patients selon l'occupation

Occupation	Effectif	Pourcentage (%)
Femme au foyer	77	43,8
Elève/Étudiant (e)	24	13,6
Ingénieur	20	11,4
Commerçant (e)	20	11,4
Paysan*	11	6,3
Menuiser	6	3,4
Enseignant	5	2,8
Retraité (e)	5	2,8
Force de l'ordre	4	2,3
Personnel médical	4	2,3
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100</b>

\* : cultivateur, éleveur, pêcheur

Les femmes au foyer représentaient 43,8% des patients, suivies des élèves/étudiants à 13,6%.

### 3.3. Données cliniques

**Tableau XXXI** : Répartition des patients selon les différentes manifestations cliniques

<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Effectif (n = 176)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Générales	134	76,1
Neuropsychiatrique	117	66,5
Ostéoarticulaire	90	51,1
Digestives	87	49,4
Pleuropulmonaires	77	43,7
Cardiovasculaires	75	42,6
Dermatologique	67	38,1
Endocriniennes	43	24,4
Oculaires	41	23,3
Musculaires	20	11,4
Sphère spléno-ganglionnaire	18	10,2
Autres manifestations cliniques	54	30,7

Les manifestations générales (74,1%) et neuropsychiatriques (66,5%) étaient les plus représentées.

**Tableau XXXII** : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (1)

Manifestations cliniques		Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
<b>Générales</b>	Fièvre	57	32,4
	Asthénie	55	31,3
	Amaigrissement	49	27,8
	OMI	25	14,2
	AEG	24	13,7
	Anorexie	22	12,5
	Pâleur conjonctivale	15	8,5
	Algie diffuse	10	5,7
	Autres <sup>1*</sup>	5	2,8
	Aucune	42	23,9
<b>Digestives</b>	Douleur abdominale	64	36,4
	Vomissements	20	11,4
	Constipation	18	10,2
	Diarrhée	15	8,5
	Ballonnement	9	5,1
	Nausée	8	4,5
	Dysgueusie	4	2,3
	Autres <sup>2*</sup>	19	10,8
	Aucun	89	50,6
<b>Pleuropulmonaires</b>	Dyspnée d'effort	39	22,2
	Toux productive	28	15,9
	Douleur thoracique	14	8,0
	Toux sèche	13	7,4
	Autres <sup>3*</sup>	11	6,3
	Aucun	99	56,3

<sup>1\*</sup> : Polyalgie (2), courbatures (1), insomnie (1), polyphagie (1).

<sup>2\*</sup> : Ascite (2), Hoquet (2), Hypersialorrhée (2), Ictère (2), Prolapsus rectale (2), Glossi bucal (1), Hépatalgie (1), Hernie ombilicale (1), Régurgitation (1), Dysphagie (1), Melena (1), Odynophagie (1), Polidypsie (1), Polyphagie (1).

<sup>3\*</sup> : Douleur hémithorax gauche (2), Tachypnée (2), Hémoptysie (2), Dysphonie (1), Dyspnée de repos (1), Essoufflement (1), Expectorations (1), Frottement pleural gauche (1).



**Tableau XXXIII** : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (2)

Manifestations cliniques		Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
<b>Cardiovasculaires</b>	Tachycardie	52	29,5
	Palpitations	47	26,7
	Hypotension	4	2,3
	Autres <sup>4*</sup>	6	3,4
	Aucune	101	57,4
<b>Neuropsychiatriques</b>	Céphalées	63	35,8
	Vertiges	33	18,8
	Neuropathie périphérique	25	14,2
	Insomnie	22	12,5
	Tremblement	19	10,8
	Nervosité	16	9,1
	Anxiété	7	4,0
	Confusion mentale	4	2,3
	Somnolence	4	2,3
	Autres <sup>5*</sup>	16	9,1
	Aucune	59	33,5

<sup>4\*</sup> : Souffle systolique mitrale (2), Asymétrie des pouls radiaux (1), asymétrie des chiffres tensionnels (1), Douleur rétrosternale (1), Souffle systolique aortique (1).

<sup>5\*</sup> : Agitations (3), Hémiplégie droite (3), Convulsion (2), Perte de connaissance (2), Radiculalgie unilatérale (1), Hallucination (1), Raideur de la nuque (1), Dépression (1), Dysarthrie (1), Trouble mnésique et langage (1).

**Tableau XXXIV** : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (3)

Manifestations cliniques		Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
<b>Dermatologiques</b>	Ulcérations buccales	11	6,3
	Prurit	10	5,7
	Éruptions cutanées	10	5,7
	Alopécie non cicatricielle	9	5,1
	Mains moites	8	4,5
	Hypersudation	8	4,5
	Plis de déshydratation	7	4,0
	Sécheresse cutanée	6	3,4
	Autres <sup>6*</sup>	36	20,5
	Aucune	109	61,9
<b>Ostéoarticulaires</b>	Polyarthralgie	62	35,2
	Tuméfaction articulaire	15	8,5
	Arthralgie (mono ou oligo)	15	8,5
	Raideur articulaire	10	5,7
	Lombalgie	6	3,4
	Déformation articulaire	6	3,4
	Cervicalgie	4	2,3
	Autres <sup>7*</sup>	9	5,1
Aucune	86	48,9	
<b>Musculaires</b>	Crampes	7	4,0
	Douleur musculaire	6	3,4
	Faiblesse musculaire	6	3,4
	Autres <sup>8*</sup>	2	1,1
	Aucune	156	88,6

<sup>6\*</sup> : Nodosité sous cutanée (3), Sclérose cutanée (3), Bouffée de chaleur (3), Bouffissure du visage (3), Ulcérations cutanées (2), Sclérodactylie (2) Candidose buccale (2), Intertrigo (2), zona (2), Mélanodermie (2), Echymose (1), Cyanose du MIG (1), Dépigmentation (1), Desquamation des mains (1), Furoncle (1), Herpès labiale (1), Macule hypo pigmentée (1), Hypopigmentation (aspect moucheté de la peau) (1), Photosensibilité (1), Subictère (1), Ulcération génitale (1), Vergetures (1),

**Adénopathies** : Multifocales (9), Axillaires (6), Inguinales (1).

**Eruption cutanée** : Erythème malaire (6), Erythème cutané (2), Prurigo (1), Pustuleuse (1).

<sup>7\*</sup> : Claudication (2), Déformation en col de cygne des doigts (2), Impotence fonctionnelle (2), Arthrose (1), Douleur intercostale (1), Douleur osseuse (1).

<sup>8\*</sup> : Amyotrophie (1), Myalgies (1).

**Tableau XXXV** : Répartition des patients selon les types de manifestations cliniques (4)

Manifestations cliniques		Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
<b>Oculaires</b>	Exophtalmie	27	15,3
	Douleur oculaire	5	2,8
	Flou visuel	4	2,3
	Globe enfoncé	3	1,7
	Autres <sup>9*</sup>	8	4,5
	Aucune	135	76,7
<b>Endocriniennes</b>	Goitre	26	14,8
	Syndrome de thyrotoxicose	8	4,5
	Nodule thyroïdien	5	2,8
	Syndrome polyuro-polydipsique	5	2,8
	Autres <sup>10*</sup>	8	4,5
	Aucune	133	75,6
<b>Autres manifestations cliniques</b>	Leucorrhée	8	4,5
	Brûlure mictionnelle	8	4,5
	Algie pelvienne	5	2,8
	Prurit vulvaire	4	2,3
	Sensibilité sinusienne	4	2,3
	Angine	3	1,7
	Autres <sup>11*</sup>	24	13,6

<sup>9\*</sup> : Syndrome sec (2), Diplopie (1), Baisse acuité visuelle (1), Altération du champ visuel (1), Œdème palpébral (1), Photophobie (1), Picotement (1).

<sup>10\*</sup> : Syndrome de cétose acidose sans coma (2), Souffle thyroïdien (2), Trouble des règles (1), Gynécomastie (1), Thyroïdite (1), Trouble de la libido (1).

<sup>11\*</sup> : Otalgie (2), Polyménorrhée (2), Urines foncées (2), Acouphènes (2), Aménorrhée secondaire (1), Dysménorrhée (1), Hématurie (1), Hypertrophie de la prostate (1), Otorrhée (1), Marisque hémorroïdaire (1), Masse pelvienne (1), Ménométrorragie (1), Nodule sein droit (1), Pollakiurie (1), Polyurie (1), Rhinorrhée postérieure (1), Sécheresse vaginale (1), Syndrome méningé (1).

Les manifestations générales motivaient les consultations dans 76,1% des cas suivies des manifestations neuropsychiatriques avec 66,5%. Parmi ces manifestations générales, la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement étaient les plus représentés avec respectivement 32,4%, 31,3% et 27,8%. Parmi les manifestations neuropsychiatriques, les céphalées étaient retrouvées avec 35,8% suivies des vertiges avec 18,8%.

NB : la fréquence de chaque signe spécifique est obtenue des 176 patients inclus.

**Tableau XXXVI** : Répartition des patients selon les antécédents personnels médicaux

Antécédents personnels médicaux	Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
HTA	34	19,3
Diabète type 2	11	6,3
Gastropathie non documentée	10	5,7
Drépanocytose AS	4	2,3
Asthme	5	2,8
AVCi	5	2,8
Autres*	22	12,5
Aucun	73	41,5
SI (Sans Information)	36	20,5

\* : Hyperthyroïdie (3), Anémie hémolytique (2), infection VIH1 ou 2 (2), Arthrose (2), Tuberculose pulmonaire (2), Embolie pulmonaire (1), Fibrillation auriculaire (1), Hépatite B (1), Allergies non spécifiées (1), Insuffisance aortique (1), Lupus érythémateux disséminé (1), Maladie de Basedow (1), Péricardite (1), Polytransfusion (1), RGO (1), Rhinite allergique (1).

L'HTA était l'antécédent personnel médical le plus fréquent avec 19,3%.

**Tableau XXXVII** : Répartition des patients selon les antécédents personnels chirurgicaux

Antécédents personnels chirurgicaux	Effectif (n = 176)	Pourcentage (%)
Césarienne	19	10,8
Appendicectomie	5	2,8
Chirurgie de la hernie inguinale	3	1,7
Exérèse ganglionnaire	3	1,7
Prostatectomie	3	1,7
Hystérectomie	2	1,1
Autres*	9	5,1
Aucun	127	72,2
SI (sans information)	16	9,1

\* : Amputation du MI (2), Chirurgie de la cataracte (2), Myomectomie (2), Arthroplastie de la hanche (1), Hémostectomie (1), Thyroïdectomie (1).

La césarienne soit 10,8% était l'antécédent personnel chirurgical le plus représenté.

**Tableau XXXVIII** : Répartition des patients selon le terrain obstétrical

<b>Terrain obstétrical</b>	<b>Effectif (n=125)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Ante partum</b>	<b>7</b>	<b>5,6</b>
Premier trimestre	3	42,9
Deuxième trimestre	2	28,6
Troisième trimestre	2	28,6
<b>Post partum</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>
SI	32	25,6
Aucun	85	68,0

Les femmes en situation d'anté partum représentaient 5,6% des cas contre 0,8% des cas pour les femmes en situation de post partum.

Parmi les femmes en situation d'anté partum les maladies auto immunes étaient diagnostiquées au premier trimestre de grossesse dans 42,9% des cas.

**Tableau XXXIX** : Répartition des patients selon les antécédents gynéco-obstétricaux

<b>Antécédents gynéco-obstétricaux</b>	<b>Effectif (n = 125)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Multipare	61	48,8
Avortement spontané	22	17,6
Césarienne	19	15,2
Nulligeste	11	8,8
Primipare	8	6,4
Multigeste	2	1,6
Macrosomie fœtale	2	1,6
Grossesse gémellaire	1	0,8
Choriocarcinome	1	0,8
Ménopause	1	0,8
Aucun	27	21,6
SI	16	12,8

Les antécédents gynéco-obstétricaux étaient dominés par la multiparité des femmes soit 48,8%, suivi de 17,6% des cas qui avaient fait au moins un avortement.

**Tableau XL** : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

<b>Antécédents familiaux</b>	<b>Effectif (n = 176)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Diabète type 2	19	10,8
HTA	18	10,2
Asthme	5	2,8
Drépanocytose	3	1,7
Autre*	8	4,5
Aucun	46	26,1
SI	95	54,0

\* : DT1 (2), Arthrose (1), Hyperthyroïdie (1), Leucémie (1), Maladie psychiatrique (1), polyarthrite rhumatoïde (1), Spondylarthrite (1).

Le Diabète de type 2 et l'HTA représentaient respectivement 10,8% et 10,2% des cas d'antécédents familiaux retrouvés.

**Tableau XLI** : Répartition des patients selon la consommation de toxique

<b>Consommation de toxiques</b>	<b>Effectif (n = 176)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Thé	82	<b>46,6</b>
Café	39	22,2
Tabac	4	2,3
Cola	2	1,2
Aucune	72	40,9

La consommation de thé était habituelle pour 46,6% de nos patients et 4,5% d'entre eux étaient tabagiques.

### 3.4. Données biologiques

**Tableau XLII** : Répartition des patients selon la présence des auto anticorps des MAI

Auto anticorps des MAI	Effectif (n=176)	Pourcentage (%)
MAI systémiques	86	48,8
MAI spécifique d'organe	82	46,6
Pas d'anticorps	10	5,7

Sur les 176 cas inclus, les bilans immunologiques de confirmation des maladies auto immunes étaient retrouvés chez 166 patients dont les auto anticorps systémiques ont été détecté chez 86 (48,8% des cas) et les auto anticorps spécifiques d'organes chez 82 (46,6% des cas).

**Tableau XLIII** : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps systémiques

Type d'auto anticorps systémiques	Effectif (n = 86)	Pourcentage (%)
Anticorps antinucléaire ANA	50	58,1
Anticorps anti ENA	33	38,4
Anticorps anti CCP	32	37,2
Facteur rhumatoïde	32	37,2
Anticorps anti DNA natif	25	29,1
Anticorps anti phospholipides APL	1	1,2

Les auto anticorps systémiques positives ont été dominés par les anticorps anti nucléaires à 58,1% des cas, suivis des anti ENA (38,4%), des anti CCP (37,2%) et le facteur rhumatoïde à (37,2%).

**Tableau XLIV** : Répartition des patients selon le type d'anticorps anti ENA

Type d'anticorps anti ENA	Effectif (n = 33)	Pourcentage (%)
Ac anti Sm	21	63,6
Ac anti SSA/Ro	16	48,5
Ac anti U1RNP	9	27,3
Ac anti SSB/La	3	9,1
Ac anti Scl70	3	9,1

Dans les 33 cas d'anti ENA, les anti Sm avec 63,6% ont été les plus retrouvés suivis des SSA/Ro et des anti U1RNP à des taux respectifs de 48,5 et 27,3%.

**Tableau XLV** : Répartition des patients selon le type d'auto anticorps spécifique d'organe

Type d'auto anticorps spécifique d'organe	Fréquence (n = 82)	Pourcentage (%)
Anti-récepteur de la TSH	51	62,2
Ac anti facteur intrinsèque	13	15,9
Ac anti Thyroperoxydase	12	14,6
Recherche d'agglutinines irrégulières	8	9,8

Anti-récepteur de la TSH + Ac anti Thyroperoxydase (2).

Dans la population d'étude 82 patients avaient des auto anticorps spécifiques d'organes positives, parmi lesquels l'anti récepteur de la TSH était le plus représenté avec 62,2% des cas.



**Tableau XLVI** : Répartition des patients selon les données biologiques mesurant le degré de l'inflammation

<b>Biologie mesurant le degré de l'inflammation</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>	
<b>Hémogramme (n = 163)</b>	Anémie	88	53,9
	Leucopénie	15	9,2
	Hyperleucocytose	20	12,3
	Thrombocytose	16	9,8
	Thrombopénie	17	10,4
<b>Ferritinémie (n = 47)</b>	Élevée	6	12,8
<b>C-Réactive Protein (n = 132)</b>	Élevée	90	68,2
<b>Haptoglobine (n = 20)</b>	Élevée	5	25,0
<b>Taux de réticulocytes (n=32)</b>	Régénérative	6	18,8
<b>Électrophorèse des protéines (n=9)</b>	Hypoalbuminémie	7	77,8
	Hyperalpha1 globuline	4	44,4
	Hyperalpha2 globuline	4	44,4
	Hypergammaglobulinémie	7	77,8

Parmi les 176 patients de notre étude, l'hémogramme et la protéine-C réactive représentaient les examens biologiques mesurant le degré de l'inflammation les plus réalisés avec respectivement 92,6% et 75% des cas.

NB : l'anémie inflammatoire au nombre de 6

### 3.5. Diagnostics

**Tableau XLVII** : Répartition des patients selon le diagnostic retenu

<b>Diagnostics retenus</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Maladie auto immune systémique	89	50,6
Maladie auto immune spécifique d'organe	84	47,7
Maladie auto immune associée	3	1,7
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

La maladie auto immune systémique représentait 50,6% de notre échantillon, celle spécifique d'organes 47,7% et une association des MAI chez 3 patients soit 1,7%.

**Tableau XLVIII** : Répartition des patients selon le type de maladie systémique

<b>Type de maladies auto immunes systémiques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Connectivites	86	93,5
Vascularites systémiques auto-immunes	5	5,4
Syndromes des anti-phospholipides	1	1,1
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>

Les connectivites représentaient 93,5% des MAI systémiques.

**Tableau XLIX** : Répartition des patients selon le type de connectivites

<b>Type de connectivites</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Polyarthrite rhumatoïde	39	45,3
LES	35	40,7
Syndrome de SHARP	8	9,3
Sclérodermie systémique	3	3,5
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1	1,2
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>

La polyarthrite rhumatoïde et le LES représentaient respectivement 45,3 et 40,7% des cas.

**Tableau L** : Répartition des patients selon le type de syndrome de SHARP

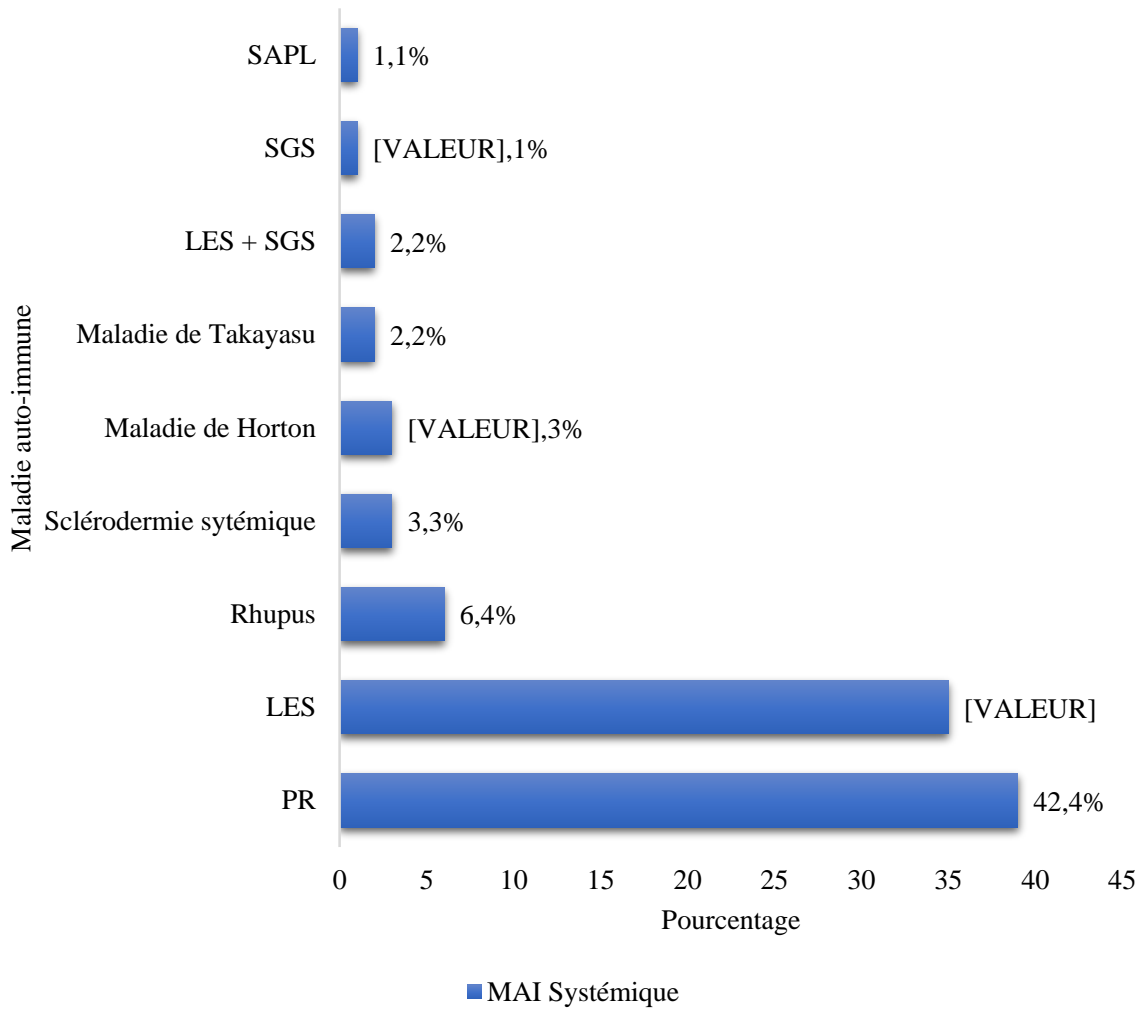
Type de syndrome de SHARP	Effectif	Pourcentage (%)
LES + Polyarthrite rhumatoïde	6	75,0
LES + Syndrome de Gougerot-Sjögren	2	25,0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>

Le LES associé à la polyarthrite rhumatoïde (75%) et au syndrome de Gougerot-Sjögren (25%) ont été les types de syndrome de SHARP retrouvés.

**Tableau LI** : Répartition des patients selon le type de vascularites systémiques auto immunes

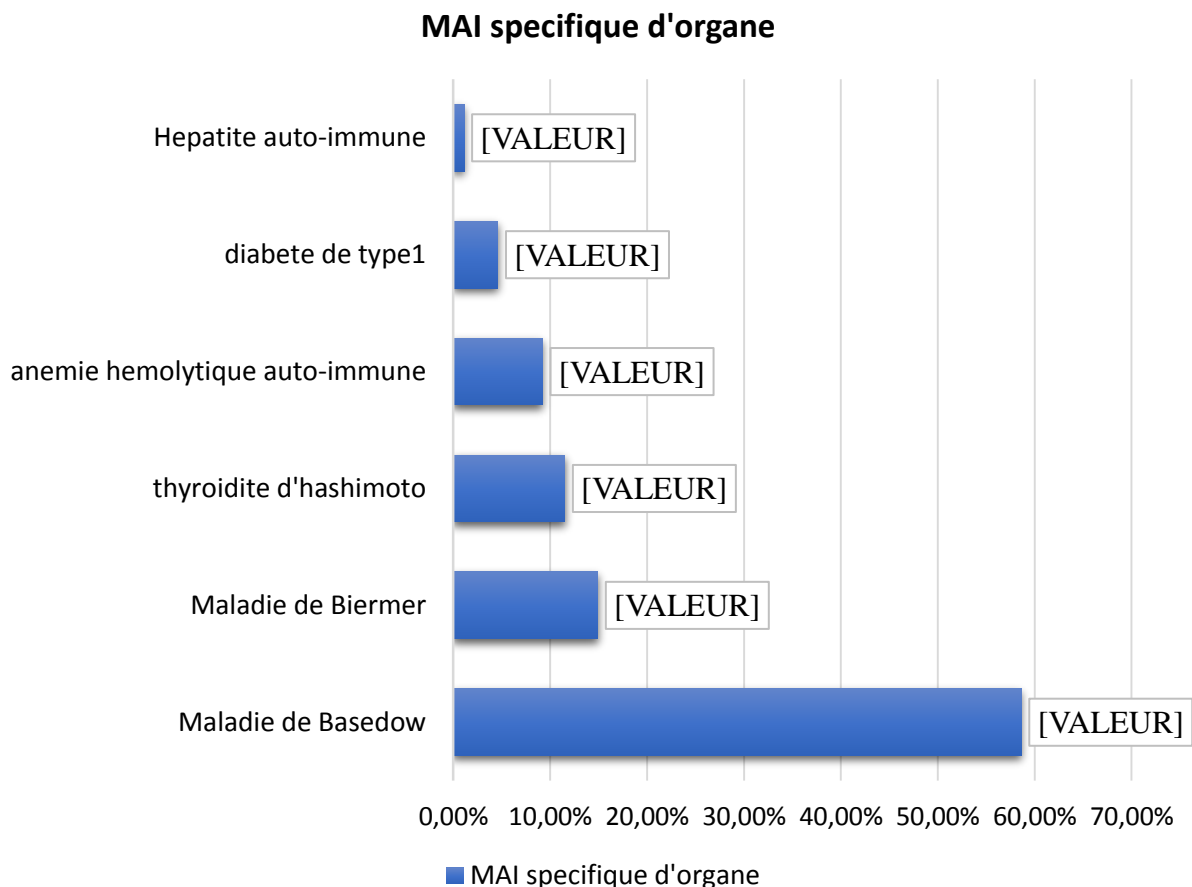
Type de vascularites	Effectif	Pourcentage (%)
Maladie de Horton	3	60,0
Maladie de Takayasu	2	40,0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>

La maladie de Horton représentait le type de vascularites systémiques auto immunes à 60% des cas



**Figure 4** : récapitulatif des MAI Systémiques

La PR représentait la majorité des MAI systémiques à 42,4% des cas.



**Figure 5 :** Répartition des patients selon le type de maladies auto immunes spécifique d'organes

La maladie de Basedow a été le type de maladies auto immunes spécifiques d'organe le plus retrouvé avec 58,6% des cas. La maladie de Biermer et la thyroïdite de Hashimoto ont représenté respectivement 14,9 et 11,5% des cas.

**Tableau LII :** Répartition des patients selon la présence de maladies auto immunes associées

Maladies auto immunes associées	Effectif	Pourcentage (%)
<sup>1</sup> MAI systémique + MAI spécifique d'organe	2	66,7
<sup>2</sup> Connectivites + Syndrome des anti phospholipides	1	33,3
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>

<sup>1</sup> : LES + Thyroïdite d'Hashimoto (1), LES + Anémie hémolytique auto immune (1).

<sup>2</sup> : LES + SAPL

Les patients ont associé dans les 2/3 (66,7%) des cas des MAI systémiques aux MAI spécifiques d'organes et dans 1/3 (33,3%) des cas deux MAI systémiques.

### 3.6. Comorbidités

**Tableau LIII** : Répartition des patients selon la présence ou l'absence de comorbidités

Comorbidités	Effectif	Pourcentage en %
Présence	161	91,5
Absence	15	8,5
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

Des comorbidités ont été retrouvées chez la quasi-totalité (91,5%) de nos patients

**Tableau LIV** : Répartition des patients selon les différentes comorbidités

Types de comorbidités et état physiologique particulier	Effectif (n = 161)	Pourcentage (%)
Cardiovasculaire	68	42,2
Infectieuse	65	40,4
Métabolique	57	35,4
Digestive	48	29,8
Endocrinienne	34	21,1
Néphrologique	33	20,5
Respiratoire	30	18,6
Rhumatologique	31	19,3
Hématologique	28	17,4
Psychiatrique	20	12,4
Neurologique	11	6,8
Ophthalmologique	9	5,6
Tumorale ou cancéreuse	3	1,8
Dermatologique	8	4,3
Grossesse intra utérine	4	2,5
Autres*	9	5,6

\* : Carence en Vit D (4), Ménométrorragie (2), Constipation chronique (1), Dystrophie homogène micropolyfolliculaire droite + Kyste ovarienne (1), Grossesse extra-utérine (1).

Les comorbidités de nature cardiovasculaires étaient retrouvées chez 42,2% des cas suivi des comorbidités infectieuses et métaboliques avec respectivement 40,4% et 35,4% des cas.

**Tableau LV** : Répartition des patients selon les comorbidités hématologiques

Type de comorbidités hématologiques	Effectif (n = 28)	Pourcentage (%)
<b>Anémie carencielle</b>	<b>26</b>	<b>92,9</b>
Carence martiale	12	42,9
Carence en vit B12	10	35,7
Carence en folate	2	7,1
Carence en vit B12 + folate	2	7,1
<b>Hémoglobinopathies</b>	<b>3</b>	<b>10,7</b>
Drépanocytose AS	3	10,7
<b>Déficit en G6PD</b>	<b>1</b>	<b>3,6</b>

Les comorbidités hématologiques étaient dominées par l'anémie carencielle soit 92,9%, dominée par une carence martiale avec 42,9%.

**Tableau LVI** : Répartition des patients selon les comorbidités cardiovasculaires

Type de comorbidités cardiovasculaires	Effectif (n = 68)	Pourcentage (%)
HTA	36	52,9
Péricardite	6	8,8
Cardiopathie hypertensive	7	10,3
Embolie pulmonaire	4	5,9
Hypertrophie ventriculaire	3	4,4
AVC ischémique	3	4,4
Cardiothyroïdose	5	7,4
Autre*	14	20,6

\* : IM grade I (2), Cardiomyopathie ischémique (2), Fibrillation auriculaire (2), AOMI (1), Arthrosclérose (1), HTAP (1), Thrombophlébite du MI (1), Insuffisance aortique (1), Rétrécissement aortique (1), Thrombose étendue de la veine céphalique (1), Thrombus veine porte (1),

L'HTA était la comorbidité cardiovasculaire la plus retrouvée dans 52,9% des cas.

**Tableau LVII** : Répartition des patients selon les comorbidités infectieuses

Type de comorbidités infectieuses	Effectif (n=65)	Pourcentage (%)
Paludisme	23	35,4
Infection VHC	16	24,6
Infection génitale	8	12,3
Infection urinaire	5	7,7
Infection VIH	4	6,2
Prostatite	4	6,2
<b>Tuberculose</b>	<b>4</b>	<b>6,2</b>
Pulmonaire	3	4,6
Pleuro-pulmonaire + Ganglionnaire	1	1,5
<b>Sepsis</b>	<b>5</b>	<b>7,7</b>
Articulaire	1	1,5
Pleuropulmonaire	4	6,2
<b>Abcès</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>
Axillaire + Pubien	1	1,5
Hépatique	1	1,5
Autre*	7	10,6

\* : Co-infection VIH1/Tuberculose (1), Co-infection VIH/VHB (1), Erysipèle (1), Otite externe (1), Panaris (1), Pneumopathie à COVID-19 (1), Sinusite (1).

**Infections aiguës** : Paludisme, Infections (génitale, urinaire), Prostatite, Sepsis, Abcès, Otite externe, Panaris, Pneumopathie à COVID-19, Sinusite.

**Infections chroniques** : Infection VHC, Infection VIH, Tuberculose.

Le paludisme était la comorbidité infectieuse le plus retrouvé dans 35,4% des cas.

**Tableau LVIII** : Répartition des patients selon les comorbidités respiratoires

Type de comorbidités respiratoires	Effectif (n=30)	Pourcentage (%)
Pleurésie	9	30,0
Bronchite	6	20,0
Pneumopathie interstitielle	6	20,0
Asthme	4	13,3
Autres*	6	20,0

\* : Pneumopathie alvéolaire (2), Pleuropneumopathie (2), BPCO (1), Rhinite allergique (1).

La pleurésie était la comorbidité respiratoire la plus retrouvée dans 30% des cas.



**Tableau LIX** : Répartition des patients selon les comorbidités endocriniennes

Type de comorbidités endocriniennes	Effectif (n=34)	Pourcentage (%)
<b>Diabète type 2</b>	16	47,1
Diabète cortico-induit	4	11,8
Goitre hétérogène isthmo-lobaire bilatéral	5	14,7
Insuffisance corticosurrénalienne	3	8,8
Autres*	7	20,6

\* : Hyperthyroïdie non auto immune (4), Hypothyroïdie non auto immune (1), Hypothyroïdie sur ATS (1), Adénome hypophysaire (1)

Le diabète de type 2 était la comorbidité endocrinienne la plus retrouvée dans 47,1% des cas.

**Tableau LX** : Répartition des patients selon les comorbidités néphrologiques

Type de comorbidités néphrologique	Effectif (n=33)	Pourcentage (%)
Néphropathie lupique sans IR	9	27,3
Néphropathie non spécifiée avec IR	8	24,2
Néphropathie lupique avec IR	7	21,2
IR	6	18,2
Autres*	6	18,2

\* : Lithiase rénale (2), Kyste rénal (2), Hypotonie rénale (1), Néphropathie protéïnurique (1).

La néphropathie lupique sans IR était la comorbidité néphrologique la plus retrouvée dans 27,3% des cas. Suivie des néphropathies non spécifiées avec IR et néphropathie lupique avec IR dans 24,2, 21,2% des cas respectivement.

**Tableau LXI** : Répartition des patients selon les comorbidités psychiatriques

Type de comorbidités psychiatriques	Effectif (n=20)	Pourcentage (%)
Anxiété	16	80,0
Dépression	3	15,0
Syndrome confusionnel	1	5,0

L'anxiété était la comorbidité psychiatrique la plus retrouvée dans 80% des cas.

**Tableau LXII** : Répartition des patients selon les comorbidités neurologiques

Type de comorbidités neurologiques	Effectif (n=11)	Pourcentage (%)
Migraine	3	27,3
Épilepsie	2	18,2
Neuropathie périphérique	2	18,2
Autres*	5	45,5

\* : Atrophie cérébrale (1), Leuco-encéphalopathie (1), Crise tonico-clonique (1), Méningite aseptique (1), Neuropathie optique inflammatoire (1).

La migraine était la comorbidité neurologique la plus retrouvée dans 27,3% des cas.

**Tableau LXIII** : Répartition des patients selon les comorbidités métaboliques

Type de comorbidités métaboliques	Effectif (n=57)	Pourcentage (%)
<b>Troubles ioniques</b>	<b>19</b>	<b>33,3</b>
Acidose métabolique	9	15,8
Hyponatrémie	8	14,0
Hypokaliémie	7	12,3
Hypomagnésémie	4	7,0
Hypochlorémie	2	3,5
Hyperchlorémie	1	1,7
Hypophosphorémie	1	1,7
<b>Dyslipidémie</b>	<b>10</b>	<b>17,5</b>
HyperLDLémie	10	17,5
Hypertriglycémie	1	1,7
<b>Hyperglycémie modérée</b>	<b>14</b>	<b>24,6</b>
Hyperuricémie	9	15,8
Surpoids	6	10,5
Obésité	5	8,8
Hypoglycémie	5	8,8
Maigreur	3	5,3
Dénutrition	2	3,5

HyperLDLémie + Hypertriglycémie (1)

Les troubles ioniques étaient les comorbidités métaboliques les plus retrouvées dans 33,3% des cas.

**Tableau LXIV** : Répartition des patients selon les comorbidités digestives

Type de comorbidités digestives	Effectif(n=48)	Pourcentage (%)
<b>Œsophagite</b>	14	29,2
Par RGO	9	18,8
Mycosique	5	10,4
Antrite érythémateuse	9	18,2
Gastrite chronique active à Hp+	12	25,0
Reflux duodenogastrique	5	10,4
Pangastrite chronique à Hp+	4	8,3
Dyspepsie non ulcéreuse à Hp+	3	6,3
Lithiase vésiculaire	3	6,3
Autre*	18	37,5

\* : Maladie hémorroïdaire (2), Hépatomégalie (2), Ascite (1), Bécance pylorique (1), Dolichocôlon (1), Entéro-colite (1), Exulcération antrale (1), Fibrose hépatique (1), Gastrite atrophique chronique avec reflux biliaire (1), Gastrite-duodénite avec Hp+ (1), Gastro-bulbite érythémateuse (1), Maladie cœliaque (1), Pangastropathie érythémateuse (1), Stéatose hépatique (1), Syndrome de côlon irritable (1), Trouble fonctionnel de l'intestin (1).

**Hp+** : Helicobacter pylori positif

L'œsophagite représentait la comorbidité digestive la plus retrouvée dans 26,4% des cas.

**Tableau LXV** : Répartition des patients selon les comorbidités rhumatologiques

Type de comorbidités rhumatologiques	Effectif (n=31)	Pourcentage (%)
<b>Lombosciatalgie</b>	<b>12</b>	<b>38,7</b>
Arthrose	11	35,5
Genoux	4	12,9
Cervicale	2	6,4
Hanche	2	6,4
Dorsolombaire	2	6,4
Épaule	1	3,2
Arthrite du genou	3	9,7
Cervicalgie	2	6,4
Lombalgie	2	6,4
Hernie discale	3	9,7
Prothèse de la hanche	1	3,2
Discopathie multi étagée sur scoliose dorsolombaire	1	3,2
Goutte + Lombosciatalgie	1	3,2

La lombosciatalgie était la comorbidité rhumatologique la plus retrouvée dans 38,7% des cas. Suivie de l'arthrose avec 35,5%.

**Tableau LXVI** : Répartition des patients selon les comorbidités dermatologiques

Type de comorbidités dermatologiques	Effectif (n=8)	Pourcentage (%)
Eczéma	2	25,0
Intertrigo	2	25,0
Dépigmentation cortico-induite	1	12,5
Maladie de Verneuil	1	12,5
Ochronose	1	12,5
Ulcération scrotale	1	12,5

L'eczéma et l'intertrigo étaient les comorbidités dermatologiques les plus retrouvées dans 25% des cas chacune.

**Tableau LXVII** : Répartition des patients selon les comorbidités d'origine tumorale

Type de comorbidités d'origine tumorale	Effectif (n=3)	Pourcentage (%)
Adénome de la prostate	3	100,0

L'adénome de la prostate représentait la seule comorbidité tumorale retrouvée.

### 3.7. Traitement

**Tableau LXVIII** : Répartition des patients selon le type de traitement

Traitement initial MAI	Effectif	Pourcentage (%)	
<b>Systémique (n = 92)</b>	Corticothérapie	82	89,1
	Immunomodulateur	35	38,0
	Immunosuppresseur	33	35,9
	Immunodépresseur	3	3,3
<b>Spécifique d'organe (n = 87)</b>	Antithyroïdien de synthèse	51	58,6
	Bêtabloquant non cardio sélectif	42	48,3
	Vitamine B12 injectable	13	14,9
	Corticothérapie	12	13,8
	Hormone Thyroïdienne	10	11,5
	Insulin human	4	4,6

La corticothérapie (89,1%) a été le traitement symptomatique initial des MAI systémiques le plus représenté. L'immunomodulateur et l'immunosuppresseur ont suivi avec respectivement 38 et 35,9% des cas.

La corticothérapie était utilisée par voie orale chez tous.

Le traitement initial des MAI spécifique d'organe a été majoré par l'antithyroïdien de synthèse (58,6%) et les bêtabloquant non cardio sélectif (48,3%).

**Tableau LXIX** : Répartition des patients selon le type de corticothérapie

Molécules de corticothérapies	Effectif	Pourcentage (%)
Prednisolone	85	48,3
Méthylprednisolone	4	2,3
Hydrocortisone	4	2,3
Aucun	83	47,2
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

La prednisolone avec 48,3% des cas a été la molécule de corticothérapies la plus utilisée.

**Tableau LXX** : Répartition des patients selon le type de molécule utilisé dans les maladies auto immunes systémiques

Molécules de traitement systémique	Effectif	Pourcentage (%)	
<b>Immunomodulateur (n = 35)</b>	Hydroxychloroquine	35	100,0
<b>Immunosuppresseur (n = 36)</b>	Méthotrexate	29	80,6
	Azathioprine	3	8,3
	Méthotrexate + Azathioprine	1	2,8
	Cyclophosphamide	3	8,3

L'hydroxychloroquine (100%) et le méthotrexate (80,6%) étaient les principaux traitements de fond utilisés dans les maladies auto immunes systémiques.

**Tableau LXXI** : Répartition des patients selon le type de molécule utilisé dans les maladies auto immunes spécifiques d'organes

Molécules de traitement spécifique d'organe	Effectif	Pourcentage (%)	
<b>Antithyroïdien de Synthèse (n = 51)</b>	Carbimazole	45	88,2
	Thiamazole	5	9,8
	Propylthiouracile	1	2,0
<b>Bêtabloquant non cardio sélectif (n = 42)</b>	Propanolol	40	95,2
	Carvédilol	2	4,8
<b>VitamineB12 (n = 13)</b>	Cyanocobalamine	13	100,0
<b>Hormone thyroïdienne (n = 10)</b>	Lévothyroxine	10	100,0
<b>Molécules Insulin Human (n = 4)</b>	Insuline intermédiaire + Insuline rapide	2	50,0
	Insuline mixte	2	50,0

Le carbimazole (88,2%) a été la molécule d'antithyroïdien de synthèse la plus utilisée.

**Tableau LXXII** : Répartition des patients selon le devenir du patient

Devenir du patients	Effectif	Pourcentage (%)
Perdu de vue	116	65,9
Suivi régulier	59	33,5
Décédé	1	0,6
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

Plus de la moitié (65,9%) de nos patients ont été perdu de vue et un cas de décès a été enregistré.

### 3.8. Données analytiques

**Tableau LXXIII** : Relation entre la tranche d'âge et les types de connectivites

Type de connectivites	Tranche d'âge						Total (%)
	< 15	[15 – 30]	[31 – 44]	[45 - 60]	[61 - 74]	> 74	
Polyarthrite rhumatoïde	0 (0)	8 (20,5)	9 (23,1)	9 (23,1)	10 (25,6)	3 (7,7)	39 (45,3)
LES	0 (0)	14 (40)	10 (28,6)	8 (22,9)	3 (8,6)	0 (0)	35 (40,7)
Syndrome de SHARP	0 (0)	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	8 (9,3)
Sclérodemie systémique	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	3 (3,5)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)
<b>Total</b>	0 (0)	25 (29,1)	25 (29,1)	20 (23,3)	13 (15,1)	3 (3,5)	<b>86 (100,0)</b>

Test exact de Fisher = 14,115 ; ddl = 12 ; **p = 0,242**

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre les types de connectivites et la tranche d'âge.

**Tableau LXXIV** : Relation entre le sexe et les types de connectivites

Type de connectivites	Sexe		Total (%)
	Femme (%)	Masculin (%)	
Polyarthrite rhumatoïde	28 (71,8)	11 (28,2)	39 (45,3)
LES	27 (77,1)	8 (22,8)	35 (40,7)
Syndrome de SHARP	6 (75)	2 (25)	8 (9,3)
Sclérodémie systémique	3 (100)	0 (0)	3 (3,5)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	0 (0)	1 (100)	1 (1,2)
<b>Total</b>	<b>64 (74,4)</b>	<b>22 (25,6)</b>	<b>86 (100,0)</b>

Test exact de Fisher = 3,329 ; ddl = 3 ; **p = 0,338**

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le sexe et les types de connectivites.

**Tableau LXXV** : Relation entre la tranche d'âge et le type de MAI spécifiques d'organe

Type de maladies auto immunes spécifiques d'organe	Tranche d'âge						Total (%)
	< 15	[15 – 30]	[31 – 44]	[45 - 60]	[61 - 74]	> 74	
Maladie de Basedow	4 (7,8)	9 (17,6)	19 (37,3)	16 (31,4)	2 (3,9)	1 (2)	51 (58,6)
Maladie de Biermer	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (30,4)	5 (38,5)	1 (7,7)	13 (14,9)
Thyroïdite de Hashimoto	0 (0)	1 (10)	4 (40)	3 (30)	2 (20)	0 (0)	10 (11,5)
Anémie hémolytique auto-immune	0 (0)	2 (25)	2 (25)	4 (50)	0 (0)	0 (0)	8 (9,2)
Diabète type1	0 (0)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4,6)
Hépatite auto-immune	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
<b>Total</b>	<b>4 (4,6)</b>	<b>17 (18,5)</b>	<b>28 (32,2)</b>	<b>27 (31)</b>	<b>9 (10,3)</b>	<b>2 (2,3)</b>	<b>87 (100,0)</b>

Test exact de Fisher = 31,495 ; ddl = 25 ; **p = 0,099**

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la tranche d'âge et le type de MAI spécifiques d'organe.



**Tableau LXXVI** : Relation entre le sexe et le type de MAI spécifiques d'organe

Type de maladies auto immunes spécifiques d'organe	Sexe		Total (%)
	Femme (%)	Masculin (%)	
Maladie de Basedow	39 (76,5)	12 (23,5)	51 (58,6)
Maladie de Biermer	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (14,9)
Thyroïdite de Hashimoto	7 (70)	3 (30)	10 (11,5)
Anémie hémolytique auto-immune	6 (75)	2 (25)	8 (9,2)
Diabète type1	3 (75)	1 (25)	4 (4,6)
Hépatite auto-immune	0 (0)	1 (100)	1 (1,1)
<b>Total</b>	<b>60 (69)</b>	<b>27 (31)</b>	<b>87 (100,0)</b>

Test exact de Fisher = 8,809 ; ddl = 5 ; p = **0,084**

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le sexe et le type de MAI spécifiques d'organe.

**Tableau LXXVII** : Relation entre les types de connectivites et les manifestations cliniques

Manifestations cliniques	Connectivites				Total (%)	P
	LED	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie systémique	Syndrome de Gougerot Sjögren		
<b>Générales</b>						
Fièvre	17(56,7)	11(36,7)	1(3,3)	1(3,3)	30(38,5)	0,144
Asthénie	12(57,1)	9(42,9)	0(0,0)	0(0,0)	21(26,9)	0,582
Amaigrissement	10(66,7)	5(33,3)	<b>0(0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	15(19,2)	0,376
<b>Neuropsychiatrique</b>						
Céphalée	13 (56,5)	9(39,1)	<b>1(4,3)</b>	<b>0(0,0)</b>	23(29,5)	0,588
Vertiges	5 (50)	5(50)	<b>0(0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	10(12,8)	1
<b>Osteoarticulaire</b>						
Polyarthralgie	20 (37)	33 (61,1)	1(1,9)	<b>0(0,0)</b>	54(69,2)	<b>0,004</b>
<b>Dermatologique</b>						
Ulcération buccale	5 (71,4)	1 (14,3)	1(14,3)	<b>0(0,0)</b>	7(9)	0,091
Prurit	1 (20)	4 (80)	<b>0(0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	5(6,4)	0,513
Alopécie non cicatricielle	6 (85,7)	1 (14,3)	<b>0(0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	7(9)	0,184
Erythème cutané	4 (100)	<b>0 (0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	<b>0(0,0)</b>	4(5,1)	0,230

La polyarthralgie a montré une corrélation significative avec les connectivites (P= 0,004).

**Tableau LXXVIII :** Relation entre les types de MAI spécifiques d'organe et les manifestations cliniques

Manifestations cliniques	MAI spécifiques d'organe						Total (%)	p
	Anémie hémolytique auto-immune	Diabète type1	Hépatite auto immune	Maladie de Basedow	Maladie de Biermer	Thyroïdite de Hashimoto		
<b>Générales</b>								
Fièvre	5(20,8)	2(8,3)	0(0,0)	11(45,8)	4(16,7)	2(8,3)	24(27,6)	0,158
Asthénie	4(13,3)	0(0,0)	1(3,3)	13(43,3)	8(26,7)	4(13,3)	30(34,5)	0,039
Amaigrissement	0(0,0)	4(12,9)	0(0,0)	22(71)	4(12,9)	1(3,2)	31(35,6)	0,003
<b>Neuropsychiatriques</b>								
Céphalée	3(8,8)	4(11,8)	0(0,0)	20(58,8)	6(17,6)	1(2,9)	34(39,1)	0,044
Vertiges	2(9,5)	3(14,3)	0(0,0)	7(33,3)	8(38,1)	1(4,8)	21(24,1)	0,001
<b>Dermatologiques</b>								
Prurit	2(50)	0(0,0)	0(0,0)	2(50)	0(0,0)	0(0,0)	4(4,6)	0,197

L'asthénie, l'amaigrissement, les céphalées et les vertiges ont montré une corrélation significative avec les MAI spécifiques d'organe avec respectivement P= 0,039, P= 0,003, P= 0,044 et P= 0,001.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## 4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 4.1.Limites et/ou difficultés de l'étude

La réalisation de cette étude a connu certaines limites et/ou difficultés qui ont été principalement :

- L'insuffisance d'information rapportée dans un dossier médical (non complétude des dossiers : par un manquement du personnel soignant dans l'enregistrement des informations) ;
- L'absence de certaines explorations biologiques pour le diagnostic de confirmation des MAI dans nos différentes structures ;
- Le coût élevé des explorations biologiques qui n'était pas à la portée des malades.

Nonobstant ces insuffisances méthodologiques, nous avons pu avoir des résultats exploitables qui nous permettrons d'appréhender l'ampleur des maladies auto-immunes d'une part et d'autre part d'en dresser un aperçu panoramique en médecine interne aux CHU ME Luxembourg et CHU GT.

### 4.2.Résultats globaux

Durant ladite période, les deux services ont conjointement reçus en consultation externe et en hospitalisation 49 344 patients parmi lesquels 176 ont été diagnostiqués d'au moins une MAI soit une fréquence hospitalière de MAI de 0,36% avec une incidence annuelle moyenne de 25,14 cas par an. Les MAI étaient rares dans notre étude ; cette rareté a été observée dans d'autres travaux africains avec des fréquences hospitalières différentes de celle de notre étude.

- Yapa et al. [63] en 2022 en Côte d'Ivoire retrouvait une fréquence hospitalière de MAI de 0,16% et une incidence annuelle moyenne 5cas/an, inférieurs aux données de notre étude.
- Keïta [7] en 2019 au Mali quant à lui retrouvait une fréquence hospitalière de MAI de 5,19% supérieure à celle de notre étude et une incidence annuelle moyenne de  $21 \pm 7,87$  cas/an superposable à celui de notre étude.

La rareté des MAI observée dans notre étude pourrait s'expliquer par la perception des maladies chroniques, souvent considérées comme des maladies mystiques dans les sociétés africaines, l'inaccessibilité géographique des patients aux structures sanitaires, le coût élevé des prestations médicales, la rareté des spécialistes et le polymorphisme clinique ; contribuant pour une part non négligeable à leur méconnaissance, en témoigne le long délai de consultation classique dans les séries africaines [61,63,64].

### **4.3. Caractéristiques sociodémographiques**

#### **➤ Âge**

La tranche d'âge de 31 à 44 ans représentait 31,8% de la population d'étude. L'âge moyen de nos patients était de  $42,56 \pm 16,35$  ans et les âges extrêmes étaient de 08 et 89 ans. Cette tendance est cohérente avec les données existantes concernant certaines maladies auto-immunes qui ont tendance à se manifester chez les jeunes adultes à l'instar de Keïta [7] et Lamini N'Soundhat et al [64] à Brazzaville qui ont trouvé respectivement  $35,27 \pm 16,27$  ans [25-34] ans et  $40,09 \pm 15,07$  ans [35-40] ans.

#### **➤ Sexe**

L'étude a mis en évidence une prédominance du sexe féminin 71%, soit un sex-ratio de 0,41. Ce résultat est en accord avec de nombreuses autres recherches scientifiques. D'autres études épidémiologiques antérieures ont également rapporté une plus grande fréquence des maladies auto-immunes chez les femmes, comme l'ont démontré les études de Keïta [7] en 2019 et Hounssounou et al. [65] en 2022 qui rapportaient respectivement une prédominance féminine à 64,98% (sex-ratio à 0,54) et 89,43% (sex-ratio à 0,12). Cette prépondérance féminine dans les maladies auto-immunes peut être expliquée par des facteurs hormonaux, génétiques et immunologiques spécifiques.

### **4.4. Données cliniques**

#### **➤ Manifestations Cliniques**

Les manifestations générales étaient les plus représentées dans 76,1% des cas (la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement, représentant respectivement 32,4%, 31,3% et 27,8% des cas) ; suivies des manifestations neuropsychiatriques 66,5% (les céphalées et les vertiges représentant respectivement 35,8% et 18,8% des cas), des manifestations ostéoarticulaires 51,1% (dominées par les polyarthralgies à 35,2% des cas).

- Un constat similaire a été fait par Yapa et al. [63] en Côte d'Ivoire qui rapportait une prédominance des manifestations générales 98% (l'asthénie 90%, l'anorexie 58%, l'amaigrissement 56% et la fièvre 38%) ; suivie des manifestations cutanéomuqueuses 96% (dominée par l'érythème cutané) et ostéoarticulaire 90% (dominée par l'arthralgie).
- A contrario Keïta [7] au Mali, retrouvait les manifestations endocriniennes comme première manifestation clinique à 23,78% dominées par le syndrome polyuro-polydipsique à 42,06% ; suivie des manifestations générales en deuxième position

15,33% des cas dominées par l'amaigrissement et/ou asthénie et/ou anorexie retrouvé avec 60,87% des cas suivi de fièvre persistance dans 27,54% de cas.

Ces différences s'expliqueraient par une approche méthodologique différente entre les trois études, par les lieux de recrutement différents service de médecine interne et service de rhumatologie.

#### **4.5. Données biologiques**

Sur le plan biologique une variété d'examen a été réalisé chez les patients. Notamment les bilans immunologiques de confirmation des MAI et les bilans mesurant le degré de l'inflammation.

##### **➤ Bilans immunologiques (auto anticorps des MAI)**

Au décours des explorations immunologiques, les auto anticorps systémiques étaient les plus rapportés soit 48,8% des cas ; contre 46,6% des cas d'auto anticorps spécifiques d'organe.

Parmi les patients avec les auto anticorps systémiques, les anticorps anti nucléaires sont principalement retrouvés chez 58,1% ; suivis des Ac anti ENA 38,4% (représentés en majorité par les anticorps anti Sm à 63,6%, anti SSA/Ro à 48,5%, anti U1RNP à 27,3%), des Ac anti CCP 37,2%, des facteurs rhumatoïdes 37,2%.

- Samiza Azangue [66] 2020 en Néphrologie CHU du point G au Mali rapportait des anticorps antinucléaires chez la majorité des patients soit un taux élevés de 81,7% ceci est supérieur au nôtre.
- Konan et al. [67] 2019 en Côte d'Ivoire trouvaient un taux élevé de 94,28% d'anticorps antinucléaires.
- Cependant Lèye et al. au Sénégal [61] 2017 trouvait un taux de 59,9% d'anticorps antinucléaires similaire à notre résultat.

Parmi les patients avec l'auto anticorps spécifique d'organe, notre étude retrouvait les anticorps anti récepteur de la TSH chez 62,2%, anti facteur intrinsèque chez 15,9%, anti thyroperoxydase chez 14,6% et le test de Coombs direct chez 9,8%.

- Kake et al. [68] 2020 à Conakry rapportait un taux élevé de positivité des anti récepteurs de la TSH (TRAK) soit 89% (chez 19 patients) et des Ac anti thyroperoxydase (TPO) soit 62,5% (chez 16 patients) qui sont supérieurs aux nôtres.
- Touré et al. [49] 2020 au Sénégal trouvaient un taux élevé de positivité des Ac anti facteur intrinsèque soit 84,62% (chez 11 patients) supérieur à notre résultat.

- Sy et al. [50] en 2021 dans leur étude sur 54 malades observaient une positivité du test direct à l'anti globuline (test de Coombs direct) chez 48,1% des cas qui est supérieur à notre résultat. Ceci pourrait s'expliquer par la différence du taux d'échantillon entre nos études.

La présence de 5,7% de patients sans auto-anticorps détectés peut être attribuée à plusieurs facteurs. Certaines maladies auto-immunes peuvent ne pas être associées à des auto-anticorps systémiques et/ou spécifiques d'organes, et le diagnostic dans ces cas pourrait être basé sur d'autres critères cliniques [69].

#### ➤ **Bilans mesurant le degré de l'inflammation**

Des anomalies étaient objectivées à l'hémogramme réalisé par 163 patients : il s'agissait d'une anémie 53,9% (88 patients), d'une thrombopénie 10,4% (17 patients), et d'une leucopénie 9,2% (15 patients) ; la CRP réalisé chez 132 patients révélait une augmentation de la CRP chez 68,2% ; la ferritinémie réalisée chez 47 patients révélait une élévation de la ferritinémie (12,8%).

- Ces résultats sont comparables à ceux de Lèye et al. [61] en 2017 retrouvaient une anémie 28,6% (82 patients), une thrombopénie 4,2% (12 patients) et une leucopénie 4,5% (13 patients) ; un syndrome de réponse inflammatoire non spécifique chez 144 patients soit 50,3% de leur cohorte ; inférieurs à ceux de notre étude.
- Cependant Yapa et al. [63] en 2022 retrouvaient chez 37 patients une anémie 65%, ce qui est supérieur au nôtre, une thrombopénie 5% inférieur au nôtre, une leucopénie 35% supérieur au nôtre ; dans leur étude le bilan inflammatoire disponible chez 12 patients révélait un syndrome inflammatoire dans 67% des cas superposable au nôtre.

#### **4.6. Données diagnostics**

##### **Diagnostic retenu**

Dans notre étude les MAI systémiques étaient les plus représentées avec 50,6%, suivi des MAI spécifiques d'organe avec 47,7%. Nos résultats diffèrent de ceux Kaly Keïta [7] qui rapportaient une prédominance des MAI spécifiques d'organe 75,95% contre les MAI systémiques 24,05%.

##### **➤ Maladies auto immunes systémiques**

Les maladies auto-immunes systémiques les plus représentées étaient les connectivites 93,5% des cas. Notre résultat était supérieur à ceux retrouvé par Lamini N'Soundhat [64] au Congo et par Niaré et al. [70] au Sénégal qui ont rapporté respectivement une fréquence de 42,2% et 8%.

Les connectivites dans notre étude étaient dominées par la polyarthrite rhumatoïde 50% des cas suivi du lupus érythémateux disséminé 44,9% des cas. Ce résultat est supérieur à celui obtenu par Lamini N'Soundhat [64] au Congo (Polyarthrite Rhumatoïde avec 36,6 % suivie du lupus érythémateux systémique avec 25,5%). Par contre Yapa et al [63] à Bouaké et Kaly Keïta [7] au Mali ont retrouvé le lupus érythémateux disséminé comme première connectivite, soit respectivement 50 et 63,35% des cas. Niaré et al. [70] au Sénégal retrouvait la sclérodermie systémique soit 34,42% comme première connectivite suivie du LED soit 25,86%. Ceci pourrait s'expliquer par la différence des lieux d'études.

##### **➤ Maladies auto-immunes spécifiques d'organes**

La fréquence de la maladie auto-immune spécifique d'organe dans la population d'étude était de 0,18%. Keïta et al. [71] à Bamako et Garba et al. [72] à Niamey trouvaient une prévalence plus élevée respectivement 3,46% et 1,15%.

Selon le profil panoramique, les maladies auto-immunes spécifiques d'organe étaient dominées dans notre étude par la maladie de Basedow avec 58,6% suivie de la maladie de Biermer avec 14,9% des cas, la thyroïdite d'Hashimoto avec 11,5% des cas et l'anémie hémolytique auto immune avec 9,2% des cas. Dans une étude antérieure faite au Mali le diabète de type 1 soit 63,35% suivi de maladie de Basedow avec 21,27% étaient les maladies auto-immunes spécifiques d'organe les plus fréquentes [71] ; par contre au Niger c'était la maladie de Basedow suivie de la purpura thrombopénique immunologique qui étaient les maladies auto-immunes spécifiques d'organe les plus fréquentes [72]. La durée de recrutement courte dans l'étude Nigérienne et la faible fréquence de la MAI spécifique



d'organe dans notre population d'étude pourraient expliquer ces distributions variables des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

#### **4.7.Comorbidités**

Les comorbidités ont été retrouvées chez la quasi-totalité des patients inclus dans l'étude 91,5%. Dans le contexte des maladies auto-immunes, il est fréquent que les patients aient des comorbidités qui peuvent être liées à l'inflammation chronique, aux effets secondaires des traitements ou à des facteurs de risque partagés.

Les comorbidités cardiovasculaires étaient retrouvées dans 42,2% des cas (dominée par l'HTA dans 52,9% des cas), suivies des comorbidités infectieuses 40,4% (le paludisme dominait dans 35,4% des cas) et métaboliques 35,4% (les troubles ioniques étaient les plus retrouvés 33,3%). La fréquence des différentes comorbidités observées dans notre étude diffère de celle rapportée dans la littérature par certains auteurs comme :

Ekabane [73] au Mali, dans son étude portant sur les études des comorbidités au cours des maladies systémiques réalisée en médecine interne au CHU du Point G en 2020, avait noté que les comorbidités infectieuses étaient les plus fréquentes avec 58,1% des cas. Cependant, les comorbidités cardiovasculaires retrouvées étaient avec 27,9% des cas inférieures à celles rapportées dans notre étude. Le paludisme grave représentait 32% d'infections et l'HTA était retrouvée dans 91,7% de cas d'affections cardiovasculaires ; le diabète dans 41,7% de cas d'affections métaboliques (27,9%).

Niare et al. [70] au Sénégal notaient qu'au cours des connectivites dans le service de dermatologie, la comorbidité infectieuse était la plus fréquente avec 28,6% des cas et la comorbidité cardiovasculaire ne représentait que 1,03% des cas.

#### **4.8.Traitement**

La prise en charge thérapeutique tourne autour de l'utilisation des stéroïdes associés aux immunosuppresseurs, parmi lesquels, le Méthotrexate, l'Azathioprine et le Mycophénolate mofétil, demeurent en fonction des indications, les plus faciles d'emploi. Le cyclophosphamide est d'emploi plus complexe, du fait d'une plus grande sévérité des effets secondaires, notamment infectieux. Il en est de même des biothérapies connues pour leur efficacité, mais qui restent peu accessibles en plus de leur coût exorbitant [2].

Dans notre série, la corticothérapie a été le traitement symptomatique le plus fréquemment utilisé chez les patients atteints de MAI systémiques soit 89,1% des cas suivie des

immunomodulateurs « Hydroxychloroquine » avec 38% et des immunosuppresseurs « Méthotrexate en chef de fil 87,9% » 35,9%. La prednisolone a été la molécule de corticothérapie la plus utilisée soit 48,3% des cas. Ces résultats concordent avec ceux des études d'autres auteurs :

- Konan et al. [67] à Abidjan en 2019 notait que la corticothérapie était le traitement la plus utilisée chez 86,7% des patients suivi par des immunosuppresseurs avec en tête de fil l'hydroxychloroquine (51%), le Myco-phénolate Mofétil (8,9%), Méthotrexate (4,5%).
- Lamini N'soundhat [64] au Sénégal en 2020 retrouvait le prednisolone comme la principale molécule prescrite (97,7%), suivie du Méthotrexate (50,0%) et de l'Hydroxychloroquine (45,5%). Dans son étude, l'Azathioprine et le Cyclophosphamide étaient les seuls immunosuppresseurs prescrits en cas d'atteintes viscérales graves.
- Yapa et al. [63] à Bouaké en 2022 avec des résultats similaires aux notre, retrouvait les corticoïdes par voie générale étaient le principal médicament prescrit suivi de l'hydroxychloroquine.

Dans la prise en charge des MAI spécifiques d'organes, l'antithyroïdien de synthèse a été le traitement initial le plus couramment prescrit (58,6%), suivi des bêtabloquants non cardio-sélectifs « traitement symptomatique » (48,3%). Ceci pourrait être expliqué par la fréquence plus élevée de la maladie de Basedow parmi les MAI spécifiques d'organes. L'antithyroïdien de synthèse le plus utilisé a été le carbimazole soit 88,2% des cas. Dans notre étude nous avons observé chez les patients avec une MAI spécifique d'organe, 13,9% utilisait les corticoïdes.

#### **4.9.Évolution**

Les résultats indiquent que plus de la moitié (65,9%) des patients ont été perdus de vue et qu'un cas de décès a été enregistré avec une origine indéterminée. Contrairement à Lamini N'soundhat [64] qui enregistrerait 3 décès, une de complications rénales, une autre de complications septiques et une d'une neuropathie lupique. Le taux élevé de perdu de vue dans notre étude pourrait s'expliquer par une absence de système de suivi des patients atteints des maladies rares d'une part et le coût élevé de la prise en charge de ces maladies d'autre part.

#### **4.10.Étude Analytique**

- Dans notre étude, aucun lien n'a été constaté entre l'âge ou le sexe avec la survenue d'une MAI. Mais concernant les différents types de MAI fréquentes, nous rapportons dans le groupe des MAI systémiques une fréquence de la polyarthrite rhumatoïde et du LED chez les femmes avec des tranches d'âge respectives [61-74] et [15-30] ans et celui des MAI spécifique d'organe une fréquence de la maladie de Basedow chez les femmes avec une tranche d'âge [31-44] ans.
- Par contre nous avons observé un lien significatif entre les manifestations cliniques et la survenue des MAI : la polyarthralgie a montré une corrélation significative avec les MAI systémiques précisément les connectivites ( $P=0,004$ ) ; l'asthénie, l'amaigrissement, les céphalées et les vertiges ont montré une corrélation significative avec les MAI spécifiques d'organes (soit respectivement  $P=0,039$ ,  $P=0,003$ ,  $P=0,044$  et  $P=0,001$ ).

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### Conclusion

Les MAI sont rares dans notre étude. Les résultats ont mis en évidence la prédominance des maladies auto-immunes systémiques, en particulier les connectivites (dominées par la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé) par rapport aux maladies auto-immunes spécifiques d'organe (dominées par la maladie de Basedow, la maladie de Biermer). Elles ont une fréquence plus élevée chez les femmes ; l'âge moyen des patients était de  $42,56 \pm 16,357$  ans, et la tranche d'âge de 31 à 44 ans était la plus représentée. Les manifestations générales et neuropsychiatriques dominent les présentations qui sont diverses ; à la biologie le marqueur immunologique le plus fréquemment retrouvé dans les MAIS était les anticorps anti-nucléaires et dans les MAI spécifiques d'organe était l'anticorps anti récepteur de la TSH, et les bilans mesurant le degré de l'inflammation révèlent une anémie microcytaire normochrome régénérative et un taux de CRP augmenté. La prise en charge varie d'un groupe de maladie à l'autre, les corticoïdes par voie orale sont les principales molécules utilisées comme traitement symptomatique des MAI, l'hydroxychloroquine comme principal traitement de fond des MAIS et le carbimazole principal traitement de fond de la maladie de Basedow.

La prise en charge des maladies auto-immunes nécessite une approche globale, multidisciplinaire et personnalisée, impliquant une collaboration étroite entre les professionnels de la santé, les patients et leurs familles. Des efforts doivent être déployés pour améliorer l'accès aux soins, renforcer l'éducation des patients et améliorer la surveillance et le suivi des patients pour optimiser la gestion de ces maladies chroniques.

## Recommandations

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

### En Générale

- Renforcer la sensibilisation et l'éducation : Il est essentiel d'accroître la sensibilisation aux maladies auto-immunes chez les professionnels de la santé, les patients et le grand public. Une meilleure éducation des patients sur leur maladie et leur traitement peut améliorer l'adhérence au traitement et la gestion de la maladie.
- Améliorer l'accès aux soins de santé : Des efforts doivent être déployés pour améliorer l'accès aux soins de santé, en particulier pour les patients vivant dans des régions éloignées ou à faibles ressources. Cela comprend la mise en place de cliniques spécialisées, le renforcement des services de télémédecine et la réduction des coûts associés aux soins.
- Surveiller régulièrement les patients : La surveillance régulière et le suivi continu des patients atteints de maladies auto-immunes sont cruciaux pour détecter rapidement les exacerbations de la maladie, ajuster le traitement en conséquence et prévenir les complications graves. Des programmes de suivi et de rappels peuvent être mis en place pour améliorer la continuité des soins.
- Intégrer la gestion des comorbidités : Étant donné que les comorbidités sont fréquentes chez les patients atteints de maladies auto-immunes, une approche intégrée de la prise en charge de ces affections doit être adoptée. Une évaluation et une prise en charge approfondies des comorbidités, telles que les infections, l'anémie, l'hypertension et le diabète, sont essentielles pour améliorer la santé globale des patients.
- Rechercher et innover : Des recherches futures sur les mécanismes sous-jacents des maladies auto-immunes, ainsi que sur de nouvelles approches thérapeutiques, sont nécessaires pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients. L'innovation dans les traitements et les modalités de suivi peut contribuer à améliorer la prise en charge de ces affections complexes.

### **Aux Médecins**

- Mettre en place un registre des maladies auto-immunes au Mali comme celui du cancer ;
- Consacrer un jour de consultation externe par semaine pour les maladies auto-immunes. Cela pourrait améliorer le suivi de ces patients au long cours ;
- Promouvoir un programme d'éducation et de sensibilisation d'autres médecins en particulier les généralistes sur la thématique ;
- Mettre en place une revue des maladies auto-immunes. Cela pourrait corriger les insuffisances liées à la prise en charge des patients ;
- Se rassurer de la réalisation des différents analyses immunologiques dans un même laboratoire ou dans différents laboratoires mais ayant si possible la même technique et le même standard.

### **Aux internes et médecins en spécialisation du service de médecine interne**

Veiller à la bonne tenue de tous les dossiers (consultation et hospitalisation) quant au remplissage correct des dossiers avec le maximum de renseignements nécessaires et précis. Ceci pourrait contribuer à la bonne exploitation des dossiers.

### **Aux patients et de son entourage**

- Surveiller les paramètres cliniques et observer le traitement médicamenteux ;
- Éviter l'automédication ;
- Être réceptifs à l'éducation thérapeutique.

### **Aux autorités administratives des hôpitaux**

- Renforcer le programme hospitalier de formation et de recherche en particulier dans ces affections dont le diagnostic difficile et la prise en charge sont complexe ;
- Assurer l'informatisation des dossiers d'hospitalisation.

### **Aux autorités administratives sanitaires**

- Renforcer le programme national de lutte contre les maladies non transmissibles pour une meilleure connaissance de ces maladies par tous ;
- Améliorer les plateaux techniques dans les différentes structures par l'acquisition et la vulgarisation des tests immunologiques en apportant un soutien aux différents laboratoires ;
- Réduire le coût des examens paracliniques ;
- Rendre disponible des médicaments spécifiques surtout ceux ayant démontrés leurs efficacités ;
- Renforcer les ressources humaines en médecine interne par la formation des spécialistes ;
- Assurer la formation continue des médecins.



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kannad HA, editor. Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.
- [2] Ka MM, Diop MM, Lèye Y, Touré PS, Berthé A, Dia DG, et al. La problématique des Maladies Auto-immunes en Afrique. Rev Afr Médecine Interne 2017;4:7–8.
- [3] Item 116. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement, 2010. Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/immunologie/enseignement/immuno\_116/site/html/cours.pdf
- [4] Inserm. Maladies auto-immunes. Inserm Sci Pour Santé 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/> (accessed September 1, 2023).
- [5] RESO. CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg. 2023. <https://maladie-autoimmune.fr/>. accessed September 1, 2023.
- [6] N'soundhat NL, Ntsiba H. Les Maladies Auto Immunes et de Système au Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville. Health Sci Dis 2020;21:5.
- [7] Keita K. Panorama des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en médecine interne au CHU du Point G. Mémoire en Médecine Interne. Université des sciences, techniques et technologies de Bamako (USTTB), 2019, p76(26).
- [8] Guillevin L, Meyer O, Hachulla E, Sibila J. Traité des Maladies et syndromes systémiques. 6e édition. Paris: Lavoisier; 2015. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/maladies-et-syndromes-systemiques-6-ed/guillevin/descriptif-9782257205858>.
- [9] Item 116. Maladies auto-immunes 2011. Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s2015/UNF3Smiroir/campusnumeriques/rhumatologie/enseignement/rhumato13/site/html/cours.pdf. accessed September 1, 2023.
- [10] Medicine Key. Chapitre 9 : Tolérance immunitaire et auto-immunité : Discrimination entre le soi et le non-soi dans le système immunitaire et ses échecs. Med. Key, 2017.
- [11] Chabot S. Rôle de la tolérance centrale et périphérique des lymphocytes T autoréactifs dans deux nouveaux modèles murins double transgéniques. Ph.D. en microbiologie et immunologie. Université de Montréal, 2015.
- [12] Taupin J-L. Physiopathologie de l'auto-immunité. Physiopathol. L'auto-Immunité, France : 2020, p. 12 ; Ronéo 9, UE6-Cours 3 ;

file:///C:/Users/TCHATCHOU%20N%20KEVINE/Downloads/2a\_d1\_ue\_6\_cours\_3\_physiopathologie\_de\_l\_auto-immunite\_cours.pdf

- [13] Weill B. Chapitre 6 : Immunité à médiation cellulaire, Paris, France : 2009; [https://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours\\_Immuno/chapitre6.htm](https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours_Immuno/chapitre6.htm)
- [14] Pepin A. Régulation de l'apoptose des lymphocytes T par les protéines de la famille TSC-22D. Thèse de Médecine. Université Paris Sud, 2011.
- [15] Kerr J, Wyllie A, Currie A. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics. *Br J Cancer* 1972:239–57.
- [16] Xing Y, Hogquist KA. T-Cell Tolerance: Central and Peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012 Jun; 4(6): a006957.doi: 10.1101/cshperspect.a006957. accessed September 1, 2023.
- [17] David A Hildeman, Yanan Zhu, Thomas C Mitchell, Philippe Bouillet, Andreas Strasser, John Kappler, et al. Activated T cell death in vivo mediated by proapoptotic Bcl-2 family member Bim. *Immunity* 2002 Jun;16(6):759-67. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(02\)00322-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00322-9); accessed June 16, 2023.
- [18] Krammer PH, Arnold R, Lavrik IN. Life and death in peripheral T cells. *Nat Rev Immunol* 2007;7:532–42. <https://doi.org/10.1038/nri2115>, accessed July 7, 2023.
- [19] Siri A, Boysson H de, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences* 2012;28:646–51. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286019>. accessed June 2023.
- [20] Nguyen R, Le Doeuff C. Tolérance immunologique 2012, UE1 – EC2 Immunologie / Mme Shacoori, <https://cdn.websiteeditor.net/50befd41f5384db9b59f3b7296cd351f/files/uploaded/O31920toleranceimmuno.pdf>. accessed June 01, 2023.
- [21] Batteux F, Garraud O, Lionel P, Renaudineau Y, Laurent V. Lymphocytes B : diversité ontogénèse, différenciation et activation. 2013 January. [https://www.researchgate.net/publication/281387814\\_Lymphocytes\\_B\\_diversite\\_ontogenese\\_differenciation\\_et\\_activation](https://www.researchgate.net/publication/281387814_Lymphocytes_B_diversite_ontogenese_differenciation_et_activation). accessed september 3, 2023
- [22] Patin C, Legentil F. Les lymphocytes B 03/03/2020:10. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://cdn.website-editor.net/50befd41f5384db9b59f3b7296cd351f/files/uploaded/O21920LB.pdf>. accessed october 2, 2023.
- [23] The Conversation. Les maladies auto-immunes, quand le système immunitaire se trompe de cible 2018. <https://theconversation.com/les-maladies-auto-immunes-quand-le-systeme-immunitaire-se-trompe-de-cible-103799>. accessed September 1, 2023.

- [24] Matthieu D. Auto-immunité : tolérance et rupture de soi - Naturopathe Certifié. Matthieu Doridot 2022. <https://md-naturopathie.fr/index.php/2022/04/23/auto-immunite-tolerance-et-rupture-de-soi/>. accessed March 1, 2023.
- [25] Ghaffar A, Hudrisier D. Tolérance et auto immunité 2014. <https://microbiologybook.org/French-immuno/immchapter16.htm>. accessed February 22, 2023.
- [26] Oppezzo P, Dighiero G. Autoanticorps, tolérance et auto-immunité. *Pathol Biol* 2003;51:297–304. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(02\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(02)00318-8).
- [27] Lakey RL, Morgan TG, Rowan AD, Isaacs JD, Cawston TE, Hilkens CMU. A novel paradigm for dendritic cells as effectors of cartilage destruction. *Rheumatology* 2009;48:502–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep040>.
- [28] Gautheron A. Etudes de diverses sous-populations de cellules dendritiques au cours des cancers et maladies auto-immunes. *HAL* 2015:219(49). <https://doi.org/2015BESA3014>.
- [29] Ludewig B, Junt T, Hengartner H, Zinkernagel RM. Dendritic cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2001;13:657–62. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(01\)00275-8](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(01)00275-8).
- [30] Kukreja A, Maclaren\* NK. Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease: immune-mediated (type 1) diabetes. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2000;57:534–41. <https://doi.org/10.1007/PL00000715>.
- [31] Caricchio R, McPhie L, Cohen PL. Ultraviolet B Radiation-Induced Cell Death: Critical Role of Ultraviolet Dose in Inflammation and Lupus Autoantigen Redistribution. *J Immunol* 2003;171:5778–86. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.11.5778>.
- [32] Melillo JA, Song L, Bhagat G, Blazquez AB, Plumlee CR, Lee C, et al. Dendritic Cell (DC)-Specific Targeting Reveals Stat3 as a Negative Regulator of DC Function. *J Immunol Baltim Md 1950* 2010;184:2638. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902960>.
- [33] Kim SJ, Zou YR, Goldstein J, Reizis B, Diamond B. Tolerogenic function of Blimp-1 in dendritic cells. *J Exp Med* 2011;208:2193–9. <https://doi.org/10.1084/jem.20110658>.
- [34] Kool M, van Loo G, Waelpuut W, De Prijck S, Muskens F, Sze M, et al. The Ubiquitin-Editing Protein A20 Prevents Dendritic Cell Activation, Recognition of Apoptotic Cells, and Systemic Autoimmunity. *Immunity* 2011;35:82–96. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.013>.
- [35] Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of interferon therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:69. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107856>.
- [36] Goff CL, Kaux JF, Chapelle JP, Lutteri L. Comment j’explore... Revue des principaux auto-anticorps How I explore... Review of principals antibodies. *Rev Médicale Liège* 2008; 63:43–9.

- [37] Said EK. Profil épidémiologique du lupus érythémateux systémique dans un cabinet libéral de Médecine Interne. *ResearchGate* 2017;75. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.30069.37602>.
- [38] Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI<sup>e</sup> siècle. *Rev Rhum Monogr* 2017;84:303–10. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.07.002>.
- [39] Abdessemed A, Ladjouze Rezig A. Critères de diagnostic et de classification de la sclérodermie systémique 2016 au Service de rhumatologie EHS hôpital de Ben Aknoun Alger, Faculté de médecine - Université d'Alger I, 82(29). accessed october 2, 2023.
- [40] Orphanet. La sclérodermie. Sclérodermie localisée systémique Syndrome de CREST 2007. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Sclerodermie-FRfrPub39v01.pdf>. accessed september 12, 2023.
- [41] Mahaman Salissou G. Le syndrome de Sjögren : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs au CHU Aristide-Le-Dantec de Dakar, Sénégal (2012–2016). *Bull Société Pathol Exot* 2020;113:136–42. <https://doi.org/10.3166/bspe-2020-0124>.
- [42] Barrio-Cortes J, López-Rodríguez JA, Gómez-Gascón T, Rayo-Gómez Á, del Cura-González I, Domínguez-Berjón F, et al. Prevalence and comorbidities of Sjogren's syndrome patients in the Community of Madrid: A population-based cross-sectional study. *Joint Bone Spine* 2023;90:105544. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105544>.
- [43] Bassene J. Facteurs associés à l'évolution au cours du traitement médical de la maladie de Basedow au centre hospitalier Abass Ndao de Dakar. Mémoire en Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition (EMMN). UCAD, 2023.
- [44] Sissoko M. Observance thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Basedow dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali. Thèse de Doctorat. USTTB, 2022.
- [45] Rehamnia I, Beddiaf NEH. La thyroïdite d'Hashimoto : Aspect épidémiologique dans la ville de Guelma. Mémoire de Master. Université Guelma, 2021.
- [46] Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study 2009;373:2027–33. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S01406736(09)60568-7).
- [47] Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 2020;10:98–115. <https://doi.org/10.34172/hpp.2020.18>.

- [48] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>.
- [49] Toure PS, Sarr MM, Kane HD, Berthe A, Diouf C, Lawson ATD, et al. La maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs à l'hôpital de Tivaouane, Sénégal. *Rev Afr Médecine Interne* 2020;7:31–6.
- [50] Sy S, Samaké M, Fofana AS, Maïga D, Coulibaly M, Sy D, et al. Prévalence de l'anémie hémolytique auto-immune dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G. *Health Sci Dis* 2021;22:100–4.
- [51] Griénay N, Mounier M, Rossi C, Berthier S, Caillot D, Maynadie M, et al. Caractérisation de l'anémie hémolytique auto-immune associée aux hémopathies lymphoïdes à partir du registre des hémopathies malignes de Côte d'Or. *Rev Médecine Interne* 2020;41:A49. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.082>.
- [52] Garrigues P, Celerier J, Reiss B, Crochu G, Cohen F, Jeannel J, et al. Profil des anémies hémolytiques rencontrées dans un service de médecine interne de 2005 et 2021. *Rev Médecine Interne* 2021;42:A369. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.051>.
- [53] Doctissimo. Maladies articulaires inflammatoires : le microbiote intestinal en cause. Doctissimo 2020. <https://www.doctissimo.fr/nutrition/microbiote/maladies-articulaires-inflammatoires-microbiote-intestinal>. accessed March 11, 2023.
- [54] GIMI. microbiote et maladies auto-immunes : un lien qui se confirme. Groupe Intérêt Myopathies Inflammatoires 2022. <https://myopathiesinflammatoires.afm-telethon.fr/microbiote-et-maladies-auto-immunes-un-lien-qui-se-confirme/>. accessed March, 2023.
- [55] Mehida C, Melaikia N, Hadji Y. Pathologies auto-immunes : aspect, épidémiologiques, diagnostiques, principes du traitement. Mémoire de Master. Université 8 Mai 1945 Guelma, 2017.
- [56] Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement n.d. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-13-0.php>. accessed November 23, 2022.
- [57] Pardon A, Aubert V, Bart Pierre-Alexandre. Biomarqueurs en immunologie générale. *Rev Médicale Suisse* 30 octobre 2013: 8 <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-404/biomarqueurs-en-immunologie-generale>. accessed March 21, 2023.
- [58] Hernández Ramírez DF, Cabiedes J. Immunological techniques that support the diagnosis of the autoimmune diseases. *Reumatol Clínica Engl Ed* 2010;6:173–7. [https://doi.org/10.1016/S2173-5743\(10\)70037-X](https://doi.org/10.1016/S2173-5743(10)70037-X).

- [59] Felten R, Meyer A, Gottenberg J-E. Sjögren primitif et Sjögren associé. *Rev Rhum Monogr* 2022;89:147–51. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.03.005>.
- [60] Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Belot A, Berezne A, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique. *Has-Santéfr* 2017:143.
- [61] Lèye Y, Ndiaye N, Diack N, Ndour M, Fall B, Kâ W, et al. Aspects épidémiologiques et diagnostiques des connectivites au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine : analyse de 287 observations. *RAFMI* 2017;4:22–5.
- [62] Jean-Louis W. *Les Maladies de la thyroïde*. 2nd ed. France : Elsevier Masson SAS; 2022, 352. <https://www.elsevier-masson.fr/les-maladies-de-la-thyroïde-9782294775833.html>
- [63] Yapa GSK, Kone S, Toure KH, Kone F, Kouame KGR, Acho JK, et al. Maladies auto-immunes systémiques dans les Services de Médecine Interne et de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bouaké : profil de 50 patients. *Rev Afr Médecine Interne* 2022;9:26–9.
- [64] Lamini N'Soundhat NE, Ntsiba H. Les Maladies Auto Immunes et de Système au Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville. *Health Sci Dis* 2020;21:5.
- [65] Hounssounou M, Gbane M, Kouassi Jean-Mermeze D, Bamba A, Gbandama KKP, Coulibaly MM, et al. Maladies auto-immunes systémiques en milieu hospitalier à Abidjan : étude multicentrique à propos de 227 cas. *Rev Afr Médecine Interne* 2022;9:14–21.
- [66] Samiza Azangue PC. Valeur diagnostique des auto-anticorps dans les maladies auto-immunes systémiques en néphrologie au CHU du Point G. Mémoire d'étude spécialisée en Néphrologie. USTTB, 2020.
- [67] Konan M, Binan Y, Acko UV, Bitá D, Ouattara R, Toutou T. Caractéristiques des maladies auto-immunes : analyse d'une série de 45 patients / Characteristics of Autoimmune Diseases in the Internal Medicine Department of Theatching Hospital Of Treichville in Abidjan: Analysis of a Series of 45 Patients. *Educi* 2019;21:306–11.
- [68] Kaké A, Diallo M, Sylla D, Diallo A, Camara I, Keïta A, et al. Pathologie thyroïdienne au Centre Hospitalier Universitaire de Conakry en Guinée. *RAFMI* 2020;7:32–7.
- [69] Centre de Référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest. *Maladie de Behçet*. RESO Bordx n.d. <https://www.reso-bordeaux.fr/pathologies/behcet/>. accessed July 23, 2023.
- [70] Niare N, Ndiaye M, Diatta B, Ndiaye C, Berrata I, Kaddoura J, et al. Les connectivites en Dermatologie: Une série de 290 cas à Dakar, Sénégal. *Our Dermatol Online* 2022;13:20–6. <https://doi.org/10.7241/ourd.2022S2.1>.
- [71] Keita K, Kaya S, Sy D, Djénébou T, Ahmadou I, Diakite M, et al. Current Trends in the Epidemiology and Clinical Aspects of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases in

Internal Medicine: A Hospital-based Cross-sectional Study. Res Highlights Dis Health Res 2023;2:125–45. <https://doi.org/10.9734/bpi/rhdhr/v2/18453D>.

- [72] Garba K, Andia A, Brah S, Daou M, Hassane H, Salifou A, et al. Maladies auto immunes au service de médecine interne de l'hôpital général de référence (HGR) de Niamey: Bilan de 11 mois d'activités. [abstract CO1]. Rev Afr Médecine Interne 2019;6:14.
- [73] Ekabane Obeye UA. Études des comorbidités au cours des maladies systémiques. Thèse de Médecine. USTTB, 2020. accessed July 23, 2023.

# ANNEXES



## ANNEXES

### FICHE D'ENQUÊTE

Numéro Fiche d'enquête ..... Lieu de recrutement (Hôpital) : 1. CHUME Luxembourg/\_/\_ 2. HGT/\_/\_

Année de consultation externe ou hospitalisation : /\_/\_/\_/\_

Numéro du Dossier : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ 1. Consultation externe/\_/\_ 2. Hospitalisation/\_/\_

Numéro de Téléphone :

#### 1. Données Sociodémographiques

##### Sexe

1. Femme /\_/\_ 2. Homme /\_/\_

Âge : /\_/\_ ans

Tranche d'âge

1= <10 ans 2= [10-14] 3= [15-29] 4= [30-44] 5= [45-59] 6= [60-75] 7= >75 ans

##### Ethnie

1. Touaregs/\_/\_ 4. Maures/\_/\_ 7. Peuls/\_/\_ 10. Dogons/\_/\_ 2. Sénoufo/\_/\_ 5. Soninké/\_/\_ 8. Bambara/\_/\_ 11. Malinké/\_/\_ 3. Sonrai/\_/\_ 6. Bobos/\_/\_ 9. Khassonké/\_/\_ 12. Autres/\_/\_

Si autre à préciser .....

##### Lieu de résidence

1. Bamako /\_/\_ 2. Sikasso /\_/\_ 3. Koulikoro /\_/\_ 4. Autres/\_/\_ Si autre à préciser .....

##### Profession

1. Elève/Étudiant(e)/\_/\_ 2. Fonctionnaire /\_/\_ 3. Commerçant(e)/\_/\_ 4. Force de l'ordre/\_/\_ 5. Femme au foyer/\_/\_ 6. Paysan/\_/\_ 7. Sans emploi/\_/\_ 8. Autres/\_/\_ Si autre à préciser.....

##### Nationalité

1. Malienne/\_/\_ 2. Autre/\_/\_ Si autre à préciser.....

Adresse habituelle.....

#### 2. Données Cliniques

##### 2.1. Motif de Consultation et/ou d'Hospitalisation

Manifestations	1 : Oui	2 : Non
<b>Générales</b>		
Si Manifestations Générales :		
1. Amaigrissement et/ou Asthénie physique et/ou Anorexie/_/_ 2. Fièvre persistante/_/_ 3. Anasarque/_/_ 4. AEG+Fièvre persistante 5. Fièvre persistante+Anasarque/_/_ 20. Autres/_/_		
Si autre à préciser : .....		
<b>Digestives</b>		
Si Manifestations Digestives :		
1. Dysphagie/_/_ 2. Odynophagie/_/_ 3. Nausée et/ou Vomissements/_/_ 4. Ictère/_/_ 5. Diarrhée/_/_ 6. Constipation/_/_		
7. Douleur abdominale/_/_ 8. Distension abdominale/_/_ 9. Hoquet/_/_ 10. Hématémèse/_/_ 11. Méléna/_/_		
12. Rectorragie/_/_ 13. Epigastralgie/_/_ 20. Autres/_/_		
Si autre à préciser : .....		
<b>Cardio vasculaire et Respiratoire</b>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Manifestations Pleuropulmonaires : 1. Douleur thoracique/_/ 2. Dyspnée (repos... d'effort...)/_/ 3. Toux sèche/_/ 4. Expectoration/_/ 5. Hémoptysie/_/</li> <li>• Si Manifestations Cardiovasculaires : 1. Palpitations/_/ 2. Orthopnée/_/ 3. Angine de poitrine/_/ 4. RHJ/_/ 5. TJ/_/ 6. CVC/_/ 7. Varices des MI/_/ 8. Phénomène de Raynaud/_/ 9. Souffle auscultatoire (artère sous clavière/_/, aorte abdominale/_/ ) 10. Diminution pouls brachial (unilatérale/_/, bilatérale/_/ ) 11. Asymétrie d'au moins 10mmHg de la P systolique humérale (PA bras droit _____, PA bras gauche _____ ) 20. Autres/_/</li> </ul> Si autre à préciser : .....		
<b>Neuropsychiatriques</b>		
Si Manifestations Neuropsychiatrique : 1. Céphalée/_/ 2. Convulsions (généralisées... partielle... focale...)/_/ 3. Troubles de la conscience/_/ 4. Hémiplégie/_/ 5. Paresthésie/_/ 6. Dysesthésie/_/ 7. Dysarthrie/_/ 8. Paraparésie/_/ 9. Tétraparésie/_/ 10. Trouble de la marche et de l'équilibre/_/ 11. Raideur de la nuque/_/ 12. Tremblement/_/ 13. Vertiges/_/ 14. Dépression/_/ 15. Anxiété/_/ 20. Autres/_/                 Si autre à préciser : .....		
<b>Dermatologique</b>		
Si Manifestations Dermatologique : 1. Eruptions cutanées (maculopapuleuse/_/ érythème vermillon/_/) localisation : ..... 2. Prurit/_/ 3. Alopecie (cicatricielle... non cicatricielle... ) 4. Sècheresse cutanée/_/ 5. Dépigmentation/_/ 6. Mélanodermie/_/ 7. Vergetures/_/ 8. Peau scléreuse/_/ 9. Nodosités sous cutanés/_/ 10. Nodules sous cutanés/_/ 11. Livedo/_/ 12. Purpura vasculaire/_/ 13. Gangrènes/_/ 14. Adénopathies superficielles → unilatérales/_/ ou bilatérales/_/, douloureuses/_/ ou non douloureuses/_/ (localisation : sous maxillaire/_/, cervicale/_/, sus claviculaire/_/, axillaire/_/, inguinale/_/ ) 15. Ulcération cutanée/_/ (Localisation : ..... ) 16. Sclérose cutanée proximale/_/ (Localisation : ..... ) 20. Autres/_/                 Si autre à préciser : .....		
<b>Musculosquelettiques</b>		
Si Manifestations Musculosquelettiques : <b>Ostéoarticulaire</b> 1. Douleur ostéoarticulaire : polyarthralgie unilatérale/_/ ou bilatérale/_/ (localisation : IPP/_/ IPD/_/ scapulaire/_/ ceinture pelvienne/_/ genoux/_/ chevilles/_/ poignets/_/ coude/_/ ; horaire : ..... ) 2. Raideur articulaire ou périarticulaire/_/ (localisation : ..... ; durée : ..... ; période : ..... ) 3. Déformation osseuse et/ou articulaire /_/ Site : ..... 4. Tuméfaction articulaire (Arthrite) unilatérale/_/ ou bilatérale/_/ (localisation : IPP/_/ MCP/_/ poignet/_/ coude/_/ genoux/_/ cheville/_/ MTP/_/ ) Nbre : ..... 5. Claudication des extrémités/_/ (localisation : ..... ) <b>Musculaire</b> 1. Amyotrophie/_/ 2. Douleur musculaire/_/ 3. Faiblesse musculaire/_/ 4. Crampes/_/ 5. Dystrophie musculaire/_/                 Localisation : ..... 20. Autres/_/                 Si autre à préciser : .....		
<b>Oculaires</b>		
Si Manifestations oculaires : 1. Syndrome sec/_/ 2. Sclérite/_/ 3. Larmoiement/_/ 4. Scléromalacie perforante/_/ 5. Kératite périphérique ulcérant/_/ 6. Iritis/_/ 20. Autres/_/                 Si autre à préciser : .....		
<b>Endocriniennes</b>		

Si Manifestations Endocriniennes  
 1. Syndrome polyuro-polydipsique/\_/\_ 2. Polyphagie/\_/\_ 3. Syndrome de cétose acidose avec coma/\_/\_ 4. Syndrome de cétose acidose sans coma/\_/\_ 5. Syndrome de thyrotoxicose/\_/\_ 6. Exophtalmie/\_/\_ 7. Goitre vasculaire homogène/\_/\_  
 8. Signes d'Hypothyroïdie/\_/\_ 9. Syndrome d'insuffisance surrénale lente/\_/\_ 10. Hypoglycémie à répétition/\_/\_ 20. Autres/\_/\_  
 Si autre à préciser :.....

**Si Autres manifestations :**.....

## 2.2. Données sur les Antécédents médico-chirurgicaux

### 2.2.1. Antécédents Personnels

Médicaux	1 : Oui /_/_	2 : Non /_/_	3 : SI /_/_
Si antécédents médicaux : 1. Ulcère gastroduodénale documenté /_/_ 2. UGD non documenté/_/_ 3. Pneumonie/_/_ 4. Allergies/_/_ 5. Tuberculose traitée/_/_ 6. HTA/_/_ 7. Diabète type2/_/_ 8. Asthme/_/_ 9. Drépanocytose/_/_ 10. Infection à VIH type 1 et/ou 2/_/_ 11. Aucun/_/_ 20. Autres Si autres à préciser :.....			
Chirurgical (aux)			
Si déjà opéré, préciser la nature de l'intervention : .....			

### 2.2.2. Terrain obstétrical et Antécédent(s) Gynéco-obstétrical (aux) : si sexe féminin

#### 2.2.2.1. Terrain obstétrical

Terrain obstétrical		1 : Oui	2 : Non
1- Ante partum			
2- Post partum			
Si ante partum	1.Premier trimestre		
	2.Deuxième trimestre		
	3.Troisième trimestre		
3- SI			

#### 2.2.2.2. Antécédent(s) gynéco-obstétrical(aux)

Geste /\_/\_ Parité /\_/\_ Vivant /\_/\_ Décédé /\_/\_ Avortement /\_/\_

Gynéco-Obstétrical (aux)	1 : Oui/_/_	2 : Non/_/_	3 : SI/_/_
Si antécédents gynéco-obstétricaux : 1. Diabète gestationnel/_/_ 2. Prééclampsie/_/_ 3. Avortement spontanée/_/_ 4. IVG/_/_ 5. Grossesse gémellaire/_/_ 6. Infections/_/_ Type d'accouchement par (7. Voie basse normale/_/_ 8. Forceps/_/_ 9. Césarienne/_/_) 10. Choriocarcinome /_/_ 11. Primipare/_/_ 12. Multipare/_/_ 13. Primigeste/_/_ 14. Multigeste/_/_ 15. Nulligeste/_/_ 16. Aucun /_/_ 20. Autres Si autre à préciser :.....			

#### 2.2.3. Antécédents Familiaux

Antécédent(s) familial (aux)	1 : Oui/_/_	2 : Non/_/_	3 : SI/_/_
Maladies auto-immunes			
Si maladie auto-immune, laquelle : .....			
Autres Antécédents pathologiques que la maladie auto-immune : .....			

### 2.3. Donnée(s) sur le Mode de vie

1. Tabac/\_/\_

Si tabagisme : ..... Paquet /année

2. Alcool/\_/\_

Si alcool : Nature..... ; Durée..... ; Litre /jour.....

3. Drogues/\_/\_ 4. Thé/\_/\_ 5. Café /\_/\_ 6. Aucun/\_/\_ 20. Autres/\_/\_

Si autre à préciser : .....

#### 3- Données Paracliniques

Auto anticorps des Maladies auto immunes		1 : Positif/_/_	2 : Négatif/_/_
Auto anticorps des Maladies auto immunes systémiques	<u>Anticorps anti-nucléaires (AAN) :</u>		
	1-Ac anti-DNA natif/_/_ 2-Ac anti-ENA : a. anti-Sm /_/_ b. anti-U1-snRNP/_/_ c. anti-SSA[Ro]/_/_ d. anti-SSB[La]/_/_ e. anti-Scl70/_/_ f. anti-Jo1/_/_ g. anti-Centromère/_/_ 3-Ac anti-Mi2/_/_		
	<u>Facteur rhumatoïde (FR) :</u>		
	<u>Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :</u>		
	1-Anti-protéinase 3/_/_ 2-Anti-myélopéroxydase/_/_ 3-Anti-cathepsine G/_/_		
	<u>Anticorps anti phospholipides (APL) :</u>		
	1-Ac Anti cardiolipine (IgG et/ou IgM) /_/_ 2-Ac anti-beta2 GP1(IgG ou IgM) /_/_ 3-Anticoagulants circulants de type lupique /_/_		
	<u>Anticorps contre les peptides cycliques citrullines (ACPA) ou Ac anti-CCP</u>		
	Aucun		
	Autres		
	Si autres à préciser : .....		
Auto anticorps des maladies auto-immune spécifique d'organe	<u>Anticorps anti-tissus ou anti -cellules :</u>		
	1-Anti-récepteur de la TSH/_/_ 2-Anti-thyroglobuline/_/_ 3-Anti-thyroperoxydase/_/_ 4-Anti-facteur intrinsèque/_/_ 5-Coombs direct/_/_ 6-Ac anti récepteur de l'acétylcholine/_/_ 7-Ac anti endomysium /_/_ 8- Ac anti transglutaminase types IgA et IgG /_/_ 9- Ac anti mitochondries(M2) /_/_ 10- Aucun/_/_ Autres /_/_ Si autres à préciser ;.....		

**Autres Examen biologique :**

- **Biologie mesurant le degré de l'inflammation** → GR : \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> ; Hb : \_\_\_\_\_g/dl ; Hte : \_\_\_\_\_% ; VGM : \_\_\_\_\_μ<sup>3</sup> ; CCMHb : \_\_\_\_\_g/dl ; TCMHb : \_\_\_\_\_pg ; Plaq : \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> ; GB : \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> ; Taux réticulocyte : \_\_\_\_\_% ; Ferritine : \_\_\_\_\_ ; CRP : \_\_\_\_\_ ; Electrophorèse des protéines sériques (interprétation : \_\_\_\_\_ )  
Haptoglobine : \_\_\_\_\_ Transferrine : \_\_\_\_\_ Fibrinogène : \_\_\_\_\_
- **Biologie appréciant la diffusion de la maladie** → Créatininémie : \_\_\_\_\_mmol/l ; Protéinurie de 24h : \_\_\_\_\_mg/24h ; Microalbuminurie : \_\_\_\_\_mg/24h ; Transaminases (ASAT/TGO : \_\_\_\_\_UI/L, ALAT/TGP : \_\_\_\_\_UI/L) ; TP : \_\_\_\_\_% ; PAL : \_\_\_\_\_U/L ; LDH : \_\_\_\_\_UI/L ; CPK : \_\_\_\_\_UI/l  
Examen chimique et cytologique des liquides (interprétations) :  
Pleural= \_\_\_\_\_  
Péritonéal= \_\_\_\_\_  
Péricardique= \_\_\_\_\_  
Céphalorachidien= \_\_\_\_\_  
Urine= \_\_\_\_\_
- Vit B12 : \_\_\_\_\_ ; Acide folique : \_\_\_\_\_ ; TSHus : \_\_\_\_\_, FT4 \_\_\_\_\_, FT3 \_\_\_\_\_ ; Test de Coombs direct \_\_\_\_\_ et indirect \_\_\_\_\_ ; LDH : \_\_\_\_\_ ; HbA1C : \_\_\_\_\_
- Autres : \_\_\_\_\_

**Imagerie (préciser le type et interpréter) :**

**4. Diagnostic(s) Retenu(s)**

1.Maladie auto-immune systémiques	1 : Oui/_/	2 : Non/_/
2.Maladie auto-immune spécifiques d'organes	1 : Oui/_/	2 : Non/_/

**4.1. Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes**

**4.1.1. Connectivites**

Connectivites	1. Oui=	2. Non=
1. Lupus érythémateux systémique /_/ 2. Sclérodermie systémique /_/ 3. Dermatomyosite /_/ 4. Polymyosite /_/ 5. Polyarthrite rhumatoïde /_/ 6. Syndrome de Gougerot-Sjögren /_/ 7. Connectivite mixte= Syndrome de Sharp /_/ 20. Autres /_/		
Si autres à préciser : .....		

#### 4.1.2. Vascularites systémiques auto-immunes

Vascularites systémiques auto-immunes		1. Oui : /_/	2. Non : /_/
<b>Vascularites primitives</b>	Vascularites des Gros vaisseaux	1. Maladie de Horton /_/ 2. Maladie de Takayasu /_/	
	Vascularites des Moyens vaisseaux	3. Maladie de Kawasaki /_/ 4. Périartérite noueuse /_/	
	Vascularites des Petits vaisseaux associées aux ANCA	5. Granulomatose avec poly angéite /_/ 6. Poly angéite Microscopique /_/ 7. Granulomatose éosinophilique avec poly angéite /_/	
	Vascularites des Petits vaisseaux à complexes immuns	8. Vascularite à IgA /_/ 9. Vascularite Cryoglobulinémique /_/ 10. Maladie anti membrane basale glomérulaire /_/	
	Vascularites des vaisseaux de taille variable	11. Maladie de Behçet /_/	
<b>Vascularites secondaires</b>	Vascularites associées à une maladie systémique	12. Vascularite lupique /_/ 13. Vascularite rhumatoïde /_/ 14. Vascularite de sarcoïdose /_/	
		15. Infectieux /_/ 16. Médicamenteuses /_/ 17. Paranéoplasique /_/	
20. Autres /_/ Si autre à préciser : .....			

#### 4.1.3. Syndrome des Anti-phospholipides (SAPL) 1. Oui /\_/ 2. Non /\_/

#### 4.2. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes		1. Oui	2. Non
Glandes Endocrines	<b>Thyroïde</b> : 1. Maladie de Basedow/_/ 2. Thyroïdite d'Hashimoto/_/		
	<b>Pancréas endocrine</b> : 3. Diabète de type 1/_/		
	<b>Surrénale</b> : 4. Insuffisance surrénale lente= Maladie d'Addison/_/		
	<b>5. Polyendocrinopathies auto-immunes/_/</b> Si Polyendocrinopathie auto-immune : .....		
Tractus Gastro-intestinal	<b>Intestin</b> : 6. Maladie Cœliaque /_/		
	<b>Estomac</b> : 7. Maladie de Biermer /_/		
<b>Foie</b>	9. Hépatites auto-immunes /_/ 10. Cirrhose biliaire primitive /_/ 11. Cholangite sclérosante primitive /_/		
<b>Peau</b>	12. Vitiligo auto-immune/_/ 13. Pemphigus/_/ 14. Pemphigoïde bulleuse/_/ 15. Dermatite herpétiforme/_/ 16. Pelade/_/		
<b>Neurologique</b>	17. Myasthénie/_/ 18. Syndrome de Guillain Barré/_/ 19. Polyneuropathies/_/ 20. Sclérose en plaque/_/		
<b>Hématopoïétique</b>	21. Anémie hémolytique auto-immune/_/ 22. Thrombopénie auto-immune/_/ 23. Neutropénie auto-immune/_/		
<b>Rein</b>	24. Tubulonéphrite interstitielle/_/		
Autres /_/			
Si autre à préciser : .....			

#### 4.3. Maladies auto-immunes associées

Maladies auto-immunes associées	1. Oui	2. Non
<b>1. Association Connectivites et vascularites systémiques auto-immunes</b>		
Si Association Connectivites et vascularites systémiques auto-immunes : .....		
<b>2. Association maladies auto-immunes systémiques et spécifiques d'organes</b>		
Si Association maladies auto-immunes systémiques et spécifiques d'organes : .....		

#### 5. Comorbidités

Comorbidité(s)	1. Retrouvées	2. Non retrouvées
<b>1- Cardiovasculaires</b>		
<b>Si Comorbidités Cardiovasculaires</b>	1. HTA/_/ 2. Infarctus aigu du myocarde/_/ 3. Thrombophlébite des membres inférieurs/_/ 4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)/_ 5. Accident vasculaire cérébrale ischémique ou hémorragique/_/ 6. Embolie Pulmonaire/_/ 7. Insuffisance cardiaque/_/ 8. Cardiopathie spécifiée ou non compliquée d'Insuffisance cardiaque (IC) : Péricardite/_/ Myocardite/_/ Endocardite/_/ Valvulopathies/_/ Troubles du rythme/_/ Trouble de la conduction/_/ 20. Autres Si autre à préciser : .....	
<b>2- Endocriniennes</b>		
<b>Si Comorbidités Endocriniennes</b>	1. Diabète type 2/_/ 2. Obésité/_/ 3. Insuffisance surrénalienne/_/ 4. Diabète cortico induit/_/ 20. Autre/_/ Si autre à préciser : .....	
<b>3- Respiratoires</b>		
<b>Si Comorbidités Respiratoires</b>	1. Pneumonie/_/ 2. Asthme/_/ 3. Syndrome de détresse respiratoire/_/ 4. Bronchopneumopathie chronique obstructive/_/ 5. Tuberculose/_/ sur traitement ( _____ ) 6. Embolie pulmonaire/_/ 7. Pleurésie/_/ 20. Autre Si autre à préciser : .....	
<b>4- Néphrologiques</b>		
<b>Si Comorbidités Néphrologiques</b>	1. Néphropathie spécifiée ou non, compliquée d'Insuffisance rénale (IR) Si néphropathie, spécifier : ..... 2. Kyste rénal/_/ 3. Lithiase rénale/_/ 20. Autre atteinte néphrologique Si autre à préciser : .....	
<b>5- Neurologiques</b>		
<b>Si Comorbidités Neurologiques</b>	1. Méningite Aseptique/_/ 2. Épilepsie/_/ 3. État de mal épileptique/_/ 4. Neuropathies périphériques/_/ 20. Autre/_/ Si autre à préciser : .....	
<b>6- Psychiatriques</b>		
<b>Si Comorbidités</b>	Psychose dépressive/_/ Anxiété/_/ Syndrome confusionnel/_/ Autres/_/	

<b>Psychiatriques</b>		
<b>7- Métaboliques</b>		
<b>Si Comorbidités Métaboliques</b>	1. Obésité/_/_ 2. Dyslipidémie/_/_ Si dyslipidémie, spécifiée : ..... 3. Trouble ionique/_/_ Si trouble ionique, spécifié : ..... 4. Hypoglycémie/_/_ 20. Autre/_/_ Si autre à préciser :.....	
<b>8- Digestives</b>		
<b>Si Comorbidités Digestives</b>	UGD/_/_ Œsophagite (Mycosique/_/_ , par RGO/_/_ , non précisée/_/_ ) Hémorroïde interne et/ou externe/_/_ Gastrite-duodénite/_/_ Trouble fonctionnel de l'intestin/_/_ Cirrhose du foie/_/_ Carcinome hépatocellulaire/_/_	
<b>9- Hématologiques</b>		
<b>Si Comorbidités Hématologiques</b>	1. Anémie/_/_ Si anémie, spécifiée (micro/macrocitaire, normo/hypochrome, arégénérative/régénérative) : ..... 2. Hémoglobinopathies (Drépanocytose/_/_ , Thalassémie/_/_...) Si autre hémoglobinopathie, spécifiée : ..... 3. Bicytopénie/_/_ 4. Pancytopénies/_/_ 5. Anémie par carence (1- en vit B12/_/_ , 2- folate/_/_ , 3- martiale/_/_) 20. Autre/_/_ Si autre à préciser : .....	
<b>10- Rhumatologiques</b>		
<b>Si Comorbidités Rhumatologiques</b>	1. Arthrose/_/_ Si arthrose préciser la localisation : ..... 2. Lésion radiculaire/_/_ Si lésion radiculaire, spécifiée : ..... 3. Fracture pathologique/_/_ ..... 20. Autres rhumatologiques/_/_ Si autre à préciser : .....	
<b>11- Ophtalmologique</b>		
<b>Si Comorbidité Ophtalmologique</b>	1. Rétinopathie diabétique/_/_ 2. Rétinopathie hypertensive/_/_ 3. Glaucome aigu/_/_ 4. Cataracte/_/_ 20. Autre/_/_ Si autre à préciser :.....	
<b>12- Infectieuses</b>		



<b>Si Comorbidités Infectieuses</b>	1. Tuberculose/_/_ Si tuberculose, localisation : .....
	2. Infection à VIH type1 /_/_ et /ou type2 /_/_ (Charge virale VIH ..... ) 3. Hépatite B/_/_ (AgHBs ..... ; Ac anti HBc totaux IgM ..... et IgG .... ; Ac anti HBs ..... ; Ag HBe ..... ; Charge viraleVHB ..... ) 4. Hépatite C/_/_ (Charge virale VHC ..... ) 5. Infection parasitaire (Paludisme/_/_ ...) 6. Sepsis/_/_ Si sepsis, spécifié (urinaire, cutanée, pleuropulmonaire, articulaire, buccodentaire...) : .....
	Si germe, identifié : .....
	Si antibiotiques sensibles, préciser 1 à 3 : .....
	7. Infection mycosique/_/_ 8. Abscess/_/_ ,localisation : .....
	20. Autres Infections/_/_ Si autre infection à préciser : .....
<b>13- Tumeur bénigne et/ou Cancer</b>	
<b>Si Comorbidité Tumorale ou Cancéreuse</b>	1. Si tumeur bénigne, Spécifiée : .....
	2. Si cancer, Spécifié : .....
	3. Si cancer métastatique : .....
<b>20- Autres Comorbidités</b>	
Si autre comorbidité à préciser : .....	

**6. Thérapeutique spécifique aux maladies auto-immunes (Traitement initial)**

Molécules	Classe thérapeutique
a. Prednisolone/_/_	Corticothérapie
b. Méthotrexate/_/_	
c. Sulfate d'Hydroxychloroquine/_/_	Immunomodulateur
d. Azathioprine/_/_	Immunosuppresseurs
e. Cyclophosphamide/_/_	
f. Traitement adjuvant : .....	
g. Autres/_/_ Si autre, à préciser : .....	

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Auteur :** TCHATCHOU NUMEN Kevine

**Email :** [tchatchoukevine@gmail.com](mailto:tchatchoukevine@gmail.com)

**Titre de la thèse :** Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique des maladies auto-immunes dans le service de médecine interne aux CHU mère-enfant le Luxembourg et CHU Gabriel toure de Bamako

**Année de soutenance :** 2023

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Cameroun

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de Bamako

**Secteur d'activité :** Service de médecine interne des CHU mère-enfant le Luxembourg et Gabriel Touré

**Intérêt :** médecine interne, santé publique, immunologie

### Résumé

**Objectif :** L'objectif de ce travail était d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique des maladies auto-immunes (MAI) à Bamako.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude descriptive transversale avec enquête rétrospective et prospective menée de janvier 2017 à mai 2023, portant sur les dossiers de patients reçus en consultation externe et/ou hospitalisés dans le service de médecine interne des centres ci-après : Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant le Luxembourg ; Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré. Étaient inclus tous les dossiers de patients reçus pour maladie auto-immune (systémique et spécifique d'organe). Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS statistics 26.

**Résultats :** Sur les 49344 patients, 176 patients ont été reçus pour le diagnostic de MAI soit une prévalence hospitalière de 0,36% avec un taux de recrutement hospitalier annuel moyen de 25,14 cas par an. L'âge moyen des patients était de 42,56 ans  $\pm$ 16,35 avec une tranche d'âge de [31-44]. Il y avait 125 femmes pour 51 hommes pour un sex-ratio de 0,41. Les manifestations générales (76,1%), neuropsychiatriques (66,5%) et ostéoarticulaires (51,1%) étaient les plus représentées. Les patients avaient au moins un bilan immunologique positif dans 94,3% des cas. Plus de la moitié des patients 50,6% ont été diagnostiqués avec des maladies auto-immunes systémiques (la PR 45,3% et le LED 40,7%) ; 47,7% des patients ont été diagnostiqués avec des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (la maladie de Basedow 58,6%, la maladie de Biermer 14,9%). Les corticoïdes étaient le principal traitement symptomatique ; les principaux traitements de fond étaient l'hydroxychloroquine et le méthotrexate dans le cas des MAIS, puis l'antithyroïdien de synthèse dans le cas des MAI spécifiques d'organe.

**Conclusion :** Les MAI sont rares dans notre étude, nous avons mis en évidence une prédominance des MAIS, en particulier les connectivites (la PR, le LES) par rapport aux MAI spécifiques d'organe (la maladie de Basedow, la maladie de Biermer) ; et surviennent chez les adultes jeunes. La corticothérapie était le traitement le plus utilisé dans la prise en charge.

**Mots clés :** Maladies auto-immunes, CHU Mère-Enfant « le Luxembourg », CHU Gabriel Touré, Bamako-MALI, Médecine interne.

## SERMENT D'HYPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueuse être reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

***Je le jure !***