

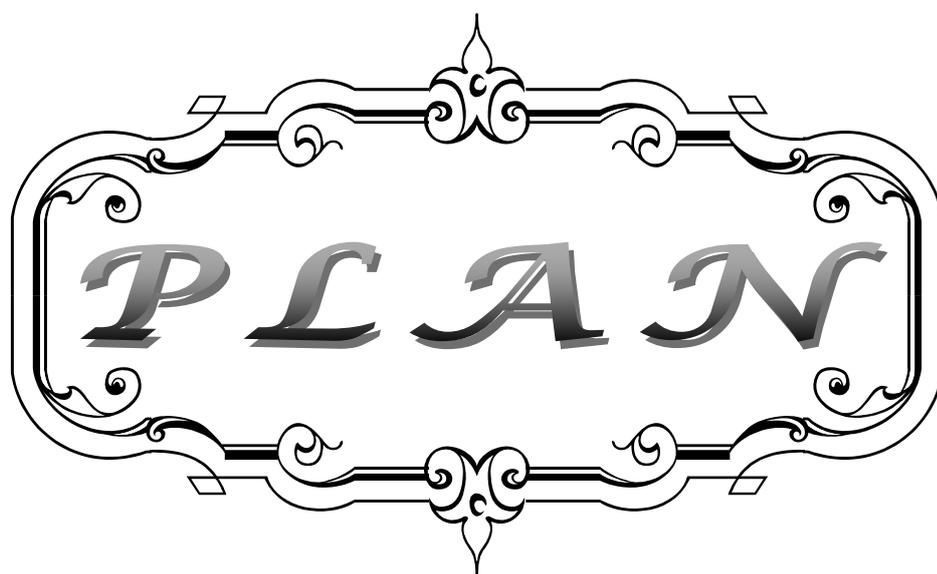


*ABBREVIATIONS*

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom, and curved, scroll-like sides. The word "ABBREVIATIONS" is written in a stylized, italicized serif font within the frame.

## Liste des abréviations :

|               |   |
|---------------|---|
| <b>Ac</b>     | : Anticorps   |
| <b>aCL</b>    | : Anti-cardiolipine   |
| <b>ADNn</b>   | : Acide désoxyribonucléique natif                           |
| <b>ANA</b>    | : Anticorps antinucléaire                                   |
| <b>ANCA</b>   | : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles                |
| <b>c-ANCA</b> | : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles cytoplasmiques |
| <b>p-ANCA</b> | : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles périnucléaires |
| <b>APL</b>    | : Antiphospholipides  |
| <b>AJI</b>    | : Arthrite juvénile idiopathique                            |
| <b>CCP</b>    | : Anticorps anti-protéines citrullinées                     |
| <b>DPM</b>    | : Dermato-polymyosite                                       |
| <b>DM</b>     | : Dermatomyosite  |
| <b>DNA</b>    | : acide désoxyribonucléique                                 |
| <b>ENA</b>    | : Antigènes nucléaires extractibles                         |
| <b>FR</b>     | : Facteur rhumatoïde  |
| <b>IFI</b>    | : Immunofluorescence indirect                               |
| <b>LES</b>    | : Lupus érythémateux systémique                             |
| <b>MAI</b>    | : Maladie auto-immune                                       |
| <b>PM</b>     | : Polymyosite   |
| <b>PR</b>     | : Polyarthrite rhumatoïde                                   |
| <b>RIC</b>    | : Rhumatisme inflammatoire chronique                        |
| <b>ScS</b>    | : Sclérodermie systémique                                   |
| <b>SGS</b>    | : Syndrome de Gougerot Sjögren                              |
| <b>SGSp</b>   | : Syndrome de Gougerot Sjögren primitif.                    |
| <b>SGSs</b>   | : Syndrome de Gougerot Sjögren secodaire.                   |
| <b>Sm</b>     | : Smith   |
| <b>SP</b>     | : Spondylarthropathies                                      |
| <b>SPA</b>    | : Spondylarthropathies ankylosante                          |
| <b>VPN</b>    | : Valeur prédictive négative                                |
| <b>VPP</b>    | : Valeur prédictive positive                                |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                      | <b>1</b>  |
| <b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....                              | <b>4</b>  |
| I.Type d'étude:.....   | 5         |
| II.Lieu de l'étude:.....                                       | 5         |
| 1.Les patients de l'étude .....                                | 5         |
| 2.Le bilan immunologie.....                                    | 5         |
| 3.Durée de l'étude.....  | 5         |
| III.Population cible.....                                      | 6         |
| 1.Critères d'inclusion.....                                    | 6         |
| 2.Critères de non inclusion.....                               | 6         |
| IV.Méthodologie.....   | 6         |
| 1.Paramètres étudiés.....                                      | 6         |
| 2.Considérations éthiques.....                                 | 7         |
| <b>RÉSULTATS</b> .....   | <b>8</b>  |
| I.Données sociodémographiques.....                             | 9         |
| 1.Répartition selon le sexe.....                               | 9         |
| 2.Répartition selon l'âge.....                                 | 9         |
| 3.Origine :.....   | 9         |
| 4.Le milieu de résidence.....                                  | 10        |
| 5.Répartition selon le niveau d'éducation.....                 | 10        |
| 6.Activité professionnelle.....                                | 11        |
| 7.Les antécédents des patients.....                            | 11        |
| II.Données cliniques.....                                      | 12        |
| III.Résultats immunologiques.....                              | 13        |
| 1.Résultats généraux.....                                      | 13        |
| 2.Auto-anticorps et pathologies associées.....                 | 14        |
| <b>DISCUSSION</b> .....  | <b>20</b> |
| I.Généralités.....   | 21        |
| 1.Rhumatisme inflammatoire chronique .....                     | 21        |
| 2.Éléments d'orientation diagnostique.....                     | 23        |
| 3.Principaux diagnostics différentiels des RIC .....           | 26        |
| II.Caractéristiques épidémiologiques des patients.....         | 32        |
| III.Auto-anticorps et maladies auto-immunes associées.....     | 32        |
| 1.Auto-anticorps et Polyarthrite Rhumatoïde.....               | 34        |
| 2.Auto-anticorps et lupus érythémateux systémique.....         | 37        |
| 3.Auto-anticorps au cours du syndrome de Gougerot Sjögren..... | 42        |
| 4.Auto-anticorps et Spondylarthropathies.....                  | 43        |
| 5.Auto-anticorps et Dermato-polymyosite.....                   | 45        |
| 6.Auto-anticorps et Arthrite juvénile idiopathique.....        | 46        |
| 7.Auto-anticorps et Sclérodémie systémique.....                | 47        |
| IV.Auto-anticorps et circonstances non auto-immunes.....       | 49        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.Auto-anticorps et pathologies infectieuses.....          | 50        |
| 2.Auto-anticorps et autres pathologies inflammatoires..... | 52        |
| V.Démarche diagnostique et recommandations.....            | 52        |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                    | <b>54</b> |
| <b>ANNEXE</b> .....  | <b>56</b> |
| <b>RÉSUMÉ</b> .....  | <b>61</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                 | <b>65</b> |

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font across the center of the frame.

**INTRODUCTION**

La polyarthralgie est la douleur chronique de multiples articulations (plus de 4 articulations), elle est souvent le symptôme de maladies chroniques invalidantes avec perte fonctionnelle et morbidité. Un grand nombre de patients atteints peuvent bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement précoce (1).

Le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) est un groupe d'affections ayant en commun des manifestations articulaires, notamment des polyarthralgies (2). Bien que la polyarthrite rhumatoïde soit la plus fréquente et la mieux étudiée, plusieurs autres étiologies sont possibles notamment les spondylarthropathies et la pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR) (3). D'autre part, de nombreuses maladies systémiques peuvent débuter par une atteinte mono, oligo ou polyarticulaire. Lorsque le tableau articulaire reste au premier plan, le clinicien, en quête du bon diagnostic, doit souvent s'aider d'examens complémentaires, notamment biologiques. Lorsque les signes articulaires inflammatoires prédominent, c'est en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui est évoquée, du fait de sa fréquence, mais aussi du fait de son pouvoir destructeur devant amener à discuter précocement l'utilisation de traitements de fond capables de freiner l'évolution naturelle de la maladie (4), et le raisonnement diagnostique doit tenir compte des caractéristiques cliniques, des contextes épidémiologique, environnemental et socio-économique (3).

Lorsqu'un patient consulte pour une polyarthralgie, il est important de reconnaître que ce sont l'anamnèse et l'examen clinique qui dicteront avant tout notre conduite. Si l'on soupçonne la présence d'un rhumatisme inflammatoire chronique ou d'une maladie auto-immune systémique, une investigation minimale devrait permettre d'orienter le diagnostic clinique et de déceler l'atteinte d'organes cibles. D'autre part, une investigation plus approfondie devrait avoir pour objectif de préciser le diagnostic étiologique afin d'orienter le traitement (5).

Dictés par la clinique, les examens complémentaires dont le bilan immunologique doivent être proposés selon les recommandations des sociétés savantes pour la prise en charge initiale de la PR, et peuvent servir donc de base dans la recherche étiologique d'une polyarthralgie chronique (6) :

- Hémogramme, vitesse de sédimentation, Protéine C Réactive (CRP), créatinémie, transaminases, bandelette urinaire.
- Radiographies des mains et des poignets de face, des pieds de face et de 3/4 en grandeur normale, radiographie des articulations symptomatiques, radiographie du thorax, complétées par la TDM, ou plutôt l'IRM en cas de découverte d'une anomalie à la radiographie standard, permettant de confirmer le diagnostic de synovite ou objectiver des érosions osseuses beaucoup plus précocement (7).
- Recherche d'auto-anticorps : facteurs rhumatoïdes IgM, anticorps antinucléaires (AAN), anticorps anti-ADN natifs, anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles (ENA), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), anticorps antiphospholipides, enfin les ANCA (anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (8,9).

Notre étude a pour objectif principal d'étudier la signification clinique des auto-anticorps au cours des polyarthralgies, et pour objectif secondaire d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques des cas de polyarthralgies associées à des auto-anticorps.



PATIENTS ET METHODES

## **I. Type d'étude:**

Notre étude est une étude transversale à visée descriptive, portant sur 112 patients présentant une polyarthrite ou des polyarthralgies.

## **II. Lieu de l'étude:**

### **1. Les patients de l'étude ont été recrutés à partir des services cliniques suivants :**

- Médecine interne : 69 cas.
- Rhumatologie : 33 cas.
- Neurologie : 4 cas.
- Pédiatrie : 4 cas.
- Néphrologie : 1 cas.
- Dermatologie : 1 cas.

### **2. Le bilan immunologie :**

A été réalisé au niveau du Laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **3. Durée de l'étude :**

L'étude s'est déroulée sur une période de 3 ans, allant d'octobre 2009 à décembre 2012.

### **III. Population cible :**

L'étude a concerné une population adulte et pédiatrique, hospitalisée ou suivie en consultation au niveau des différents services cliniques sus-cités.

#### **1. Critères d'inclusion :**

Il s'agissait de patients présentant une polyarthrite ou des polyarthralgies de nature inflammatoire, dont la durée des symptômes est d'au moins 3 mois

#### **2. Critères de non inclusion :**

Ont été exclus de cette étude, les cas de polyarthrites ou polyarthralgies d'origine non inflammatoire, ainsi que les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable,

### **IV. Méthodologie :**

#### **1. Paramètres étudiés :**

##### **1-1 Paramètres cliniques :**

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide d'un Questionnaire clinique (**annexe-1**) comportant :

- les caractéristiques sociodémographiques de la population : âge, sexe, niveau socio-économique, origine, niveau culturel, profession.
- les données cliniques avec les antécédents, les critères diagnostiques ainsi que le diagnostic retenu.

**1-2 Paramètres immunologiques :**

Les paramètres immunologiques étudiés étaient basés sur les ANA, complétés selon les cas par les anticorps anti-DNAn, les Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-SSb, anti-SSa), FR, anti-CCP, et anti-phospholipides de type aCL (anti-cardiolipine) et les anticorps anti- cytoplasmes des neutrophiles (ANCA).

- La recherche des ANA a été réalisée grâce à la technique d'immunofluorescence Indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lames Kallstad, Biorad, seuil de détection : 1/160).
- Les Ac anti-DNAn ont été recherchés à l'aide d'une technique immunoenzymatique de type ELISA (Aeskulisa dsDNA, seuil=16UI/ml).
- Selon la prescription médicale, les données cliniques, et le résultat initial des ANA, la recherche des spécificités anti-ENA a été réalisée par une technique immuno-enzymatique de type Immunodot (D-Tek, AESKU), ou de type ELISA.
- Les Ac anti-CCP ont été recherchés à l'aide d'un test ELISA de deuxième génération (CCP-II, Aeskulisa seuil : 12 UI/ml).
- La recherche du FR a été réalisée grâce à une technique d'agglutination (latex et Waleer Rose, seuil=8UI/ml) ;
- La détection des APL (aCL) a été faite moyennant le test ELISA-aCL (seuil : IgG : 23 GPL, IgM : 11MPL)
- Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) étaient recherchés par technique d'IFI sur frottis de polynucléaires neutrophiles humains.

**2. Considérations éthiques :**

L'étude a été faite dans le respect de l'anonymat des malades et la confidentialité des informations médicales.



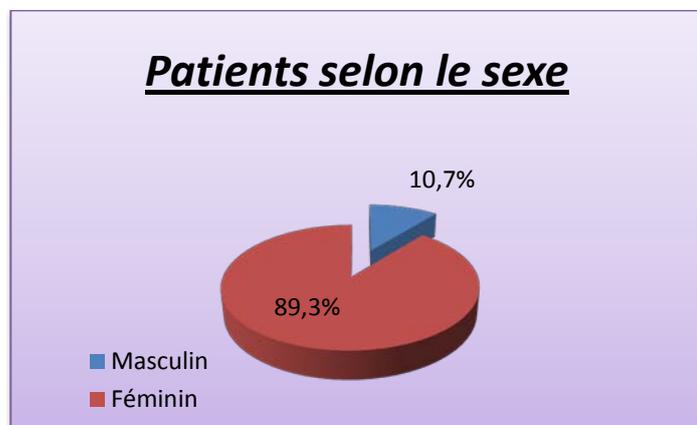
*RESULTATS*

## I. Données sociodémographiques :

Notre étude a inclus une population de 112 patients répartis comme suite :

### 1. Répartition selon le sexe :

La population était composée d'un effectif de 100 femmes, soit 89,3%, les hommes représentaient 10,7 % (n =12), avec une nette prédominance féminine, sex-ratio F/M : 8,3 (Figure-1).



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

### 2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients était de 41,37 avec un écart type de 14,91 et un intervalle allant de 4,5 à 78 ans.

### 3. Origine :

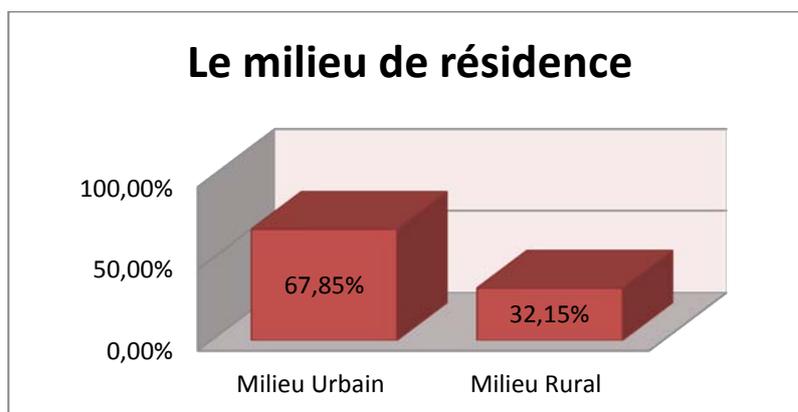
La majorité des patients (66%) était originaire de la région de Marrakech, 11,1% des patients étaient originaires de la région de kelaa Sraghna, et 22,1% des patients provenaient d'autres régions du Maroc (Tableau-I).

**Tableau I : Répartition des patients selon l'origine.**

| Origine             | Nombre     | Pourcentage |
|---------------------|------------|-------------|
| Région de Marrakech | 74         | 66%         |
| Kelaa des sraghna   | 12         | 11,1%       |
| Safi                | 11         | 9,3%        |
| Béni mellal-azilal  | 6          | 5,3%        |
| Warzazate           | 4          | 3,3%        |
| Essaouira           | 2          | 2%          |
| Agadir              | 2          | 1,8%        |
| Laayoune            | 1          | 1,2%        |
| <b>Total</b>        | <b>112</b> | <b>100%</b> |

**4. Le milieu de résidence :**

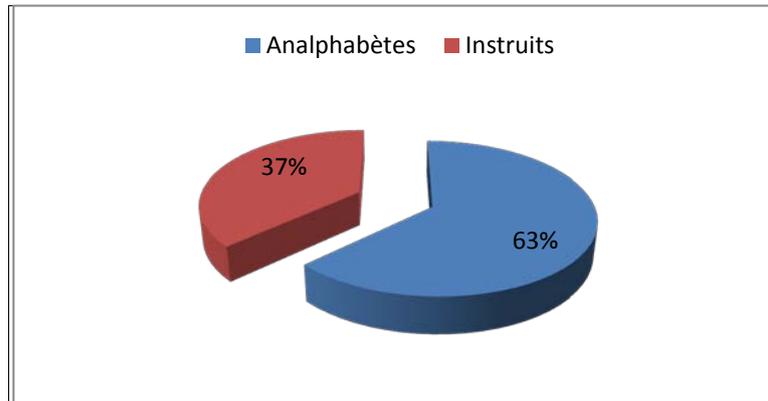
La majorité des patients, soit 67,85 % résidait en milieu urbain (n=76) et 32,15% (n=36) étaient issus du milieu rural (**Figure -2**).



**Figure- 2 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.**

**5. Répartition selon le niveau d'éducation :**

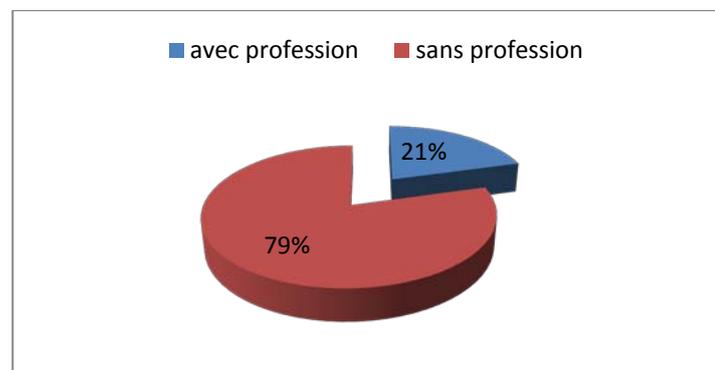
La majorité des patientes était des analphabètes, soit 63% et 37 % étaient considérés instruits. Le niveau éducationnel n'a pu être précisé à partir des dossiers cliniques (**Figure-3**).



**Figure- 3 :** Répartition des patients selon le niveau d'éducation.

#### 6. Activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle : la majorité des patients, soit 79%(n=89) étaient sans profession, et seulement 21 %(n=23) avaient une profession (*Figure -4*).



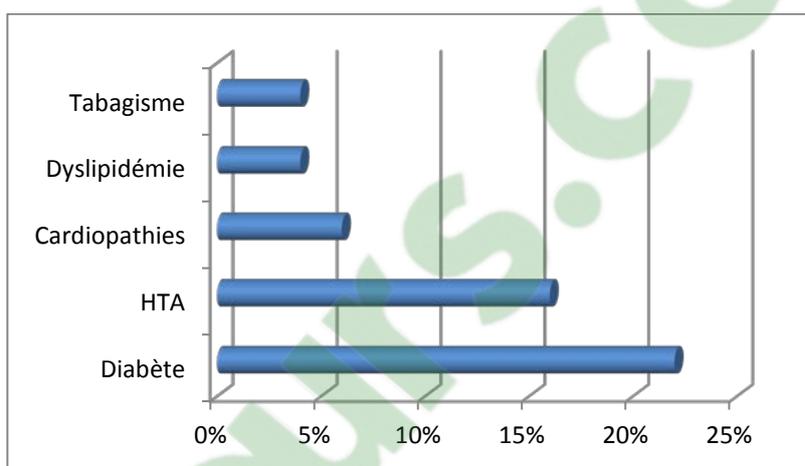
**Figure- 4:** Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

#### 7. Les antécédents des patients :

Les données anamnestiques des patients ont montré que l'HTA et le diabète étaient les ATCDs les plus présents dans notre population d'étude ; en revanche la dyslipidémie, le tabagisme et les cardiopathies étaient beaucoup moins fréquents (*Tableau-II/ Figure -5*).

**Tableau II : Les antécédents présents dans notre population.**

| Origine       | Nombre | Pourcentage |
|---------------|--------|-------------|
| Diabète       | 25     | 22,32%      |
| HTA           | 17     | 15,6%       |
| Cardiopathies | 7      | 6,25%       |
| Dyslipidémie  | 5      | 4,46%       |
| Tabagisme     | 4      | 3,57%       |



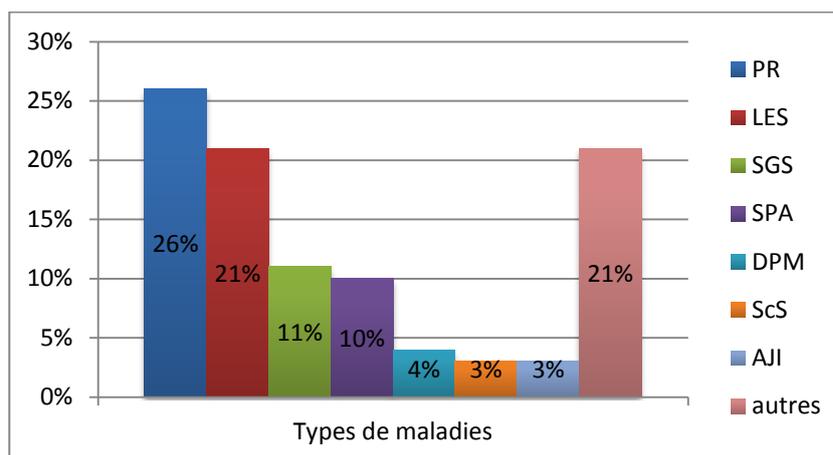
**Figure- 5: Répartition des patients selon les ATCDs pathologiques.**

## II. Données cliniques :

Les patients de notre série avaient hormis des polyarthralgies ou polyarthrites, des manifestations cliniques suivantes :

- signes cutanéomuqueux (érythème, xérostomie, chute de cheveux) dans 41% des cas.
- des signes généraux : (20,5%).
- autres signes cliniques: signes musculaires (18,7%).
- phénomène de Raynaud : (7,2%).
- thrombose veineuse : 1 cas.
- thrombose mixte (artérielle et veineuse) ; 1 cas.

Le diagnostic clinique retenu sur l'ensemble des arguments cliniques, radiologiques et biologiques correspondait à 29 cas de PR (25,8%), 24 cas de LES (21,4%), 12 cas de SGS (10,7%), 11 cas de SPA (9,8%), 5 cas de DPM (4,4%), 4 cas de ScS (3,5%), 4 cas (3,5%) d'arthrite juvénile idiopathique (AJI), et 20,6% (n=23) des patients présentaient des pathologies non auto-immunes (**Figure-6**).



**Figure-6 : Répartition des patients selon le diagnostic retenu.**

### **III. Résultats immunologiques :**

#### **1. Résultats généraux :**

Le dépistage des ANA par IFI a révélé 66 cas de sérums positifs (58,9%). Le titre des AAN était de 1/160, 1/320, 1/640 et  $\geq 1/1280$  chez 21,2 % (n=14), 27,3 % (n=18), 27,3% (n=18), et 24,2% (n=16) respectivement. L'aspect des ANA à l'IFI était de nature moucheté dans 39,4 % des cas (n=26), suivi de l'aspect homogène dans 28,8 % des cas (n=19), puis de nature mixte HM dans 27,3% des (n=18), et nucléolaire dans 4,5% des cas (n=3).

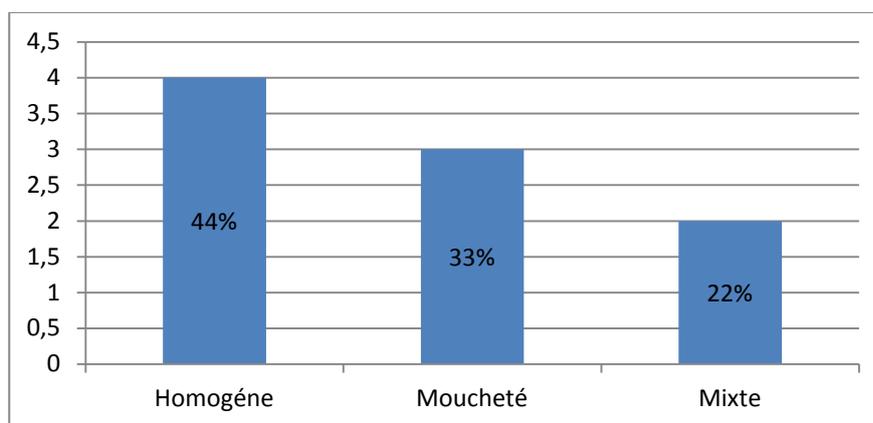
Le FR était positif dans 27 cas (24,1%), les anti-CCP dans 22 cas (19,6%), les APL étaient présents dans 2 cas (1,7%). Les anticorps anti-DNA étaient retrouvés dans 21 (18,7%) cas et les ANCA dans 4 (3,5%) cas.

## 2. Auto-anticorps et pathologies associées :

### 2-1 Auto-anticorps et pathologies auto-immunes :

#### a. Auto-anticorps et Polyarthrite Rhumatoïde :

Parmi les 29 patients ayant une PR, 9 (31%) d'entre eux avaient des ANA positifs dont 44,4%(n=4) étaient d'aspect homogène, 33,3%(n=3) d'aspect moucheté, et 22,2%(n=2) d'aspect mixte HM (Figure-7).



**Figure-7 : Aspects IFI des ANA au cours de la PR.**

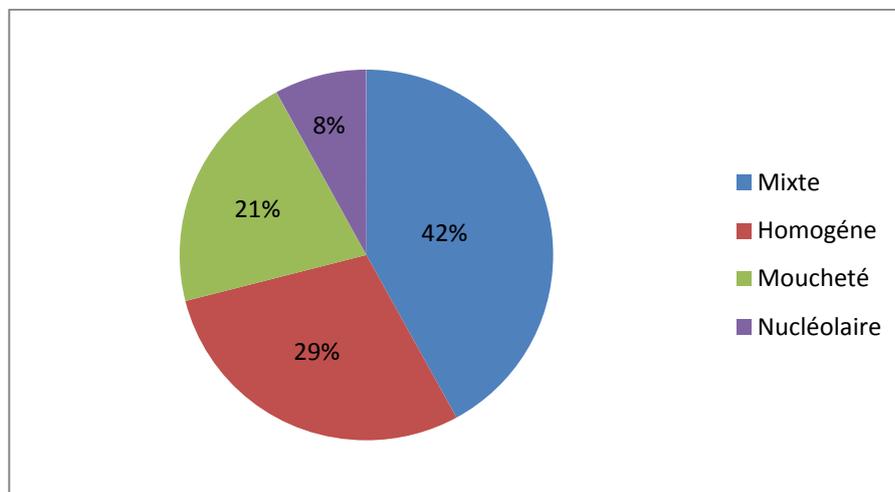
Le FR était positif chez 41,3%(n=12) des patients, et les anti-CCP chez 55,1% des patients, ces deux marqueurs coexistaient dans 20,6% des cas (n=6). Des Ac anti-SSa étaient notés chez un seul patient, correspondant à un SGSs et les ANCA étaient notés chez 10,3% des cas (n=3) (Tableau-III).

**Tableau III : Auto-anticorps associés à la PR chez les patients de notre série**

| Auto-anticorps    | Nombre de patients positifs | Pourcentage(%) |
|-------------------|-----------------------------|----------------|
| Anti-CCP          | 16                          | 55,1           |
| FR                | 12                          | 41,3           |
| FR et Ac anti-CCP | 6                           | 20,6           |
| ANCA              | 3                           | 10,3           |
| Ac anti-SSa       | 1                           | 3,4            |

**b. Auto-anticorps et lupus érythémateux systémique :**

Tous les patients lupiques avaient des ANA (100 %). L'analyse des aspects IFI a montré que l'aspect mixte homogène-moucheté était présent chez 41,7% des cas, suivi de l'aspect homogène (29,2% des cas), puis l'aspect moucheté (20,8%) et nucléolaire (8,3%)(Figure8).



**Figure-8 : Aspects IFI des ANA au cours du Lupus chez les patients de notre série.**

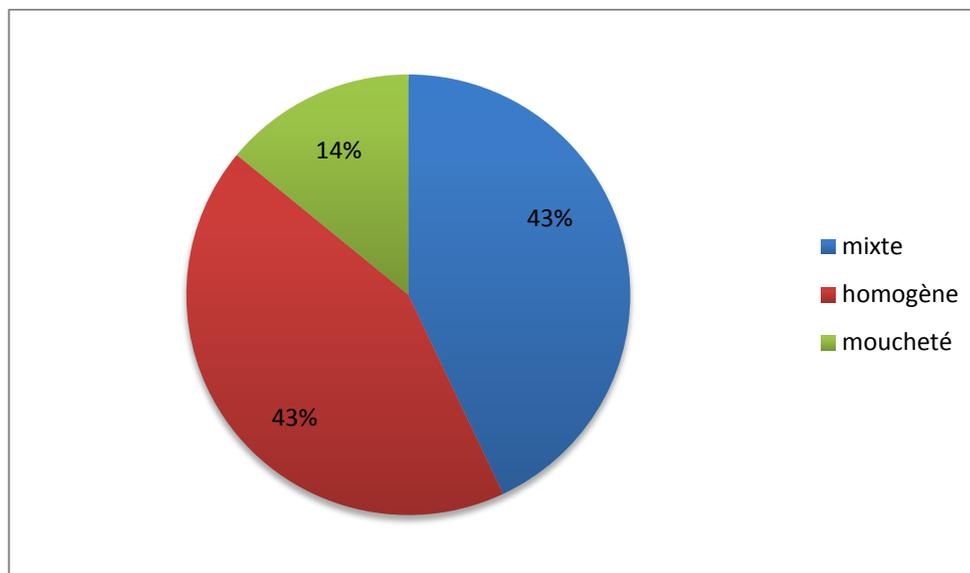
Les anticorps anti-DNAn étaient présents chez 79,1% des patients, suivi des anti-Sm (12,5% des cas), les anti-SSa (8,3%), anti-nucléosomes (8,3%), FR (8,3%), anti-SSb (4,1%), anti-histone (4,1%), APL de type aCL (4,1%) puis les ANCA (4,1%) (Tableau IV).

**Tableau IV : Profil en auto-anticorps chez les patients atteints de LES**

| Type des anticorps | Nombre de patients positifs | Pourcentage(%) |
|--------------------|-----------------------------|----------------|
| Anti-DNAn          | 19                          | 79,1           |
| Anti-Sm            | 3                           | 12,5           |
| Anti-SSa           | 2                           | 8,3            |
| Anti-nucléosomes   | 2                           | 8,3            |
| FR                 | 2                           | 8,3            |
| Anti-SSb           | 1                           | 4,1            |
| Anti-histone       | 1                           | 4,1            |
| APL (aCL)          | 1                           | 4,1            |
| ANCA               | 1                           | 4,1            |

**c. Auto-anticorps et syndrome de Gougerot-Sjögren :**

Dans notre série, 7 patients parmi les 12 ayant un syndrome de Gougerot Sjögren avaient des ANA positifs à l'IFI. L'aspect homogène et mixte HM était le plus fréquemment observé, avec 42,8% chacun, suivi de l'aspect moucheté seul (14,3 %) (Figure 9).



**Figure-9: Aspects IFI des ANA au cours du SGS chez les patients de notre série.**

L'identification des ANA a révélé la présence des anticorps anti-SSa dans 75% des cas, anti-SSb dans 33,3% des cas. La présence des Ac anti-SSa sans anti-SSb a été objectivée chez 50% des patients ayant un SGS primitif (SGSp) contre 8,3% des cas d'anti-SSb sans anti-SSa. Le FR était positif chez 16,7% des patients (n=2) (Tableau-V).

**Tableau -V : Fréquence des Ac anti-SSa et anti-SSb dans le syndrome de Sjogren primaire**

| Type d'auto-anticorps      | Nombre de cas positifs | Pourcentage(%) |
|----------------------------|------------------------|----------------|
| Anti-SSa(+) / Anti-SSb (+) | 3                      | 25             |
| Anti-SSa(+)/Anti-SSb(-)    | 6                      | 50             |
| Anti-SSa(-) /Anti-SSb(+)   | 1                      | 8,3            |
| Anti-SSa(-) / Anti-SSb(-)  | -                      | -              |

**d. Auto-anticorps et spondylarthropathies :**

Dans notre série, 11 patients avaient une spondylarthropathie (SP), correspondant à 5 cas de spondylarthropathie ankylosante (SPA), 5 cas de rhumatisme psoriasique et un cas d'arthrite réactionnelle.

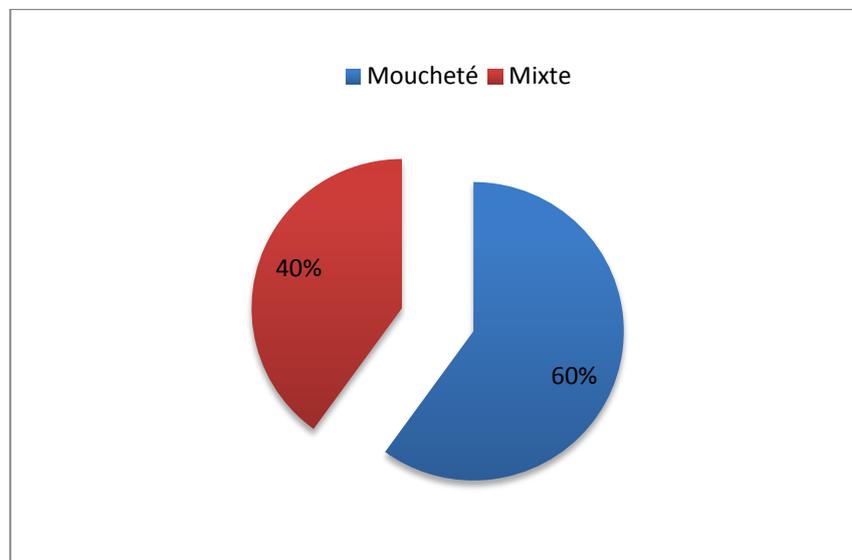
Nous avons noté une supériorité de la fréquence du FR qui était positif chez 36,4% (n=4) des patients.

Parmi ces patients ,1 seul avaient un aspect moucheté des ANA à l'IFI, et un seul patient avait un aspect mixte (H-M). Les Ac anti-DNA étaient observés chez un seul patient.

**e. Auto-anticorps et Dermato-Polymyosite :**

Dans notre série, 5 patients avaient une DPM, correspondant à 2 cas de polymyosite (PM) et 3 cas de dermatomyosite (DM).

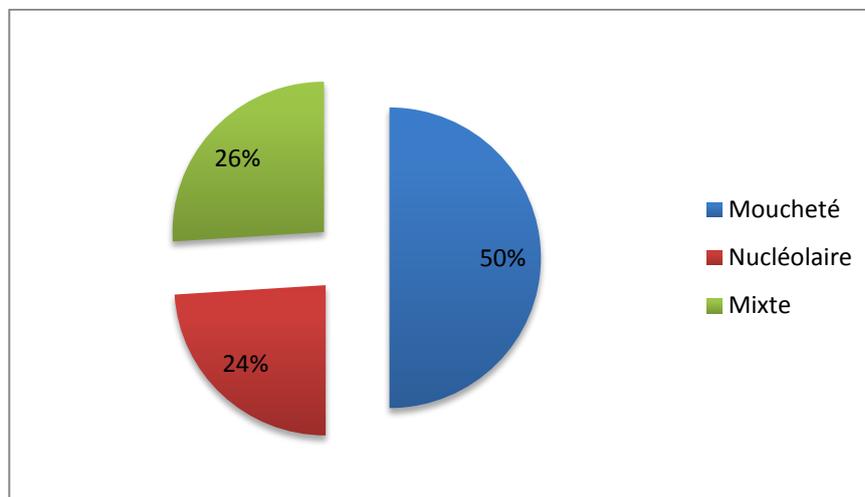
Parmi ces patients, 3 (60%) avaient un aspect moucheté des ANA et 2 (40%) avaient un aspect mixte (M-N) (**Figure-10**). L'Ac anti-JO1 (histidyl tARN synthétase) a été objectivé dans 1 cas de DM et chez un autre cas de PM.



**Figure-10 : Aspects IFI des ANA chez les cas de DPM de notre série**

**f. Auto-anticorps et Arthrite juvénile idiopathique :**

Parmi les 4 patients présentant une AJI, 2 (50%) d'entre eux avaient des ANA avec un aspect moucheté à l'IFI, un seul (24%) patient présentait un aspect nucléolaire et un autre (26%) avait un aspect mixte (MN) (Figure-11).



**Figure-11 : Aspects IFI des ANA au cours de l'AJI chez les patients de notre série.**

Le FR était présent chez 2 des 4 patients ayant une AJI contre 1 seul cas d'anticorps anti-CCP. Les deux marqueurs coexistaient chez un seul patient, la positivité du FR sans anti-CCP a été notée chez 1 seul patient (Tableau VI).

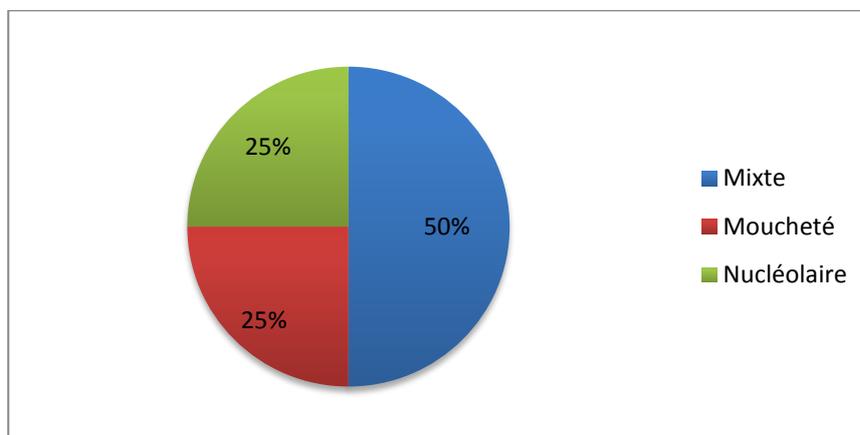
**Tableau VI: Profil en auto-anticorps des patients atteints d'AJI de notre série**

|                   | Nombre de cas positifs | Pourcentage (%) |
|-------------------|------------------------|-----------------|
| FR                | 2                      | 50              |
| Anti-CCP          | 1                      | 25              |
| FR(+)/Anti-CCP(+) | 1                      | 25              |
| FR(+)/Anti-CCP(-) | 1                      | 25              |

**g. Auto-anticorps et sclérodémie systémique :**

Parmi les 4 cas de sclérodémie systémique, l'aspect mixte des ANA était présent chez 2 patients, avec 1 cas d'aspect: homogène-nucléolaire et 1 cas d'aspect moucheté-nucléolaire, suivi de l'aspect moucheté (1 cas) et de l'aspect nucléolaire isolé (1 cas). (Figure-12).

Les 2 cas d'aspect mixte correspondaient à des Ac anti-scl70, alors qu'aucune autre spécificité auto-anticorps n'a été identifiée chez les deux autres patients.



**Figure-12 : Aspects à l'IFI des ANA au cours de la sclérodémie systémique**

### 2-2 Auto-anticorps et circonstances non auto-immunes

Dans notre série, la positivité des ANA a été retrouvée dans des pathologies non auto-immunes : maladies inflammatoires (10 cas), infectieuses (3 cas), tumorales (3 cas), thromboemboliques (2 cas), et circonstances cliniques de cause inconnue (6 cas)(Tableau-VII).

**Tableau VII : Pathologies non auto-immunes associées à des anticorps anti-nucléaires**

| Type de pathologie                      | Nombre de cas | %   |
|---|---------------|-----|
| Maladies Inflammatoires                 | 5             | 4,5 |
| - Maladie de Behçet                     | 1             |     |
| - Sarcoidose                            | 3             |     |
| -polyarthralgies secondaire à des MICI  | 1             |     |
| Maladies infectieuses                   | 2             | 1,8 |
| -Tuberculose                            | 1             |     |
| -Rhumatisme post-strepto                | 1             |     |
| Maladies thrombotiques                  | 2             | 1,8 |
| -TVP                                    | 1             |     |
| -Thrombophlébit                         | 1             |     |
| Néoplasiques                            | 2             | 1,8 |
| - Myélome multiple                      | 1             |     |
| -Polyarthrite chronique paranéoplasique | 1             |     |
| Total                                   | 11            | 9,9 |



*DISCUSSION*

## I. Généralités

### 1. Rhumatisme inflammatoire chronique

La difficile définition du RIC, clinique ou biologique, atteste la difficulté de son diagnostic. Du grec rheumatismos, synonyme de fluxion, un rhumatisme est défini comme une fluxion douloureuse des articulations, des muscles et des viscères. En rajoutant le mot « inflammatoire », le rhumatisme peut avoir une meilleure précision clinique sur le type de la douleur. Cependant, « inflammatoire » a surtout une valeur physiopathologique car les RIC sont secondaires à un processus auto-immun (production d'auto-anticorps) et/ou auto-inflammatoire (10). Si le premier concerne l'anomalie de l'immunité adaptative, l'auto-inflammation est due à une anomalie de l'immunité innée dont la plus connue est l'activation anormale de la caspase-1 par l'inflammasome sur lequel de nombreuses mutations génétiques sont identifiées. En effet, les microcristaux d'urate monosodique sont détectés spécifiquement par l'inflammasome NALP3, lui-même siège de nombreuses mutations génétiques, qui induisent une forte production d'IL-1 $\beta$ , l'événement initiateur de la réaction inflammatoire dans la goutte [10]. D'autres explications physiopathologiques du RIC sont possibles, le point commun étant la présence d'une désorganisation ou déséquilibre du système immunitaire, comme l'illustre la **figure-13**.

Les maladies dysimmunitaires dont la plupart a des expressions rhumatologiques, pouvant ainsi entrer dans le cadre des « rhumatismes inflammatoires chroniques » sont rapportées dans la **Figure-14**. En effet, la discussion sur la définition de « chronique » a moins d'intérêt malgré l'hétérogénéité clinique. Le terme arthralgie « chronique » est défini en général comme une douleur articulaire évoluant depuis plus de 3 mois, en deca de laquelle une arthralgie est dite « récente » [10]. Cependant dans les nouveaux critères diagnostiques de la PR, une douleur articulaire de plus de 6 semaines suffit et constitue un des arguments cliniques forts au diagnostic (Critères de l'ACR 1987, Nouveaux critères ACR/EULAR 2010) [11,12]. Dans

l'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI), la durée d'évolution des arthrites définissant la maladie a évolué avec l'appellation de la maladie elle-même : Arthrite Chronique Juvénile définie par une arthrite de l'enfant de moins de 16 ans durant depuis au moins 3 mois, devenue actuellement AJI avec des signes articulaires persistant depuis au moins 6 semaines [13,14]. Pour les spondylarthrites, la durée de la lombalgie inflammatoire, maître symptôme de la maladie, doit être au moins de 3 mois [15].

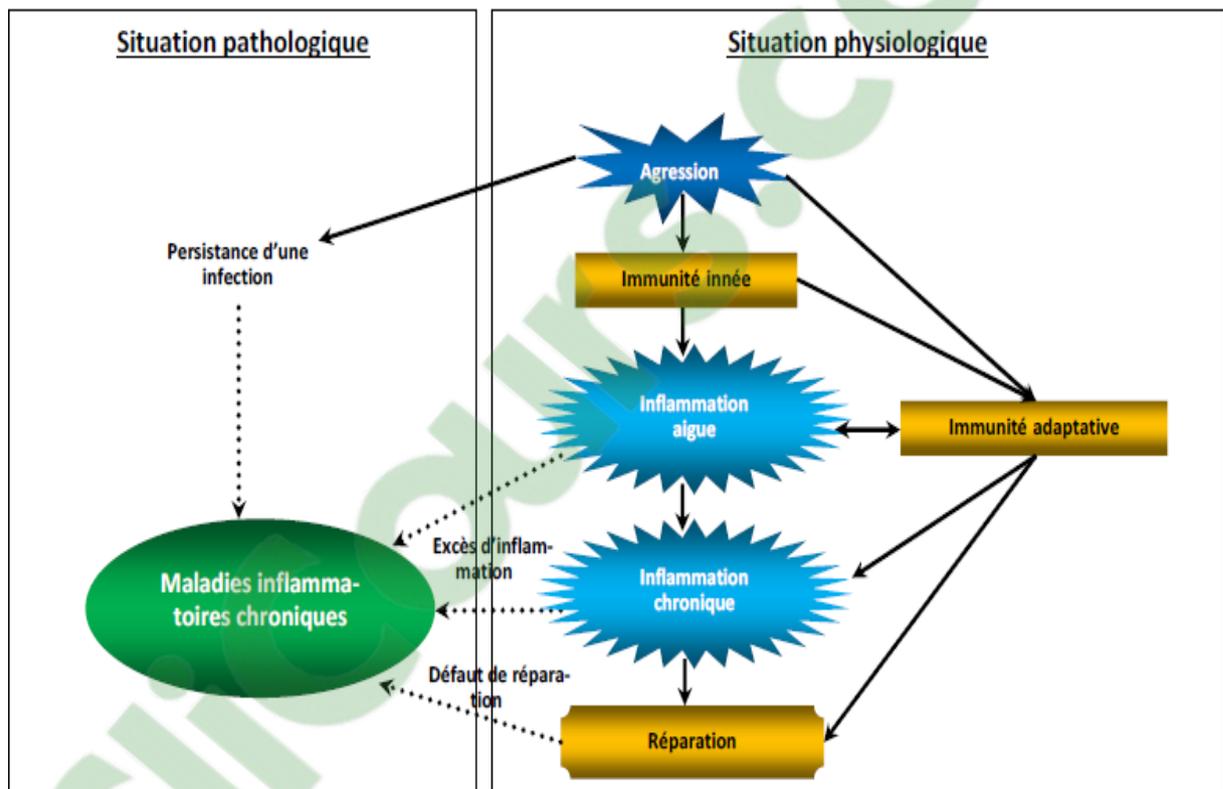
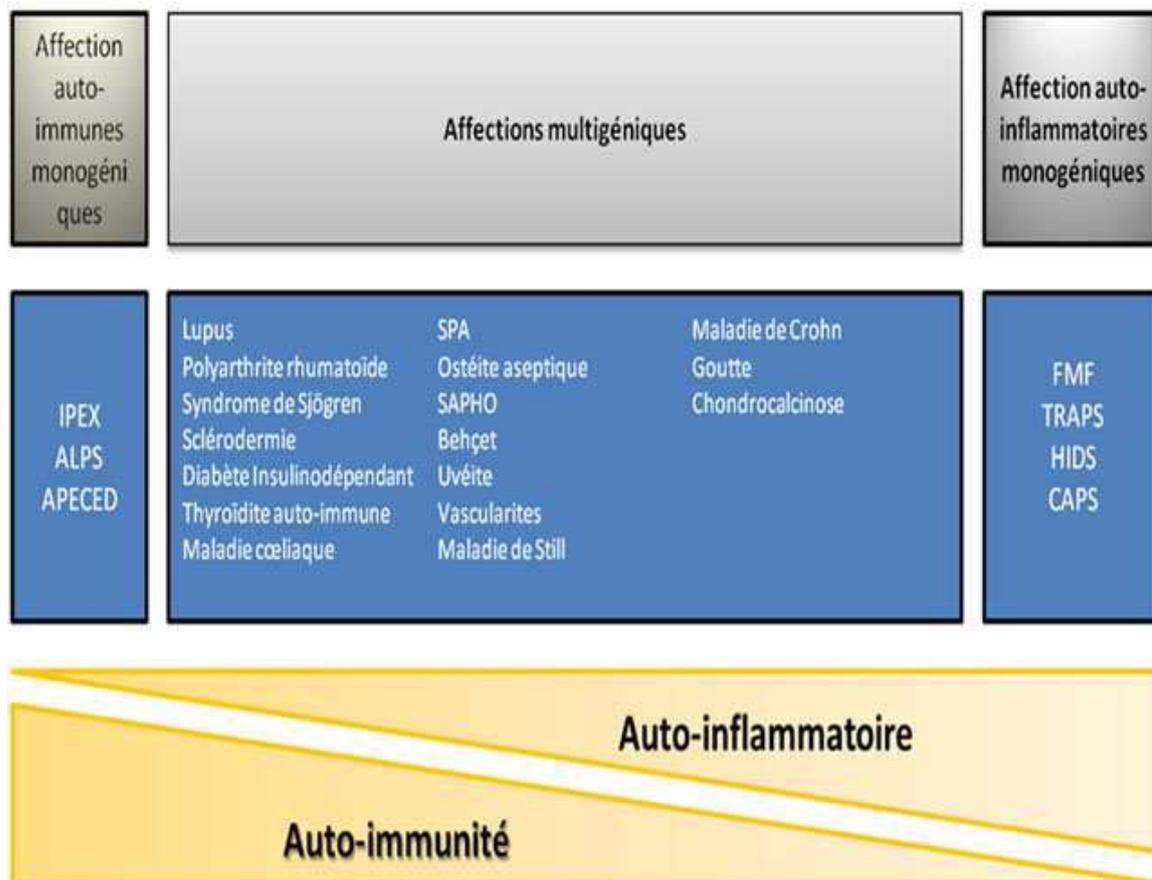


Figure-13 : Déséquilibre immunitaire expliquant la survenue des maladies inflammatoires chroniques



**Figure 14 :** Classification des rhumatismes inflammatoires chroniques.

## 2. Éléments d'orientation diagnostique

Chaque RIC a des signes articulaires et extra-articulaires et des éléments paracliniques qui lui sont plus ou moins spécifiques. Dans ce chapitre, nous ne détaillerons que les signes articulaires évocateurs d'une étiologie précise de RIC.

### ➤ Siège des douleurs articulaires :

Une arthrite touchant les poignets et/ou les métacarpo-phalangiennes (MCP) et les inter-phalangiennes proximales (IPP) des mains, une douleur à la pression des métatarso-phalangiennes (MTP) et/ou une atteinte symétrique d'au moins 3 articulations périphériques sont des signes communs retrouvés dans les différents critères diagnostiques de la polyarthrite

rhumatoïde [11,12]. Il doit y avoir une atteinte des petites articulations des mains, sans lesquelles l'atteinte limitée aux grosses articulations telles les genoux, les coudes ne satisfait pas aux critères diagnostiques.

Une oligo-arthrite asymétrique des grosses articulations des membres inférieurs, particulièrement la coxo fémorale, est évocatrice d'une spondylarthropathie (SP). De plus, la présence ou l'association à une fessalgie (à bascule), à une rachialgie inflammatoire et à une enthésopathie (talalgie surtout) chez un homme de moins de 45 ans sont des éléments forts en faveur du diagnostic [15].

Une douleur des ceintures scapulaires avec enraidissement des épaules, et une douleur crurale avec enraidissement de la hanche sont évocatrices de la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), atteignant uniquement les patients de plus de 60 ans.

La goutte peut devenir chronique et polyarticulaire, en général après les crises typiques antérieures qui permettent le diagnostic clinique rétrospectif. Habituellement, l'arthrite goutteuse se manifeste par une mono- ou oligoarthrite aiguë, d'emblée intense, au niveau des articulations périphériques. Habituellement, la hanche n'est pas atteinte et la présence d'une coxite aiguë doit faire réviser le diagnostic. L'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil est touchée dans plus de 75% des cas.

A coté de ces syndromes douloureux localisés ayant un rythme inflammatoire bien défini, il n'est pas rare d'avoir en consultation des patientes se plaignant de douleurs (articulaires) diffuses, sans horaire particulière, tantôt fixes, tantôt migratrices, avec des examens cliniques et paracliniques normaux. Un état névrotique est souvent retrouvé et les symptômes peuvent entrer dans le cadre du syndrome polyalgique idiopathique aigu ou fibromyalgie pour laquelle l'ACR a sorti des critères de diagnostic en 1990 [16].

➤ **Type de douleur articulaire :**

Il est important de faire la différence entre arthrite et arthralgie d'allure inflammatoire. Dans les différents critères diagnostiques de la PR, la présence de gonflement(s) articulaire(s) (au moins une articulation) est le point commun [17].

La déformation des doigts « en fuseaux » est une particularité de la PR, contre la déformation « en saucisse » retrouvée dans les spondylarthropathies (SP) périphériques où on retrouve également les mêmes définitions de l'arthrite. Le point commun aux deux maladies est la présence d'une raideur matinale, typiquement au niveau des (petites) articulations périphériques pour la PR, au niveau rachidien et sacro-iliaque pour une SP [18]. Chez l'enfant, une oligo/polyarthrite migratrice, fugace et mobile doit faire penser en premier lieu à un Rhumatisme articulaire aigu, en particulier dans les pays à faible revenu. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) constitue un diagnostic différentiel important du RAA. La présence d'une fièvre durant plus de 2 semaines précédant ou accompagnant l'arthrite, la présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-nucléaire sont autant d'éléments permettant de classer l'AJI [14].

Nous pouvons également être confrontés à des douleurs articulaires et péri-articulaires, sans signes objectifs, sans horaires particuliers, sans distribution particulière. Très souvent, il s'agit d'une jeune femme qui a « mal partout depuis longtemps », et chez qui l'interrogatoire révèle des situations conflictuelles familiales ou professionnelles. Ces patients répondent souvent au critère de diagnostic de fibromyalgie de l'ACR [16].

➤ **Signes extra-articulaires :**

Les signes extra-articulaires sont d'une extrême importance dans l'orientation diagnostique devant une arthralgie chronique. La liste ne pourrait être exhaustive, nous nous limiterons à citer les principaux signes ayant une grande valeur diagnostique :

- ❖ Des signes cutané-muqueux:
  - Les nodules rhumatoïdes para-articulaires dans la PR, à différencier du tophus dans la goutte;
  - Un érythème malaire et une photosensibilité évocateurs d'un lupus;
  - Des lésions purpuriques ou nécrotiques d'une vascularite ou d'une connectivite;
  - Une sécheresse oculaire et/ou buccale d'un syndrome de Gougerot- Sjögren ;
  - Les aphtoses buccales et génitales récidivantes de la maladie de Behçet;
  - Un psoriasis orientant vers le rhumatisme psoriasique;

- Un exanthème (fébrile) accompagnant une polyarthralgie d'origine virale. L'association à un ictère et un prurit oriente vers un virus de l'hépatite;
- Le syndrome de Raynaud qui doit faire penser en premier lieu à une connectivite...
- ❖ Une diarrhée chronique: glairo-sanguinolente avec douleur abdominale diffuse fait penser à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin;
- ❖ Une urétrite et/ou une conjonctivite accompagnant une oligoarthrite des membres inférieurs sont évocatrices d'une arthrite réactionnelle...

### **3. Principaux diagnostics différentiels des RIC**

#### **3-1 Arthrose :**

Comme toute pathologie dégénérative, la douleur dans l'arthrose est typiquement de type mécanique. Cependant, une poussée d'arthrose peut donner une douleur d'horaire inflammatoire, voire permanente. L'historique de la douleur avec les facteurs déclenchant éventuels des poussées, l'âge, l'absence de syndrome inflammatoire biologique, le liquide articulaire de type « mécanique » (moins de 2000 éléments/ ml) et les données de la radiographie sont autant d'éléments orientant l'arthrose (4).

#### **3-2 Arthrites bactériennes :**

Les arthrites infectieuses et post-infectieuses sont capitales à éliminer avant d'envisager un RIC. Si les arthrites septique à pyogène sont de diagnostic assez facile devant un tableau aigu de mono ou oligo-arthrite fébrile avec liquide articulaire purulent, trois infections articulaires sont particulièrement à rechercher devant une mono- ou polyarthrite chronique :

- L'arthrite tuberculeuse : elle est presque toujours mono-articulaire et atteint surtout les grosses articulations (genou et hanche). L'arthrite est habituellement modérée mais persistante, pouvant mettre à confusion avec une atteinte mono-articulaire d'un RIC : douleur peu intense, gonflement articulaire et épaissement synovial importants sans signes d'arthrite évidente,

augmentation de la VS. Les arthrites tuberculeuses que nous rencontrons dans notre service sont souvent oligo-articulaires, de diagnostic toujours difficile devant l'accès limité aux examens bactériologiques de référence (culture, coloration de Ziehl sur biopsie de tissu synovial, PCR). Les éléments suivants doivent faire suspecter une arthrite tuberculeuse devant une mono- ou oligo-arthrite chronique : primo-infection tuberculeuse récente, présence d'un autre foyer tuberculeux en activité, adénopathies satellites à l'articulation atteinte, liquide articulaire riche en lymphocytes, et la présence de destruction osseuse sous-chondrale mal limitées ou lacunaires à la radiographie ;

– L'arthrite syphilitique : elle peut survenir à tous les stades de la syphilis. La syphilis secondaire s'accompagne parfois de polyarthrite subaigüe fébrile, ou d'arthralgies chroniques nocturnes. La recherche d'antécédent de chancre est primordiale à l'interrogatoire ;

– La lèpre : mal connue dans un pays où il y a encore une forte endémicité de la maladie, l'atteinte articulaire dans phase initiale de la lèpre se manifeste par une polyarthrite accompagnée d'érythème noueux. Dans la lèpre lépromateuse, on peut avoir une mono- ou polyarthrite chronique, asymétrique, destructrice, avec parfois présence de présence de bacille de Hansen dans la synoviale [19].

### **3-3 Arthrites post-infectieuses :**

Les arthrites post-infectieuses méritent une attention particulière, en premier lieu le Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA), un diagnostic trop souvent porté à l'excès. Si les classiques critères de Jones sont bien connus, de même que l'arthrite fugace, migratrice et mobile, il nous est important de rappeler les points suivants :

– Le RAA commence typiquement à l'enfance ou l'adolescence : l'âge moyen de la première poussée se situe à 8 ans, 92% des cas surviennent avant l'âge de 18 ans. Le RAA est exceptionnel avant 4 ans et rare chez l'adulte de plus de 30 ans [20];

– Bien que rare, le RAA peut débiter à l'âge adulte. Dans ce cas, les signes articulaires entrent dans le cadre d'une « Arthrite post-streptococcique » où les atteintes cardiaques sont rares. Ce point est important car l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic dans le RAA, et sa présence implique l'instauration d'une antibioprophylaxie au long cours, voire à vie [21]. Le tableau suivant compare l'aspect clinique entre un RAA et le rhumatisme post-streptococcique (Tableau-VIII) [22].

**Tableau VIII : Comparaison entre RAA et rhumatisme post- streptococcique [22].**

|                                  | RAA          | Rhumatisme post-streptococcique |
|----------------------------------|--------------|---------------------------------|
| Age du début                     | Enfance      | Adulte                          |
| Antécédent d'angine              | 20%          | 70%                             |
| Délai angine/signes articulaires | 3-4 semaines | 1-2 semaines                    |
| Arthrite migratrice              | Fréquente    | Rare                            |
| Atteinte axiale                  | Non          | Parfois                         |
| Néphropathie, vascularite        | Non          | Parfois                         |
| Cardite                          | 30-60%       | Exceptionnelle                  |
| Sensibilité à l'aspirine         | Oui          | Non                             |
| Durée d'évolution                | < 3 mois     | 3-6 mois                        |

#### 3-4 Arthrites virales :

Les arthrites virales constituent un diagnostic différentiel fréquent et souvent difficile d'un RIC, notamment de la polyarthrite rhumatoïde. Si bon nombre d'infections virales s'accompagnent classiquement d'une polyarthralgie et d'une myalgie, une véritable polyarthrite périphérique peut s'observer, la positivité du facteur rhumatoïde induit par l'infection peut errer le diagnostic [23]. Les signes articulaires sont rarement au premier plan et rarement isolés dans les infections virales. L'étude de Zerrak portant sur 322 patients présentant une polyarthralgie inflammatoire ou une mono/oligo/polyarthrite débutante montrait que la sérologie systématique de l'HVC était positive dans 2,7% des cas, 0,4% des cas pour le parvovirus B19, et aucun patient n'était positif à l'HVB [24].

Voici quelques détails sémiologiques des arthrites/arthralgies suivant le virus responsable :

- **Virus de l'hépatite B** : la polyarthrite précède l'ictère, elle atteint préférentiellement les petites articulations des mains, similaire à une PR. La coexistence d'urticaires, de céphalée, d'asthénie intense, d'anorexie, de nausées et l'élévation des transaminases sont des éléments en faveur de l'infection à HVB. La sérologie virale (antigène anti- HBs) est positive [13];

- **Virus de l'hépatite C** : l'arthralgie est la première manifestation extra-hépatique de l'infection par le virus de l'hépatite C, soit 23% dans une série de 1614 infectés par le VHC [25]. Elle s'accompagne souvent d'une myalgie. Les arthrites vraies, en dehors de celles rattachées aux vascularites cryoglobulinémiques, sont plus rares. Le tableau est d'autant plus trompeur quand le facteur rhumatoïde est positif, une activité rhumatoïde étant liée à la cryoglobulinémie du VHC [26]. Le dosage des anticorps anti-peptide citrulliné permet de faire la distinction car ils sont présents chez 75 à 85% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde contre moins de 5% chez des patients infectés par le VHC [27];

- **Infection par le VIH** : tous les stades de l'infection par le VIH sont très riches en manifestations articulaires. A la primo-infection, il peut s'agir d'une arthro-myalgie simulant un syndrome grippal (60% des primo-infections symptomatiques). Durant la phase de latence peut survenir différentes manifestations similaires à celles des maladies auto-immunes (connectivites et vascularites), en rapport à la réaction immunitaire de l'organisme (5% des cas), ou au rôle direct du VIH sur l'articulation. Le syndrome de Fiessinger-Leroy- Reiter ou des signes de spondylarthropathies (SP) sont fréquentes à ce stade. Au stade de déficit immunitaire peut survenir des infections ostéo-articulaires aiguës et chroniques.

- **Infection par le parvovirus B19** : plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire, cette infection se manifeste par un mégalérythème du visage, accompagnée d'une douleur articulaire dans 10% des cas. L'atteinte articulaire est plus fréquente chez l'adulte (50%), sous forme de polyarthrite symétrique et périphérique. On peut avoir une séroconversion de l'IgM anti parvovirus B19, ce qui n'est cependant pas utilisé en pratique courante (25).

▪ **Infections par les arbovirus** : les arbovirus comprennent deux familles dont les togaviridæ (du genre alpha virus responsable du chikungunya, O’Nyong–Nyong, Ross River,...) et les flaviviridæ (responsable de la dengue). Ce sont des virus à ARN. Le chikungunya et la dengue se manifestent essentiellement par des douleurs polyarticulaires particulièrement invalidantes. Le cycle de transmission de la maladie nécessite la présence des arthropodes vecteurs (moustiques du genre *Aedes*, omniprésent dans les côtes) et les hôtes (oiseaux, marsupiaux, mammifères dont l’homme). La notion d’épidémie est ici importante car elle survient durant les périodes humides correspondant à la forte multiplication des moustiques. Un rash cutané, fièvre, asthénie profonde, et surtout une arthrite intense des articulations périphériques sont les signes communs à l’infection. L’incubation varie de 2 à 10 jours [28].

▪ **La rubéole et l’oreillon** peuvent donner chez l’adulte une polyarthrite périphérique, guérissant habituellement après 3 à 6 semaines de façon spontanée et sans séquelles.

L’association à des éruptions cutanées et l’éventuel contexte épidémique orientent le diagnostic. Les manifestations articulaires des infections virales peuvent être déclenchées directement par le rôle arthritogène du virus (EBV, HTLV-1, virus de la rubéole,...), ou secondaires aux troubles immunitaires qu’il induit. L’association de ce type de virus à des stigmates immunologiques dont des auto-anticorps a été décrite par la littérature [29].

### **3-5 Syndromes paranéoplasiques articulaires :**

La polyarthrite paranéoplasique peut simuler une PR dans la répartition des arthrites, mais le début « explosif », l’absence de nodules rhumatoïdes, le FR négatif, et la rareté des érosions articulaires en font la différence (30). Les cancers pulmonaires, digestifs et prostatiques sont les plus fréquemment accompagnés d’arthrite paranéoplasique. Morel J, et al. Proposent des critères d’aide au diagnostic des polyarthrites paranéoplasiques [31]:

- Age de plus de 50 ans
- Délai moyen entre l’arthrite et le diagnostic de cancer inférieur à 6 mois
- Polyarthrite (symétrique ou asymétrique)

- Altération de l'état général
- Absence de nodule rhumatoïde
- Absence de facteur rhumatoïde
- Elévation du taux de CRP
- Absence d'érosion sur la radiographie standard
- Régression de l'arthrite après traitement anti-tumoral.

### **3-6 Pathologies osseuses :**

Les douleurs osseuses para-articulaires posent rarement de problème de diagnostic différentiel par rapport aux arthralgies chroniques car souvent, les douleurs sont bien focalisées et l'horaire est plutôt mécanique (douleurs osseuses de l'ostéomalacie, ostéonécrose aseptique, ostéochondrite disséquante, fractures de fatigue) ou mixte (maladie de Paget, algodystrophie, tumeurs primitives ou secondaires) (31).

### **3-7 Arthropathies liées aux hémopathies :**

L'hémophilie peut être à l'origine d'une hémarthrose spontanée ou post-traumatique, plus fréquente chez l'enfant. L'hémarthrose peut prendre un tableau d'arthrite aiguë avec fièvre, cédant après quelques jours d'immobilisation articulaire. En cas d'hémarthrose récidivante, la douleur peut devenir chronique, déformante et destructrice : érosion osseuse, ostéosclérose et cavité kystique sous-chondrale (19).

### **3-8 Arthropathies métaboliques et endocriniennes**

L'hyperparathyroïdie primitive peut être responsable de poussées d'arthrite aiguë pseudo-goutteuse sur une chondrocalcinose articulaire, ou de douleurs osseuses chroniques par affaissement du tissu osseux sous-chondral, simulant une arthralgie d'allure mixte. L'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique peut également s'accompagner de poussées récidivantes d'arthrites aiguës à hydroxyapatites.

## II. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients était de 41,37. Elle est variable selon les séries (Tableau-IX)

**Tableau IX : Moyenne d'âge des patients selon les différentes séries**

| séries                     | Moyenne Age |
|----------------------------|-------------|
| S.Feki,Sfax(Tunisie) [32]  | 44,5        |
| Cervera [33], Europe       | 31          |
| Chang [34], Chine          | 30          |
| Nossent JC. , Curaçao [35] | 34,6        |
| Notre série, Maroc         | 41,4        |

La majorité de nos patients, soit 89,3 % était de sexe féminin (sex ratio F/M=8,3). Ceci rejoint différentes séries internationales dans lesquelles, cette prédominance féminine est constante avec un sex-ratio (F/M) variant de 5 à 12 [32, 33,34, 35,36].

## III. Auto-anticorps et maladies auto-immunes associées

Selon les données de la littérature, les ANA peuvent être positifs dans les maladies auto-immunes non spécifiques ou spécifiques d'organes, mais aussi au cours de beaucoup de circonstances non auto-immunes. Ces ANA peuvent être retrouvés en absence même de maladies.

Dans notre étude, le lupus était présent chez 21,4% des patients, la PR chez 25,8% de patients, le SGS chez 10,7% de patients, la sclérodermie chez 3,5% de patients, la poly-dermatomyosite chez 4,4% de patients, et l'AJI chez 3,5% de patients.

Le titre des ANA a une importance considérable, des titres élevés d'ANA sont généralement bien corrélés à la présence de MAI, et sont dans la majorité des cas, associés à des auto-anticorps spécifiques de maladies ou de formes cliniques [37,38].

Nos résultats montrent que la prévalence des AAN positifs pour un seuil de 1/160 est de 21,2 % (14 sérums positifs sur les 66). Ce résultat est comparable avec ceux de la littérature, qui varient de 12 à 42 % (39). Cette variation de prévalence peut être expliquée par celle des seuils de positivité choisis (de 1/40 jusqu'à 1/160) entre les différents laboratoires et celle des modes de recrutement des patients et des populations étudiées. Nous avons choisi un seuil relativement égal à (1/160) ou plus, comme critère d'inclusion dans cette étude. Ce choix permet d'éviter la grande prévalence des AAN positifs à de faibles titres chez les sujets sains (40-41). Ainsi, nous avons volontairement biaisé notre recrutement afin d'augmenter le pourcentage des patients potentiellement malades.

Sachant que la détection des AAN fait partie des critères de classification de certaines connectivites (42-43-44-45) et que la caractérisation de la cible antigénique peut avoir une valeur diagnostique, pronostique et thérapeutique (46-47), la présence de ces AAN « sans spécificité antigénique déterminée » à des titres élevés, soulève au moins deux questions concernant leur pertinence clinique et l'intérêt de la recherche de leurs cibles antigéniques.

Notre étude permet d'offrir au moins cinq arguments en faveur de l'intérêt clinique de ces AAN même en l'absence de caractérisation de leurs cibles :

– sur le plan technique : ces anticorps détectés par IFI sont d'isotype IgG. Il est rapporté que les AAN d'isotype IgG sont les plus importants pour le diagnostic et le suivi des connectivites, les IgM étant réputés sans pertinence clinique et les IgA peu étudiés (48). Par ailleurs, les AAN détectés chez les sujets sains sont souvent présents à de faibles concentrations, polyréactifs, de faible affinité et le plus fréquemment d'isotype IgM (49) ;

– sur le plan épidémiologique : les résultats globaux ont montré une nette prédominance féminine (sex-ratio F/M=8,3), ce qui concorde avec la répartition selon le sexe des diverses connectivites (50-54). Il en est de même concernant la moyenne d'âge (41,4 ans) qui coïncide

avec celle (> 40 ans) rapportée au cours de plusieurs de ces maladies : myosites (51), PR (52), sclérodermie (53) et SGS (54) ;

– sur le plan clinique : les manifestations rhumatologiques et cutanéomuqueuses étaient fréquentes (respectivement de 100 % et 41 % des cas) et souvent associées (52,7 % des patients). En outre, la nature de l'atteinte articulaire (le plus souvent multiple et de type inflammatoire) et cutanéomuqueuse (érythème, xérostomie, photosensibilité, xérophtalmie, sclérose cutanée, etc.) était en général évocatrice de certaines maladies de système (50-55) ;

– sur le plan biologique : 22,3% (n=25) de nos patients avaient au moins un autre AAC (plus que les ANA) associé et 57,1 % (n=64) en avaient deux ou même plus. Il s'agissait surtout du FR et des APL et les anticorps anti-CCP. Ces stigmates d'auto-immunité présents chez de tels patients sont contre l'éventualité d'une positivité fortuite des ANA ;

– sur le plan diagnostique : des MAI authentiques ont été retrouvées chez presque les deux tiers de nos patients, dont bon nombre de connectivites (plus que les deux tiers de ces MAI certaines). Cela prouve, a priori, qu'un tel résultat lors de la recherche des AAN ne doit en aucun cas inciter les cliniciens à écarter le diagnostic d'une connectivite, dès lors que le tableau est hautement caractéristique et que tout autre diagnostic a pu être écarté avec soin (55).

## **1. Auto-anticorps et Polyarthrite Rhumatoïde :**

La polyarthrite rhumatoïde est une affection rhumatismale chronique particulièrement fréquente avec des destructions cartilagineuses et osseuses sévères. Le diagnostic clinique de la PR peut être difficile au début de la maladie, notamment en présence d'une symptomatologie articulaire (polyarthralgies) isolée ou d'expression fruste, d'où l'intérêt du recours aux marqueurs immunologiques. La PR est caractérisée par la présence de divers auto-anticorps dont le FR et les anti-CCP (peptides cycliques citrullinés) [56,57]. En 1987, l'ACR (American College of Rheumatology) a développé des critères de classification pour la PR afin d'améliorer l'homogénéité des populations de patients inclus dans les essais cliniques [58]. Ces critères ont

progressivement gagné en popularité pour le diagnostic de la PR en pratique clinique. Cependant, ces critères avaient une valeur diagnostique limitée pour les stades précoces de la maladie [59,60], même après considération du titre des Ac anti-CCP [61]. En 2010, un groupe d'experts de l'ACR et de la Ligue Européenne contre le rhumatisme (European League Against Rheumatism) [EULAR] a rendu public un nouveau set de critères de classification pour la PR avec intégration du FR et d'Ac anti-CCP [62] (Annexe-2). Les auteurs ont conclu que les critères de l'ACR/EULAR se révèlent substantiellement plus performants que les critères de l'ACR 1987 pour prédire un diagnostic de PR après 10 ans.

Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiverait secondairement. Cependant, plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif du FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic (63). La détection des anticorps anti-CCP se base sur le test ELISA de 2<sup>ème</sup> (CCP2) ou de 3<sup>ème</sup> génération (CCP3) [64]. La CCP2 et le tiers des dosages de CCP3 contiennent plusieurs épitopes citrullinés dont le but est d'augmenter la sensibilité. Il semble que des essais de CCP3 peuvent avoir une plus grande sensibilité que les tests CCP2 au début de la PR [65-66]. Les anticorps anti-CCP ont une sensibilité de l'ordre de 60 à 70 %, bien meilleure que les tests d'immunofluorescence. L'association des anticorps anti-CCP et du FR pourrait augmenter la VPP comparativement à un seul test. Les anticorps anti-CCP ont également une valeur pronostique (67-68).

D'après l'analyse des 3 plus grandes séries de rhumatismes inflammatoires débutants suivis prospectivement, le FR était présent entre 40% à 70% des cas et les anti-CCP étaient positifs entre 40% à 60% des cas de PR, et l'association des deux marqueurs variait entre 34 à 50% selon les séries (Tableau-X). Ces données sont concordantes avec nos résultats où le FR était présent dans 41,3% des cas et les anti-CCP chez 55,1% des cas, ils étaient associés chez 20,6% des patients (n=6). Les auteurs ont conclu que la combinaison des deux marqueurs permet de porter un diagnostic de PR avec une spécificité de 96 à 99%.

**Tableau X : Fréquence du FR et des Ac anti-CCP au cours de la PR.**

|                       | FR    | Anti-CCP | FR+CCP | SSa  |
|-----------------------|-------|----------|--------|------|
| Goldbach-Mansky [123] | 66%   | 41%      | -      | 22%  |
| Saraux [124]          | 45%   | -        | -      | -    |
| Jansen [125]          | 46,5% | 42,6%    | 33,3%  | -    |
| Notre étude           | 41,3% | 55,1 %   | 20,6   | 3,4% |

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas (70). Dans ce travail, 31 % de nos patients atteints de PR avaient des ANA à un titre de 1/160. La présence d'AAN au cours de la PR pourrait constituer un facteur de meilleur pronostic. Meyer a montré que la présence d'AAN pourrait constituer un facteur protecteur vis-à-vis des érosions articulaires(71).

Au cours de la PR, les anticorps anti-SSa et anti-SSb sont rares. Néanmoins, les anti-SSa peuvent être retrouvés dans 4 à 21% des PR [69, 72,73], ils pourraient dès lors être attribués à un SGS secondaire, ce qui est le cas de notre étude, où les 3,4% des cas associés à des Ac anti-SSa correspondent à un SGS secondaire. Les ANCA sont d'autre part assez couramment retrouvés au cours de la PR : 20 à 40 % des cas environ (74). Cette prévalence augmente encore lorsque la PR est compliquée de vascularite (50 à 75 % de positivité) et lorsque la PR s'associe à un syndrome de Felty (90 à 100 % de positivité). Récemment Mustila et al<sup>31</sup>. ont évalué la valeur prédictive des ANCA chez 80 patients atteints de PR débutante évoluant depuis moins de 12 mois en y associant les marqueurs biologiques habituels de PR (facteur rhumatoïde et anticorps antikératine). Il s'agit d'une étude longitudinale menée sur 84 mois. Des p-ANCA ont été trouvés chez 50 % des patients à l'entrée de l'étude. Dans le groupe avec p-ANCA, le FR était plus fréquemment retrouvé (78 contre 54 % en l'absence de p-ANCA) ainsi que les anticorps antikératine (35 contre 20 % en l'absence de p-ANCA). La présence de p-ANCA apparaissait après un suivi de sept ans comme un facteur prédictif de progression plus rapide des destructions articulaires comparativement au groupe sans p-ANCA. L'analyse de la littérature

semble montrer que les p-ANCA de la PR sont plus liés à l'activation polyclonale B (reflet de l'inflammation donc de l'activité) que de réels marqueurs pronostiques de PR (75).

## **2. Auto-anticorps et lupus érythémateux systémique :**

Le lupus est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, et l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR. Il s'agit d'un tableau de polyarthralgies ou plus souvent d'oligo ou de polyarthrite. Les signes articulaires sont pratiquement constants et fréquemment révélateurs, il convient de rechercher les autres signes de la maladie lupique. Le lupus est associé à la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct [76, 77,78]. Le déterminisme de cette maladie fait intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux [79].

La détection des AAN par immunofluorescence (IF) sur lignées HEp2 constitue le mode de recherche le plus couramment employé (80), les cellules HEp2 constituant sans doute le substrat le plus sensible pour la détection des AAN (81). Cette technique testée sur une série de patients atteints ou non de lupus érythémateux (LES) a le meilleur rapport sensibilité/spécificité, 88 et 64 % respectivement, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 13 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 100%. Dans une étude récente concernant 256 cas de lupus, testés pour les ANA en IFI, 29 % d'entre eux avaient un aspect homogène, 23% avaient un aspect moucheté et 48 % avaient un aspect mixte [82].

Dans notre étude, 41,7% des patients lupiques avaient des AAN d'aspect mixte (homogène-moucheté) à l'IFI, 29,2% avaient un aspect homogène, 20,8 % avec un aspect mixte et 8,3% avaient un aspect nucléolaire. La présence des ANA est quasi-constante dans le LES avec un titre généralement élevé [82]. Dans notre étude, un titre significatif des ANA ( $\geq 1/320$ ) a été retrouvé dans 91,7% (n=22) des cas.

Au cours du lupus, deux des 11 critères de classification ACR1982, mis à jour en 1997 [48], prennent en considération la positivité des ANA (en l'absence de médicament inducteur), des Ac anti-DNAn, anti-Sm, et anti-phospholipides (IgG ou IgM anti-cardiolipine, ou anticoagulant lupique) (**Annexe-3**). Les autres anticorps sont également possiblement présents selon les patients mais ne faisant pas partie des critères diagnostiques.

Tableau XI : Profil en auto- anticorps du LES selon les différents séries

| Auto-Ac<br>Séries                 | Anti-DNAn<br>% | Anti-Sm<br>% | Anti-SSa<br>% | Anti-SSb<br>% | Anti-RNP<br>% |
|-----------------------------------|----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Cervera<br>Europe [33]<br>n= 1000 | 78             | 10           | 25            | 19            | 13            |
| Chang<br>Chine [34]<br>n= 61      | 57             | 19           | 39            | 4             | 14            |
| Nossent<br>Curaçao[35]<br>n= 94   | 98             | 4            | -             | -             | -             |
| Vila<br>porto Rico [83]<br>n= 134 | 55             | 16           | 30            | 14            | 19            |
| Molina<br>Colombie [36]<br>n= 300 | 63             | 19           | 30            | 18            | -             |
| Notre série<br>n= 24              | 79,1           | -            | 8,3           | 4,1           | -             |

Les anticorps anti-DNA natifs sont en général considérés comme plus spécifiques de LES. Tout dépend néanmoins de la méthode de détection utilisée. Selon une étude récente, Youinou, apportent les résultats suivants :

Si le test de Farr, test de référence pour la détection des Ac anti-DNAn, est positif, en moyenne chez 75 % des malades lupiques, il l'est aussi chez environ 7 % des patients atteints de PR. L'écueil essentiel dans l'interprétation de ce test est la définition du seuil qui doit être considéré comme pathologique ; celui-ci peut d'ailleurs varier d'un laboratoire à l'autre (84). En considérant un test de Farr comme pathologique pour un seuil >12%, Avina-Zubieta et al. (85) ont montré qu'au cours du LES, la sensibilité des anti-DNA par test de Farr était de 55 %, leur spécificité de 97 %, leur VPP de 97% et leur VPN de 54 %. D'autre part, de très nombreuses discordances sont observées avec les tests Elisa (85-86). La sensibilité varie ainsi dans le travail de Salingue-Canonne S. de 15 à 100 %, la spécificité de 15 à 92 %, la VPP de 71 à 80 % et la

VPN de 35 à 100 % (86). En effet, Il n'y a pas de kit idéal, celui ayant une excellente sensibilité peut avoir une très mauvaise spécificité, donc les performances du test Elisa dépend des kits utilisés (86). Le test de Farr constitue donc l'examen de référence donnant le meilleur rapport sensibilité/spécificité, mais pour un coût supérieur au test Elisa et surtout avec beaucoup de contraintes inhérentes à toute technique radio-immunologique notamment le risque sécuritaire.

La fréquence des Ac anti-DNA, dont la spécificité pour LES est mieux définie, varie selon les séries de 55 à 98% (Tableau-XI). Des taux élevés d'Ac anti-DNA sont pratiquement spécifiques du LES [87]. Dans notre série, les Ac anti-DNA étaient présents chez 79,1% (n=19) des malades, et 29,2% d'entre eux (n=7) présentent une atteinte rénale. La corrélation entre la présence de ces Ac et l'atteinte rénale est en effet établie et rapportée dans par de nombreuses études [88, 89,90].

Certains auto-anticorps ne reconnaissent l'ADN que s'il est associé aux histones, ce sont les anticorps anti-nucléosome. La valeur diagnostique des anticorps anti-nucléosome semble plus que pertinente. Les IgG anti-nucléosomes sont retrouvés dans 56 à 85 % des cas de LES, voire même 100 % des formes actives alors que les anti-ADN ne sont retrouvés que dans moins de 5 % des lupus en rémission (91-92). Dans notre série, 8,3% des malades avaient des anticorps anti-nucléosomes positifs.

La multiplicité des techniques de recherche des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) explique la grande diversité des résultats décrits dans la littérature. Si la technique d'Ouchterlony a longtemps été une technique de référence, les anticorps anti-ENA peuvent aussi être recherchés par technique Elisa ou par d'autres techniques plus complexes comme le Dot-Blot ou le Western-Blot. Il existe cependant des discordances en fonction des techniques utilisées (93).

La fréquence des anti-SSa varie au cours du LES de 25 à 39% selon les séries (Tableau-XI), les plus fortes prévalences étant enregistrées dans les séries ayant utilisé des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA ou immuno-dot. Les Ac anti-SSa ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, particulièrement pour les patients positifs en ANA mais

sans anti-DNAse ou anti-Sm [94]. Il en est de même pour les anti-Sm qui varient selon la technique d'identification et également selon l'origine ethnique, Cette incidence variable est remarquablement illustrée par les observations de Meyer. [48] : une sensibilité des anti-Sm, de 30 % chez les Afro-Américains et de 3 à 7 % dans les séries européennes par technique d'immuno-précipitation devient respectivement de 52 et 19% par technique immuno-enzymatique. La sensibilité des anti-Sm est particulièrement élevée chez les sujets de race noire, de l'ordre de 50% [36]. Celle de notre série étant de 12,5%.

Les Ac anti-SSb sont retrouvés chez 4,1% de nos patients, Particulièrement fréquents au cours du SGS primitif, la fréquence des Ac anti-SSb au cours du LES est en effet variable selon les séries ; de 4 à 19% [33, 34, 36,83]. D'autre part, les Ac anti-Histones, présents dans 4.1% des cas de notre série sont en général présents dans au moins 30 % des cas de lupus tout venant, ils sont plus volontiers de nature IgM dans les lupus induits(81).

Le terme générique d'anti-phospholipides (aPL) désigne une famille très hétérogène d'auto-anticorps reconnaissant les phospholipides anioniques ou neutres et/ou des protéines qui leurs sont associées, plasmatiques ou sous-endothéliales (95). Les aPL détectés par les tests de coagulation (lupus anti-coagulant ou LA) et immunologiques, (anti-cardiolipine ou aCL)), servent de critères biologiques pour le diagnostic du syndrome des aPL bien qu'ils possèdent une spécificité médiocre. Des aPL peuvent en effet se rencontrer dans de nombreuses situations cliniques qui ne s'accompagnent en général pas d'accident thrombotique hormis le LES. L'intégration des LA et des aCL parmi les critères diagnostiques de lupus systémique n'a pas fait l'unanimité (96). Ces anticorps peuvent d'ailleurs se voir chez 2 à 5 % des sujets normaux avant l'âge de 60 ans (97) et leur fréquence tend à augmenter encore avec l'âge (98). Au cours de lupus, la prévalence des APL varie d'une étude à l'autre. En effet, au regard de l'étude européenne menée sur 1 000 lupus (99), 20,4 % des patients avaient des aCL d'isotype IgG, 10,8 % des aCL IgM et 9,4 % un LA. Ces chiffres sont un peu supérieurs dans la série de Perez-Vazquez. (100) où la prévalence des aCL tous isotypes confondus passait de 30 %

après 7,5 mois à 41 % après 3 années de suivi alors qu'ils n'étaient considérés que des taux élevés d'aCL > 5 déviations standard.

Il ne faut en pratique considérer les aCL comme cliniquement pertinents, que lorsqu'ils sont présents à un titre moyen ou élevé, à au moins 2 occasions, espacées d'au moins 12 semaines (101). Un titre peut être considéré comme moyen et significatif au delà de 20-25 UGPL (102). Dans notre étude, un titre significatif des APL a été retrouvé dans 4,1% des cas.

Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) sont recherchés en pratique courante par IF indirecte sur frottis de polynucléaires neutrophiles humains. Les ANCA réagissent avec des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Au sein des rhumatismes inflammatoires chroniques, les ANCA ne semblent cependant pas être d'une grande aide au diagnostic puisque des p-ANCA ont été décrits dans beaucoup de maladies notamment l'AJI, la SPA, le rhumatisme psoriasique voire même la PR. Des ANCA se retrouvent aussi au cours du LES ; 10,9 % des cas en IF selon l'expérience de Manolova (103). Dans notre étude, les ANCA étaient retrouvés dans 4,1 % de nos patients. Dans ce cas, les ANCA semblent être le reflet de l'activité de la maladie (104). Leur présence doit aussi faire rechercher un lupus induit notamment à la minocycline (105). D'autres médicaments peuvent être inducteurs d'ANCA comme la D-pénicillamine, la sulfalazine mais leur recherche systématique chez les malades sous de tels traitements apparaît inutile (106).

### 3. Auto-anticorps au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

Le syndrome de Gougerot- Sjögren (SGS) se caractérise par un tarissement des sécrétions exocrines du à une infiltration lympho-plasmocytaire des glandes. Lorsque le SGS est associé à une maladie auto-immune, il est dit secondaire. Lorsqu'il est isolé, il est considéré comme primitif. Le SGS primitif est fréquent, le diagnostic différentiel avec la PR est souvent difficile puisque celle-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire. Les polyarthralgies inflammatoires sont habituelles, par contre un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare [52].

Les Ac les plus caractéristiques du SGS sont les Ac anti-SSa et anti-SSb. Les deux réalisent le sixième de six critères du SGS établis par un groupe de consensus américain et européen en 2003 (**Annexe-4**) à partir des critères de classification proposées par la communauté européenne en 1993 [42]. Ce critère VI intervient uniquement pour le diagnostic du SGS primaire.

Dans notre série, les Ac anti-SSa étaient beaucoup plus fréquents que les anti-SSb aussi bien au cours du SGS primitif, 75% et 33% respectivement, que secondaire. Ces résultats rejoignent ceux de plusieurs auteurs (**Tableau-XII**) qui ont montré que les anti-SSa sont fréquents dans le SGS primaire En revanche, les anti-SSb sont assez fréquents dans le SGSp mais rarement détectés dans le SGSs [82-107]. Ainsi, la présence d'anticorps anti-SSa chez un patient avec des manifestations cliniques suggestives d'un syndrome de Sjögren primaire est fortement en faveur de ce diagnostic.

**Tableau- XII : comparaison de la fréquence des Ac anti-SSa et anti-SSb dans le SGS primitif selon les séries.**

|                         | Anti-SSa | Anti-SSb |
|-------------------------|----------|----------|
| C.Emile [82]            | 70%      | 10%      |
| K.Lassoued et al. [107] | 83,4%    | 67%      |
| V.Aubert et al. [108]   | 95%      | 90%      |
| Notre étude             | 75 %     | 33%      |

En outre, la plupart des patients avec syndrome de Sjögren chez lesquels des anticorps anti-SSb sont retrouvés ont également des anticorps anti-SSa [108]. Dans notre série, les anti-SSa sans anti-SSb étaient fréquents (50%), mais l'inverse était rare (8,3%). Il est exceptionnel de détecter un Ac anti-SSb sans Ac anti-SSa mais l'inverse est fréquent [109]. L'association de polyarthralgies ou d'une polyarthrite avec les anticorps anti-SSA/Ro et/ou SSB/La est assez fréquente, aussi bien dans le Sjögren que dans le lupus. En effet, selon une étude... 74 % des cas de syndromes de Sjögren s'associent à des Ac anti-SSA/Ro dont 34,5 % d'entre eux présentent des polyarthrites, alors qu'au cours du LES, parmi les 55 % patients anti-SSA/Ro positifs, 26,7 % ont une polyarthrite. Une autre série de O'Brien incluant 100 patients ayant un Sjögren, un LES ou une connectivité indifférenciée, 75 % d'entre eux avaient des Ac anti-SSA/Ro, avec une polyarthrite dans % de cas (110).

La spécificité du FR varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte en présence d'un tableau de polyarthrite, faible en son absence. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques notamment au cours de certaines connectivités et surtout du syndrome de Gougerot-Sjögren où le titre de FR est particulièrement élevé (souvent très supérieur à celui observé au cours de la PR), de maladies infectieuses (présence transitoire) et chez des sujets normaux, surtout après 65 ans (111). Dans notre étude, le FR était retrouvé dans 16,7 % des cas.

#### **4. Auto-anticorps et Spondylarthropathies :**

Les spondylarthropathies (SP) regroupent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires chroniques et les spondylarthropathies indifférenciées. Elles affectent les articulations synoviales du squelette axial et/ou appendiculaire, les articulations cartilagineuses et les enthèses (sites d'insertion osseuse des tendons, ligaments, capsules articulaires et fascias) (16).

Comme pour la PR, la physiopathologie des spondylarthropathies demeure incertaine : facteurs génétiques (présence de l'antigène HLA B27) et/ou environnementaux (bactériens

notamment). Toutes ces affections ont cependant en commun l'atteinte inflammatoire de l'enthèse (ou enthésite) (112).

Sur le plan clinique, Les spondylarthropathies prédominent chez l'homme jeune, entre 30 et 50 ans. Elles débutent au rachis et aux sacro-iliaques (spondylarthrite ankylosante notamment et rhumatisme psoriasique) et/ou aux extrémités (rhumatisme psoriasique). Elles peuvent se manifester cliniquement par des douleurs lombaires ou des douleurs de fesse d'horaire inflammatoire, une mono- ou une oligoarthrite chronique asymétrique (doigt ou orteil en « saucisse » en cas de rhumatisme psoriasique), des talalgies d'horaire inflammatoire, une raideur rachidienne ou articulaire matinale (113). Des manifestations extra-articulaires (cutanées, oculaires...) sont également possibles. Les spondylarthropathies évoluent plus lentement que la PR, par poussées entrecoupées de rémissions, vers l'enraidissement rachidien (spondylarthrite ankylosante) et/ou articulaire, et parfois, la destruction articulaire (rhumatisme psoriasique) (114).

Le bilan immunitaire est limité, mais la recherche d'auto-anticorps doit permettre d'éliminer certains diagnostics différentiels. La positivité des AAN au seuil de 1/40 n'a que peu de valeur prédictive puisque 100 % des patients lupiques ont des AAN à ce titre, 31 % des PR, 17 % des patients atteints de spondylarthropathie, 20 % des patients atteints d'arthrose et 38 % des patients atteints de fibromyalgie, etc (115). Les FR peuvent être aussi observés dans les SP. Ces FR sont observés dans 5 à 10 % des SPA et dans 10 à 20 % des rhumatismes psoriasiques (116). Le FR était positif chez 36,4% des patients de notre série. Dans ce contexte, ces FR n'ont pas d'intérêt diagnostique ou pronostique particulier. La recherche de HLA B27 ne se justifie que dans les formes débutantes et/ou atypiques de SP. Dans ce contexte, la découverte de HLA B27 doit toujours être interprétée avec prudence car 7 à 10 % de la population caucasöide porte au moins un allèle HLA B27 (116).

## 5. Auto-anticorps et Dermato-polymyosite :

Les polymyosites (PM) et dermatomyosites (DM) sont des maladies inflammatoires chroniques d'origine inconnue, intéressant les muscles striés et la peau. Les myosites constituaient un groupe d'affections particulièrement graves, dont les taux de survie spontanée étaient inférieurs à 40% [117]. En l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les myosites de l'adulte constituent désormais des affections de pronostic relativement favorable, avec des taux de survie à 5 ans de 70 à 90%. Une récupération complète du déficit n'est cependant observée que dans 30 à 50% des patients, avec persistance d'un déficit fonctionnel variable chez les patients restants. Le retard au diagnostic constitue l'un des facteurs de mauvais pronostic [117]. L'identification de critères diagnostiques des PM/DM, fiables sur les plans de la sensibilité et de la spécificité, est essentielle, afin de permettre un diagnostic de certitude précoce et une prise en charge thérapeutique appropriée chez ces patients [118]. Les ANA peuvent être retrouvés avec une fréquence entre 10 à 30% [119]. Les Ac anti-Jo1 (histidyl tARN synthétase) sont inclus dans les différents critères de classification des DPM, témoignant de la nature auto-immune de la maladie [120]. Ces Ac ont un intérêt diagnostique majeur en raison de leur spécificité, mais peuvent être mis en évidence chez des sujets sains ou ayant une atteinte pulmonaire isolée [121]. Certains auteurs définissent une entité dite syndrome anti-Jo1 ou syndrome des anti-synthétases devant la présence d'une PM ou plus rarement d'une DM avec arthrite, pneumopathie interstitielle et syndrome de Raynaud [120,122]. Les Ac anti-Jo1 sont présents dans 30% des myosites en général et 50% de myosites avec atteinte pulmonaire [120]. Le taux des Ac anti-Jo1, de 40% rejoint en général celui décrit par ces séries, réparti entre un cas de PM et un cas de DM, à côté d'un autre cas d'Ac anti-PM-Scl associé à un tableau de scléromyosite. Ces derniers autoanticorps produisent une fluorescence nucléolaire, leur dénomination traduit un chevauchement entre les signes de myosite et de sclérodémie, avec un risque élevé d'atteinte rénale [109]. Leur sensibilité diagnostique est de l'ordre de 50%, leur spécificité est de

l'ordre de 98% [123]. Les autres Ac anti-synthétases sont très rares mais de grande valeur en pratique clinique, car très spécifiques (Tableau-XIII).

D'autre part, plusieurs auteurs ont décrit l'association de la DPM avec certains cancers en particuliers les cancers de l'ovaire, du poumon, du sein, du pancréas, de l'estomac et le lymphome non hodgkinien, et 15% des DPM associées au cancer guérissent après guérison du cancer [124].

**Tableau XIII: Profil en auto-anticorps au cours des DPM [123]**

| Auto-anticorps   | Fréquence % | Signification clinique                 |
|------------------|-------------|--|
| Anti-Jo1         | 15-20       | Syndrome des anti-synthétases          |
| Anti-PL-7        | 5-10        |  |
| Anti-PL-12       | <5          |  |
| Anti-EJ          | 5-10        |  |
| Anti-OJ          | <5          |  |
| Anti-ks          | <5          |  |
| Anti-Zo          | <1          |  |
| Anti-YRS         | <1          |  |
| Anti-SRP         | 5-10        | Myopathie inflammatoire nécrosante     |
| Anti-Mi-2        | 5-10        | DM                                     |
| Anti-p155(/p140) | 20          | DM, particulièrement associé au cancer |
| Anti-MJ          | <5          | DM juvénile                            |
| Anti-U1RNP       | 10          | Myosite de chevauchement, MTCD         |
| Anti-KU          | 20-30       | Chevauchement PM-ScS                   |
| Anti-PM-Scl      | 8-10        | chevauchement PM-ScS                   |

## 6. Auto-anticorps et Arthrite juvénile idiopathique :

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme qui regroupe toutes les formes d'arthrites qui commencent avant l'âge de 16 ans, qui persistent plus de six semaines et qui

n'ont aucune cause connue [125]. L'AJI est la plus fréquente des maladies rhumatismales systémiques de l'enfant.

Dans notre étude, nous avons constaté une positivité en FR dans 50% des cas et en anti-CCP dans 25% des cas dans l'AJI. Conformément à nos résultats, l'étude multicentrique d'Aziza et al [126] qui ont montré que 25,9% des patients ont un FR positif et 24,1% ont des Ac anti-CCP positifs.

Le travail le plus récent de Skare et al a montré que l'AJI avec FR positif à la même prévalence que chez l'adulte ayant une PR séropositive en FR [127]. Cette constatation est concordante avec les résultats de notre étude : le facteur rhumatoïde était positif chez 50% des patients atteints d'AJI et chez 41,3% de patients atteints de PR.

Kasapçopur et al. ont conclu que la positivité en anti-CCP n'était que rarement démontrée chez les patients atteints d'AJI, sauf chez ceux qui présentaient une AJI à FR positif [128].

Van Rossum et al ont constaté que les anticorps anti-CCP pouvaient être détectés dans le sérum de patients atteints d'AJI, mais presque exclusivement chez les patients atteints de polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [129]. Cela contraste avec notre étude où les anti-CCP étaient positifs chez 25% de patients atteints d'AJI sans la présence de FR.

Les données actuelles disponibles confirment que des anticorps anti-CCP peuvent être détectés chez les patients atteints d'AJI, mais qu'ils sont moins fréquents que chez les adultes atteints de PR [126], des résultats similaires trouvés dans notre étude, puisque les anti-CCP étaient présents chez 25% des patients atteints d'AJI et chez 55,1% de patients ayant une PR.

## **7. Auto-anticorps et Sclérodémie systémique :**

La sclérodémie systémique (ScS) est caractérisée, en dehors de l'atteinte cutanée sclérosante progressive, par l'existence de lésions viscérales qui en font toute la gravité comme l'a bien montré Goetz, le 1<sup>er</sup> auteur ayant individualisé la maladie en 1945 [130]. De nombreuses

études ultérieures ont permis une meilleure classification de la maladie, en distinguant surtout les formes limitées et les formes diffuses et en insistant sur la triple association de lésions vasculaires (essentiellement micro-angiopathiques), d'un processus fibrosant évolutif et d'anomalies immunologiques complexes. La sclérodermie peut donner au début un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR [131].

Les Ac anti-Scl70 ont une fluorescence homogène, parfois nucléolaire [132]. Dans notre étude, l'aspect mixte (homogène-nucléolaire ou moucheté-nucléolaire), était prédominant (50% des cas), ce qui semble plus compatible avec la spécificité anti-Scl70 selon les données de littérature. Cependant, les aspects nucléolaires purs sont relativement fréquents au cours de la ScS, pouvant s'associer outre à la spécificité anti-Scl70, aux Ac anti-fibrillarine (U3-RNP), et anti-ARN polymérase (RNA POL). En effet, les Ac anti-Scl70 ou anti-topo-isomérase-I sont très spécifiques des formes diffuses et sévères de la maladie. Leur sensibilité toutes formes confondues, est de 20%, mais elle atteint 40% pour les formes diffuses [132].

Les valeurs de la sensibilité proviennent de la méta-analyse menée par l'équipe de Spencer-Green [133] en 1997 sur 497 articles publiés entre 1966 et 1994 : la variation de sensibilité serait due principalement aux variations géographiques des populations étudiées. A titre d'exemple, cette sensibilité variait de 26% pour la population australienne à 76% pour la population thaïlandaise [134,135]. D'autre part, la fréquence des Ac anti-Scl70 est significativement plus élevée chez des patients de moins de 50ans [136].

Comparée à des groupes de sujets atteints d'autres maladies rhumatismales, la spécificité est de 98%, elle s'élève à 99,6% par comparaison à des groupes témoins. Ils sont en effet rarement retrouvés dans le lupus et la Conectivite Mixte [137]. Ces Ac ont une valeur prédictive avec apparition sérique dans les phénomènes de Raynaud avant même que la sclérodermie ne se développe [138]. L'association avec certains cancers a été évoquée notamment avec des cancers pulmonaire, mammaire, œsophagien, utérin, ovarien, prostatique, rénal et avec certaines hémopathies malignes [139,140].

Divers aspects de la fluorescence nucléaire ont une forte valeur diagnostique pour une sclérodermie systémique : ainsi l'aspect anti-centromère est très évocateur d'une sclérodermie systémique limitée (ne remontant pas en deçà des coudes et des genoux) dont le syndrome CREST. Ainsi, les anti-centromères se voient chez 33 % des sclérodermies avec une spécificité de 99,9 % et un rapport de vraisemblance positif de 327 par rapport à des contrôles sains. Mais les performances sont également très bonnes lorsqu'elles sont comparées à d'autres connectivites et lorsqu'il s'agit de comparer le CREST et les autres sclérodermies (141). De très rares situations rhumatologiques peuvent s'accompagner d'anticorps anti-centromère, notamment le SGS et la cirrhose biliaire primitive (142).

L'aspect nucléolaire de la fluorescence est également évocateur de sclérodermie systémique puisque rapporté chez 15 à 40 % des patients atteints de sclérodermie, mais surtout très spécifiques du diagnostic de sclérodermie systémique chevauchant avec la polymyosite, entité appelée sclérodermatopolymyosite. Certaines spécificités peuvent être caractérisées par précipitation en gélose comme les anti-Pm/Scl, mais les autres ; notamment anti-RNA POL I, II et III, anti-NOR 90, anti-HMG 17 ; nécessitent des méthodes plus sophistiquées, non disponibles en routine (132).

#### **IV. Auto-anticorps et circonstances non auto-immunes :**

Les auto-anticorps sont les témoins de phénomènes d'auto-immunisation pathologique ou parfois physiologique. Dans certaines MAI, ils sont d'excellents marqueurs diagnostiques, parfois pronostiques et même des acteurs pathogènes. Cependant, la présence d'un auto-anticorps seul ne suffit pas à affirmer l'existence d'une MAI [143].

En effet, plusieurs situations cliniques non auto-immunes peuvent s'accompagner de la présence d'ANA avec une fréquence variable (tableau-XIV).

**Tableau- XIV : situations cliniques s'associant à des ANA sans cibles antigéniques [144]**

| Situations cliniques                  | % de positivité des ANA |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Infection                             | Variable                |
| Cancer                                | 15-25                   |
| ANA induits par un médicament         | 50-100                  |
| <b>Sujet apparemment sain</b>         |                         |
| Population normale                    | 5%, F>M                 |
| Apparentés de sujet avec connectivite | 5-25                    |
| Grossesse                             | 5-10                    |
| Age                                   | 20                      |
| La vaccination                        | Variable                |

Dans notre série, parmi les 66 patients ayant des ANA positifs, 11 (9,9%) d'entre eux présentaient des pathologies non auto-immunes : infectieuses (tuberculose, méningite, infection urinaire), thromboemboliques (TVP, AVC ischémique), inflammatoires (maladies de Behçet, sarcoïdose), néoplasiques (lymphome, cancer gastrique), en revanche le titre des ANA dans ces circonstances non auto-immunes était faible.

### **1. Auto-anticorps et pathologies infectieuses :**

Lors de certaines infections, les ANA sont retrouvés en dehors de toute circonstance auto-immune [144]. Les principales infections s'accompagnant d'une positivité d'ANA sont l'hépatite C et B, la varicelle, la rougeole, la tuberculose, les infections à streptocoques, etc. (Tableau-XV). Le titre des ANA dans ces circonstances est généralement faible et leur présence est transitoire. Berlin et al. ont détecté des titres élevés d'ANA chez des individus atteints de pathologies infectieuses aiguës diverses (virale, bactérienne, parasitaire) [146]. Pisetsky et al ont suggéré que les anti-DNA, marqueur pathogénique du lupus, peuvent être induits par plusieurs infections, le plus souvent par mimétisme moléculaire entre l'ADN infectieux et cellulaire [147]. Au cours d'une endocardite ou d'une parasitose chronique (leishmaniose, paludisme), des FR sont détectables dans près de 30% des cas [143].

**Tableau- XV : Agents infectieux induisant la positivité des ANA [146]**

| Types _d'infections | Agents infectieux  |
|---------------------|--|
| Virales             | EBV, VH C, VH B, VIH, Varicelle, Rougeole, Influenza, Parvovirus B19 |
| Bactériennes        | Tuberculose, Endocardites lentes, Infections à streptocoques         |
| Parasitaires        | Leishmaniose, Paludisme  |

La présence d'auto-anticorps au cours d'une infection virale, telle la rubéole et les oreillons a été mise en évidence par l'étude Jaafar-Bandjee et al. [145] (Tableau-XVI). Lesquels auto-anticorps doivent être pris en considération dans la discussion diagnostique en général. A défaut, leur présence, souvent à titre faible peut à tort les rattacher à un contexte auto-immun.

**Tableau- XVI : Auto-anticorps détectés dans des infections virales [145].**

|                     | RF | ANA | Anti-DNA | ANCA | Anti-PL | Anti-CL | Anti-M | Anti-SM | Anti-collagen | CG | Anti-CCP |
|---------------------|----|-----|----------|------|---------|---------|--------|---------|---------------|----|----------|
| Parvovirus 19       | +  | +   | +        | +    | +       | +       | +      | +       | +             |    |          |
| Alphavirus          | +  | +   |          |      |         |         |        |         |               |    |          |
| Virus de la rubéole | +  |     |          |      |         | +       |        |         |               |    |          |
| EBV                 | +  |     | +        |      | +       |         |        |         | +             |    |          |
| HVC                 | +  | +   |          |      |         |         |        |         |               |    | +        |
| HVB                 | +  | +   |          |      |         |         |        |         |               | +  |          |
| HTLV-1              | +  | +   |          |      |         |         |        |         |               | +  |          |
| HIV                 |    | +   |          |      |         |         |        |         |               | +  |          |

RF : rheumatoid factor; ANA : antinuclear antibody; ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody; PL, : phospholipids; CL : cardiolipin; M : mitochondrial; SM : smooth muscle; CG : cryoglobulins; CCP : cyclic citrullinated peptide; EBV : Epstein Barr virus; HCV : hepatitis C virus; HBV : hepatitis B virus ; HTLV-I : human T-lymphotropic virus type 1; HIV : human immunodeficiency virus.

## 2. Auto-anticorps et autres pathologies inflammatoires :

Devant une réaction inflammatoire chronique importante, différents auto-anticorps naturels peuvent être produits indépendamment de toute affection auto-immune. Par exemple, au cours des colites inflammatoires, notamment la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn où des ANA et des Ac anti-SSa/SSb ont été décrits chez les patients atteints de ces deux affections [148,149]. Des ANA positifs peuvent apparaître également sans spécificité antigénique au cours des polyradiculonévrites inflammatoires. D'autre part, Agache a constaté que la présence d'AAN chez l'asthmatique est un facteur de risque de complications, voire de décès [150].

## V. Démarche diagnostique et recommandations :

Au regard de la diversité des pathologies auto-immunes et non auto-immunes souvent révélées par des polyarthralgies ou polyarthrites, nous proposons un arbre décisionnel de recherche de quelques auto-anticorps permettant de s'orienter devant un rhumatisme inflammatoire.

Devant toute polyarthrite d'allure inflammatoire, la recherche initiale des Ac anti-CCP et du FR est d'une grande importance, lesquels et selon le tableau clinique, permettent d'évoquer plusieurs pathologies dont la PR et les autres connectivites. La présence d'ANA et/ou de spécificités auto-anticorps de grande valeur diagnostique aidera certainement le clinicien à asseoir confortablement le diagnostic clinique (**Figure-15**). La présence de signes de vascularites justifiera le recours à la recherche d'anticorps de type ANCA dont l'apport diagnostique et étiologique est sans équivoque [108].

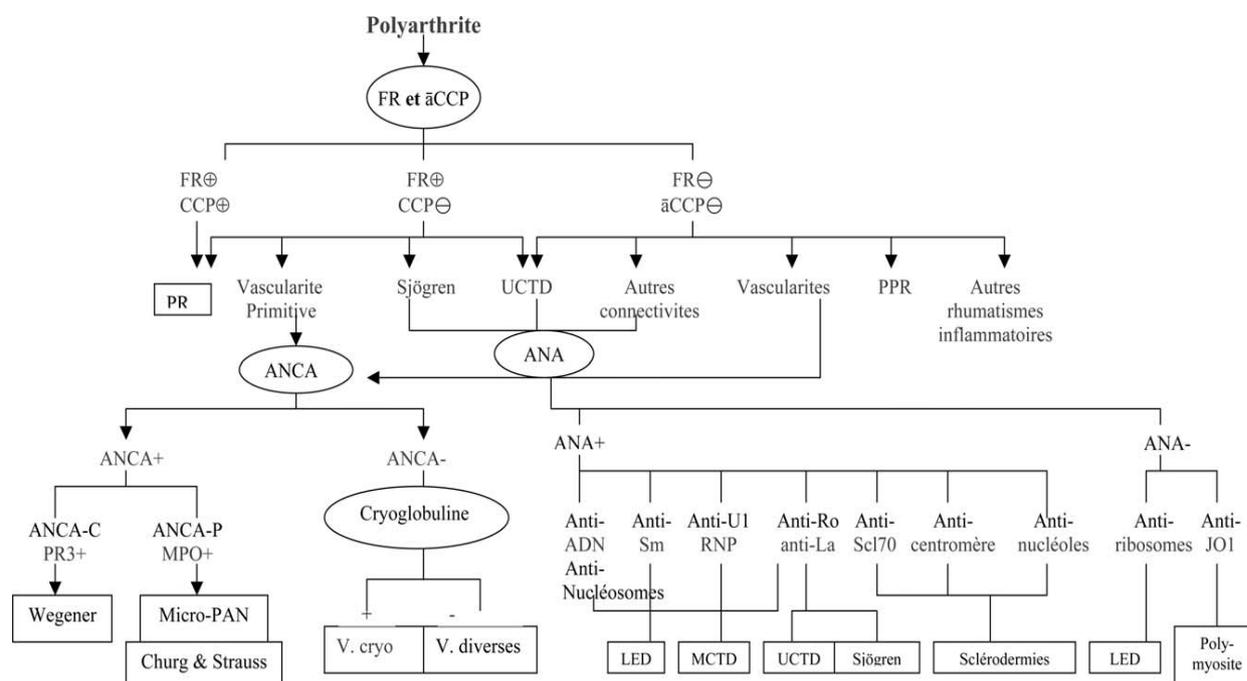
L'aspect des ANA à l'IFI oriente vers des anticorps particuliers (tableau) : un aspect homogène évoque des Ac anti-DNA, anti-nucléosome, ou anti-histone ; l'aspect moucheté doit

faire évoquer en premier lieu la présence d'anticorps anti-ENA (anti-SSa, anti-SSb, anti-Scl70, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, etc) [151] (Tableau-XVII).

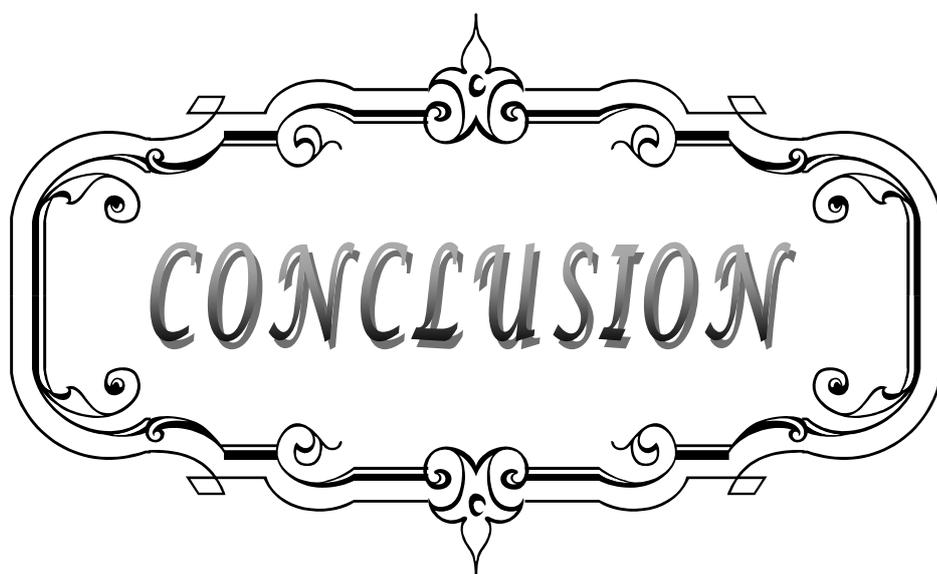
**Tableau- XVII : Corrélation entre les principaux aspects des ANA, les cibles antigéniques et les maladies auto-immunes associées [108-151]**

| Aspect      | Antigène cible           | Maladies associées    |
|-------------|--------------------------|-----------------------|
| Homogène    | DNA, Histone             | Lupus                 |
| Moucheté    | SSa, SSb                 | Syndrome de GS, Lupus |
|             | Jo1                      | DPM                   |
|             | Scl70                    | Sclérodémie           |
|             | U1-RNP, Sm               | MTCd, Lupus           |
| Nucléolaire | ARN polymérase<br>U3-RNP | Sclérodémie           |

Certes les étiologies ne se résument pas aux quelques grandes affections indiquées, mais elles devraient aider le praticien dont l'avis clinique restera toujours prépondérant.



**Figure -15 : Auto-anticorps utiles au diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire (Arbre décisionnel).**



*CONCLUSION*

Le diagnostic des polyarthralgies ou polyarthrites est plus difficile en pratique clinique. Malgré l'apport considérable des bilans para-cliniques, biologiques généraux et radiologiques, la place des auto-anticorps dans la démarche diagnostique et étiologique d'un tel tableau clinique est de nos jours incontestable, notamment les bilans biologiques. Divers auto-anticorps de sensibilité et de spécificité variables peuvent se retrouver dans la majorité des maladies auto-immunes dont celles dites de système ou non spécifiques d'organe où les manifestations articulaires inaugurales sont fréquentes. De part leur valeur diagnostique, certaines de ces marqueurs ont également un intérêt pronostique.

L'interprétation de la positivité de ces auto-anticorps requiert cependant beaucoup de délicatesse avec un bon dialogue clinico-biologique d'autant plus que bon nombre de pathologies non auto-immunes peuvent s'associer à des marqueurs d'auto-immunité.

Seule une étude prospective pourra permettre de mieux préciser d'une part la place et, d'autre part, la valeur prédictive des auto-anticorps dans les polyarthralgies inflammatoires chroniques. Le bon raisonnement clinique permet dans la grande majorité des cas de venir à bout du diagnostic et de limiter les investigations complémentaires souvent onéreuses.



ANNEXES

## Annexe 1 :

### Fiche d'exploitation

**N° Dossier :**.....

- Nom/Prénom :..... Age :..... Sexe :.....

- Origine : ..... - Profession.....

- Situation familiale : Célibataire  Marié (e)  Divorcé  Veuf (ve)

- NSE : Bas  Moyen  Elevé

- NV culturel : Analphabète  Primaire  Secondaire  Universitaire

- NE :.....

- Service :.....

- ATCDS :

- HTA :

- Dyslipidémie :

- Cardiopathie :

- Alcool :

- Diabète :

- Tabac  Si Oui nbre PQ / Année .....

Autres tares associées :.....

**Tableau clinique :**

**Diagnostic retenu**

**Critères Dgs**

..... Cliniques et ou para cliniques

.....

.....

**Observation :**

- .....

- .....

**Résultat immunologique**

- .....

- .....

- .....

- .....

## Annexe 2:

### Comparaison des critères ACR/EULAR 2010 et critères ACR 1987 de la PR [62]

| Les critères de l'ACR/EULAR 2010  | Les critères de l'ACR 1987   |
|---|--|
| <p>• <b>Atteinte articulaire</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ une grosse articulation : 1 point,</li> <li>◦ deux à dix grosses articulations : 1 point,</li> <li>◦ une à trois petites articulations : 2 points,</li> <li>◦ quatre à dix petites articulations : 3 points,</li> <li>◦ dix articulations dont au moins une petite : 5 point ;</li> </ul> <p>• <b>Sérologie</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ absence de facteur rhumatoïde (FR) ou d'Ac anti-CCP : 0 point,</li> <li>◦ faible taux de FR et/ou anti-CCP (moins de trois fois la limite supérieure de la normale en vigueur pour le laboratoire et la technique de dosage) : 1 point,</li> <li>◦ forte positivité du FR et/ou des anticorps anti-CCP (plus de trois fois la limite supérieure de la normale en vigueur pour le laboratoire et la technique de dosage) : 3 point ;</li> </ul> <p>• <b>durée des symptômes de synovite</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ inférieure à six semaines : 0 point,</li> <li>◦ supérieure ou égale à six semaines : 1 point ;</li> </ul> <p>• <b>biologie inflammatoire</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ protéine C-réactive (CRP) et vitesse de sédimentation (VS) normales : zéro point,</li> <li>◦ CRP et/ou VS élevée: un point.</li> </ul> <p><b>Les critères de l'ACR/EULAR ont été considérés comme positifs chez les patients ne présentant pas d'autre diagnostic expliquant les symptômes et ayant soit des érosions typiques de PR, soit un score supérieur ou égal à 6/10</b></p> | <p><b>Critère 1.</b> Raideur matinale (articulaire ou périarticulaire) d'au moins une heure.</p> <p><b>Critère 2.</b> Arthrite d'au moins trois articulations (atteinte simultanée constatée par un médecin et due à une tuméfaction des tissus mous ou à un épanchement articulaire. Les 14 régions concernées sont les IPP MCP poignets coudes genoux et chevilles).</p> <p><b>Critère 3.</b> Arthrite des articulations de la main (au moins une région tuméfiée au niveau des IPP MCP ou poignets).</p> <p><b>Critère 4.</b> Arthrite symétrique (atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte simultanée des IPP MCP et MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite).</p> <p><b>Critère 5.</b> Nodules rhumatoïdes (nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation péri-articulaire).</p> <p><b>Critère 6.</b> présence du facteur rhumatoïde</p> <p><b>critère7.</b> Lésions radiologiques typiques sur les clichés des mains et des poignets (déminéralisation en bande évidente ou érosions osseuses).</p> <p><b>La polyarthrite est classée rhumatoïde en présence d'au moins 4 critères, avec pour les 4 premiers critères un recul supérieur à six semaines</b></p> |

## Annexe 3 :

### Critères de classification d'ACR du LES [48]

**Critère-1 (dermatologique) :** Eruption malaire : érythème fixe, plat ou surélevé, sur les régions malaires, tendant à épargner le nasogénien.

**Critère-2 (dermatologique) :** Rash discoïde : placard érythémateux en relief, avec des squames kératosiques adhérents, des bouchons cornés folliculaires, des cicatrices atrophiques sur les lésions plus anciennes.

**Critère-3 (dermatologique) :** Photosensibilité : éruption cutanée, résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, retrouvée à l'interrogatoire ou observée par un médecin .

**Critère-4 (ORL, dermatologique) :** Ulcérations buccales ou naso-pharyngées souvent douloureuses, constatées par un médecin

**Critère-5 (rhumatologique) :** Arthrites non érosives, de plus de 2 articulations périphériques, avec douleur, gonflement ou un épanchement.

**Critère-6 (thoracique) :** Sérite : a) pleurésie, antécédent net de douleur pleurale, ou frottement pleural entendu par un médecin, ou un épanchement pleural prouvé b) péricardite : documentée par un ECG, ou frottement péricardique ou épanchement péricardique prouvé.

**Critère-7 (néphrologique) :** Atteinte rénale : a) protéinurie persistante : supérieure à 0,5g/24h, ou supérieur à +++ en l'absence de quantification ou b) cylindres urinaires : hématies, hémoglobines, leucocytes, cellules tubulaires ou d'origine mixte.

**Critère- 8(neurologique) :** Troubles neurologiques : a) convulsions ou b) psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique (insuffisance rénale, acidocétose, ou désordres électrolytiques).

**Critère-9 (hématologique) :** Atteinte hématologique : a) anémie hémolytique avec hyper réticulocytose ou b) leucopénie, inférieur à 4000/mm<sup>3</sup>, a au moins deux reprises ou c) lymphopénie, inférieure à 1500/mm<sup>3</sup>, a au moins deux reprises ou d) thrombocytopénie, inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>, non iatrogène.

**Critère-10 (immunologique) :** Perturbations immunologiques : a) titre anormale d'anticorps anti-ADN ou b) anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire Sm ou c) présence d'anticorps antiphospholipides, fondée sur un taux sérique anormale d'IgG ou d'IgM anti-cardiolipine ou la présence d'un anticoagulant lupique, par méthode classique ou fausse réaction syphilitique positive depuis au moins 6 mois confirmée par une négativité du test de Nelson ou du FTA.

**Critère-11 (immunologique) AAN.** Titre anormal d'AAN par IFI ou technique équivalente, à n'importe quel moment de l'évolution, et en l'absence de médicament inducteur de lupus.

**Si le patient remplit quatre critères de façon simultanée ou successivement, sa maladie est classée lupus érythémateux systémique. Si trois critères sont présents, on parle de lupus pauci symptomatique.**

## Annexe 4 :

### Critères conjoints américains et européens du syndrome sec. [42]

**I. Symptômes oculaires** : au moins un des 3 critères ci-dessous :

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

**II. Symptômes buccaux** : au moins un des 3 critères ci-dessous :

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

**III. Signes objectifs d'atteinte oculaire** : au moins un des 2 tests ci-dessous positifs :

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

**IV. 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 lymphocytes)

**V. Signes objectifs d'atteinte salivaire** : au moins un des 3 tests ci-dessous positifs :

- flux salivaire non stimulé  $\leq 1,5$  mL/15 mn
- sialographie parotidienne (ectasies canaliculaires, cavités ou destructions canaliculaires)
- scintigraphie salivaire (captation retardée, diminution de la concentration et/ou de l'excrétion du traceur)

**VI. Auto-anticorps** : présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou anti-SSb (La)

--> **Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif** : 4/6 critères avec au moins critères IV ou VI présents ou 3 au moins des critères III, IV, V, VI

--> **Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire** : association d'une autre connectivite bien définie et de la présence de l'item I ou II + deux des items III, IV et V.

**Les critères d'exclusion retenus par le Comité International sont** : antécédents d'irradiation cervicale ou céphalique, hépatite C, immunodéficience acquise, antécédent de lymphome, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, utilisation de médicaments anticholinergiques (depuis une période inférieure à 4 fois la demi-vie du médicament)



**RESUMES**

The word "RESUMES" is centered within a highly decorative, black-and-white ornate frame. The frame features intricate scrollwork, flourishes, and a central floral-like motif at the top and bottom. The text is rendered in a bold, serif, all-caps font.

## RESUME

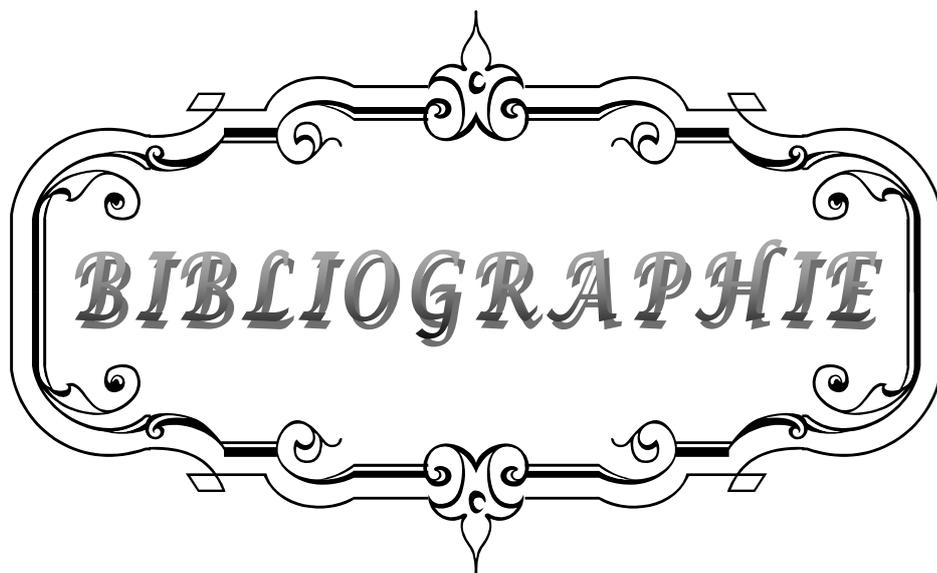
Les polyarthralgies inflammatoires, symptôme fréquent de maladies chroniques, secondaires à un processus auto-immun et/ou inflammatoire. Notre étude avait pour objectif principal d'étudier la signification clinique des auto-anticorps au cours des polyarthralgies inflammatoires, et pour objectif secondaire d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques des cas de polyarthralgies associées à ces auto-anticorps. Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, s'étalant sur une période de 3ans (octobre 2009-Décembre 2012) concernant 112 patients ayant des polyarthralgies inflammatoires colligés au niveau du CHU de Marrakech. La majorité des patients de notre étude (89,3%) était de sexe féminin (sex-ratio F/M : 8,3). La moyenne d'âge des patients était de 41,37 ans (extrêmes : 30- 44,5 ans). Parmi l'ensemble de ces patients, 58,9% (n=66) avaient des ANA positifs, correspondant à des maladies auto-immunes(MAI) dans 49% des cas (n=55), et des conditions non auto-immunes dans 9,9% (n=11) des cas. Parmi les cas de MAI ayant des auto-anticorps positifs, 29 cas correspondaient à une PR, 24 cas au LES, 12 cas au SGS, 5 cas à la DPM, 4 cas au ScS, et 4 cas à l'AJI. Et 11 cas avaient des spondylarthropathies. Au cours du LES, 100% de patients avaient des ANA, associés aux spécificités auto-anticorps suivantes : anticorps anti-DNA(79,1%, n=19), anti-Sm (12,5%,n=3), anti-SSa (8,3%), anti-nucléosomes (8,3%), FR (8,3%), anti-SSb (4,1%), anti-histone (4,1%), APL de type aCL (4,1%) et des ANCA (4,1%,n=1). Au cours du SGS, 7 patients (58,33%) avaient des ANA positifs, associés à des Ac anti-SSa dans 75% des cas (n=9), et à une spécificité anti-SSB dans 33,3% des cas (n=4). Dans la ScS, 4 patients avaient des ANA, associés à des anti-Sc170 chez 2 cas. Dans la DPM, 5 patients avaient des ANA, et l'Ac anti-jo1a été objectivé dans un cas de DM et chez un autre cas de PM. Chez les patients avec PR, 31% (n=9) des patients avaient des ANA positifs, Le FR était positif chez 41,3% d'entre eux, et les anti-CCP chez 55,1% des patients, les anti-SSa chez un seul patient et les ANCA dans 3 cas. Dans l'AJI, 4 patients avaient des ANA, associés au FR dans 2 cas et l'Ac anti-CCP dans un cas. Les ANA étaient également retrouvés chez 11 patients (9,9%) ayant des pathologies non auto-immunes : maladies inflammatoires (n=5), thrombotiques (n=2), infectieuses (n=2) et néoplasiques (n=2). Conclusion : Les résultats de notre série rejoignent les données de la littérature quant à la fréquence élevée des auto-anticorps au cours des polyarthralgies inflammatoires révélant ou s'associant à des maladies auto-immunes. Leur présence assez fréquente dans d'autres circonstances non auto-immunes doit cependant être prise en considération et faire l'objet d'un contrôle et d'un suivi.

## ملخص

التهاب المفاصل هو من الأعراض الشائعة لمرض التهاب المناعة المزمن أو التهابات. الهدف من هذه الدراسة هو معرفة المعنى السريري للأجسام المضادة في حالات التهاب المفاصل، والهدف الثانوي هو دراسة الخصائص السريرية والبيولوجية المرتبطة بحالات التهاب المفاصل المرتبطة بهذه الأجسام المضادة. هذه دراسة مستعرضة وصفية، والتي تمتد لمدة 3 سنوات (أكتوبر 2009 إلى ديسمبر 2012)، همت 112 مريضاً الذين يعانون من التهاب المفاصل جميعها في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. وكانت غالبية المرضى في دراستنا (89.3%) من الإناث (نسبة الجنس إ/ذ: 8.3) كان متوسط عمر المرضى 41.37 سنة (المدى: 30-44.5 سنة). غالبية المرضى لديهم مضادات الأجسام للنواة 58.9% (عدد = 66)، مرتبط بأعراض المناعة الذاتية في 49% من الحالات (عدد = 55) وقد لوحظ تواجد 11 (9,9%) مريضاً يتوفرون على مضادات الأجسام للنواة في أمراض لا تتعلق بالمناعة الذاتية. الأمراض التي تم العثور عليه: التهاب المفاصل الروماتويدي 29 حالة، حالة الذئبة، 12 متلازمة جوجرو جوجرن، 5 حالات التهاب الجلد والعضلات، 4 حالات تصلب الجلد و 4 حالات التهاب المفاصل مجهول السبب. و 11 حالة مرض التهاب الفقار الرثياني. خلال مرض الذئبة، جميع المرضى لديهم مضادات الأجسام للنواة، مضاد أجسام للحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين بنسبة 79.1%، ومضادات الأجسام لبروتينات سميت بنسبة 12.5%، مضادات الأجسام لـ س.س.أ بنسبة 8.3%، مضادات الجسيم النووي (8.3%)، العامل الروماتويدي (8.3%)، مضادات الأجسام س.س.ب. 4.1%، مضادات الهيستون (4.1%)، مضادات الأجسام الفوسفوليبيد (4.1%) ومضادات الأجسام السيترولازم للنتروفيلات (4.1%). خلال مرض متلازمة جوجرو جوجرن 7 (58.33%) مريضاً لديهم مضاد أجسام للنواة، مع المضادات س.س.أ في 75% من الحالات (عدد = 9)، مضادات أجسام س.س.ب. في 33.3% من الحالات (عدد = 4). خلال مرض تصلب الجلد، 4 مريضاً لديهم مضاد أجسام للنواة، مع وجود مضادات أجسام لسكلر 70 عند 2 حالة. في دراستنا، 5 مريضاً يتوفرون على التهاب الجلد والعضلات، الجسم المضاد لجو 1 تم تجسيده في حالة التهاب الجلد وفي حالة أخرى من التهاب العضلات. أما فيما يخص المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي، 31% (عدد = 9) من المرضى لديهم مضاد أجسام للنواة، العامل الروماتويدي يتواجد بنسبة 41.3% والأجسام المضادة للبيبتيدات الدورية بنسبة 55.1%، أما الأجسام المضادة لـ س.س.أ. فتتواجد لدى مريض واحد ومضادة أجسام السيترولازم للنتروفيلات في 3 حالات. خلال مرض التهاب المفاصل المجهول السبب، 4 المرضى لديهم مضادات أجسام للنواة، العامل الروماتويدي يتواجد في حالتين و الأجسام المضادة للبيبتيدات الدورية في حالة واحدة. وقد لوحظ تواجد 11 مريضاً يتوفرون على مضادات الأجسام للنواة في أمراض لا تتعلق بالمناعة الذاتية كأمراض: الالتهابات (عدد = 5)، تخثر الدم (عدد = 2)، التعفنية (عدد = 2) السرطانية (عدد = 2). نتائج سلسلتنا تنضم إلى البيانات بشأن الوتيرة العالية من مضادات الأجسام في الكشف عن التهاب المفاصل خلال أمراض المناعة الذاتية. وجودها يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار في ظروف غير مناعية حتى يمكن الكشف عليها ومراقبتها.

## **ABSTRACT**

Inflammatory polyarthritis, symptom of chronic disease secondary to an auto-immune process and / or inflammatory. Our study's main objective was to investigate the clinical significance of antibody in the inflammatory polyarthritis, and secondary objective is to study the clinical and biological characteristics of cases of polyarthritis associated with these auto-antibodies. This is a descriptive cross-sectional study in question, spanning a period of 3 years (October 2009–December 2012) on 112 patients with inflammatory polyarthritis collected at the University Hospital of Marrakech. The majority of patients in our study (89.3%) were female (sex ratio F / M: 8.3). The average age of patients was 41.37 years (range: 30– 44.5 years). Of all these patients, 58.9% (n = 66) had a positive ANA, corresponding to auto-immune diseases (MAI) in 49% of cases (n = 55) and non-auto-immune condition in 9.9% (n = 11) case. Among cases with May autoantibody positive, 29 cases corresponded to PR, 24 cases in The LES, 12 cases SGJ, 5 cases the DPM ScS case 4, and case 4 AJI. And 11 cases had spondyloarthropathy. In LES patients, 100% of patients had ANA associated with following auto-antibody specificities: anti-antibody DNAN (79.1%, n = 19), anti-Sm (12.5%, n = 3) anti -SSa (8.3%), anti-nucleosome (8.3%), FR (8.3%), anti-SSb (4.1%), anti-histone (4.1%), APL type aCL (4.1%) and ANCA (4.1%, n = 1). In SGJ, 7 patients (58.33%) had positive ANA, associated with anti-Ac SSa in 75% of cases (n = 9), and anti-SSB specificity in 33.3% of cases (n = 4). In ScS, 4 patients had ANA, associated with anti-Sc170 in 2 cases. In the DPM, 5 patients had ANA and anti-Ac jo-1a been objectified in a case of DM and in another case of PM. In patients with RA, 31% (n = 9) of patients had positive ANA, the FR was positive in 41.3% of them, and anti-CCP in 55.1% of patients, anti SSa one patient and ANCA in 3 cases. In AJI, 4 patients had ANA associated with 2 cases and Ac anti-CCP in a one case. The ANA were also found in 11 patients (9.9%) presenting no-autoimmune diseases: inflammatory diseases (n = 5), thrombotic (n = 2), infectious (n = 2) and neoplastic (n = 2). Conclusion: The results of our series joined data from the literature regarding the high frequency of auto-antibodies in the inflammatory polyarthritis revealing or partnering with autoimmune diseases. However, their presence quite in a other no-autoimmune circumstances must be taken into consideration and be controlled and monitored.



**BIBLIOGRAPHIE**

1. **American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines.**  
Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acutemusculoskeletal symptoms. *Arthr Rheum* janvier 1996 ; 39 (1) :1-8
2. **Fautrel B, Benhamou M.**  
Chronic inflammatory disorders and reproduction. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(9): 848-52.
3. **Saroux A, Tobon G, Jousse-Joulin S, et al.**  
Classification and/or prediction criteria in rheumatoid arthritis. *Rev Rhumatisme* 2010; 77: 12-6.
4. **COFER (collège des Enseignants en Rhumatologie Français).**  
Connaissances et Pratiques en Rhumatologie. Paris: Masson, 2002.
5. **Conaghan PG, McGonagle D, Wakefield R, Emery P.**  
New approaches to imaging of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 (Suppl 18) : S37-S42.
6. **Dougados M.**  
Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début. *Rev Prat* 1997;47:1998-2004.
7. **V Devauchelle, A Cotton , F Lioté,**  
Pour le CRI : Apport de l'imagerie au diagnostic d'une polyarthrite débutante. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 170-76
8. **Meyer O.**  
Les auto-anticorps devant un rhumatisme inflammatoire débutant. In: Blotman F, Combes B, Leroux JL, Sany J, editors. Journées montpelliéraines de Rhumatologie. Montpellier: Sauramps medical ed; 2001. p. 51-60.
9. **Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al.**  
Rheumatoid arthritis associated auto-antibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-43.
10. **Pétrillia V, Martinon F.**  
The inflammasome, auto-inflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 1240-6.

11. **Gonzalez-Lopez L, et al.**  
Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patient with palindromic rheumatism. *J Rheumatol* mars 1999 ; 26 (3) : 540-5.
12. **Visser H.**  
Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2010;19:55-72.
13. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.**  
2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Against Rheumatism collaborative Rheumatology European League initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8,
14. **Godeau P, Herson S, Piette J-C.**  
Traité de Médecine, Quatrième Edition, Tome 2. Paris: Flammarion, 2004
15. **Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al.**  
Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 10: 1991-4.
16. **Wendling D, Prati C, Toussirot E, et al.**  
Spondyloarthritis, spondyloarthritides: Diagnosis and classification criteria. *Rev Rhumatisme* 2010; 77: 43-7.
17. **Wolfe F.**  
Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. *Am J Med* 1986; 81(3): 99-104.
18. **Haute Autorité de Santé.**  
Recommandations Professionnelles: Polyarthrite Rhumatoïde diagnostic et PEC initiale. 2007.
19. **Combe B, Landewe R, Lukas C, et al.**  
EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
20. **Bardin T, Kuntz D, Ryckewaert A.**  
Pathologies articulaires. Arthrites infectieuses . In S Herson P Godeau ed. Traité de Médecine, Paris: Flammarion. 2004.

21. **Zaouali RM, H Drissa.**  
Rhumatisme articulaire aigu de l'adulte . EMC Cardiol Angiol 2003; 1: 161-76.
22. **Barsaoui, S.**  
Acute rheumatic fever in children. EMC Pédiatrie 2005; 2: 243-55.
23. **Saidenberg-Kermanac'h N, Boissier M-C, Bouchaud O.**  
Joint manifestations of parasitic diseases. EMC Mal Infect 2005; 2: 146-56.
24. **Zerrak A, Bour JB, Tavernier C, et al.**  
Usefulness of routine hepatitis C virus, hepatitis B virus, and parvovirus B19 serology in the diagnosis of recent-onset inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 2005; 53: 477-8.
25. **Peng,**  
Stanford L Rheumatic Manifestations of Parasitic Diseases. Semin Arthritis Rheum 2002; 31(4): 228-47.
26. **Lamprecht P, Gause A, Gross L.**  
Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2507-16.
27. **Lovy MR, Sarkebaum G, Uberoi S.**  
Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations. A mimic of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23: 979-83.
28. **WHO (World Health . Organization).**  
Dengue, haemorrhagic fever. Factsheet 117, revised May 2008. Geneva, World Health Organization, 2008.
29. **Franssila R, Hedman K.**  
Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(6): 1139-57.
30. **Szekanecz E, András C, Sándor Z, et al.**  
Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2006; 6: 42-7.
31. **Morel J, Deschamps V, Toussirot E, et al.**  
Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67: 244-7.

32. **S. Feki, F. Frikha, Y. Ben Hadj Hmida, S. Abed, M. Ben Ayed, S. Baklouti.**  
Prevalence and diagnostic value of antinuclear antibodies without identified antigenic target: A retrospective study of 90 patients. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 475-481.
33. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.**  
Systemic lupus erythematosus :clinical and immunological patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. The EUROPEAN Working Party in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993 ; 72:113-24.
34. **Chang CC, Shih TY, Chu SJ, Kuo SY, Chen CM, Hsu CM, et al.**  
Lupus in Chinese male: a retrospective study of 61 patients. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1995; 55:143-50
35. **Nossent JC.**  
Systemic lupus erythematosus on the Caribbean Island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1197-201
36. **Molina JF, Molina J, Garcia C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR.**  
Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus. A comparative study between African-American and Latin American. *Lupus* 1997; 6: 63-7.
37. **R.L. HUMBEL**  
*Laboratoire de Biochimie et Immunopathologie – Centre hospitalier de Luxembourg* Intérêt de la recherche des autoanticorps dans les maladies autoimmunes *Biologie & Santé* vol. 1, n° 1, 2000.
38. **K. Lassoued, P. Coppo, V. Gouilleux-Gruart**  
Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique. Elsevier Masson SAS. 2012  
Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
39. **Dahle Ch Skogh T, Aberg AK, Jalal A, Olcén P.**  
Methods of choice for diagnostic antinuclear antibody (ANA) screening: benefit of adding antigen-specific assays to immunofluorescence microscopy. *J Autoimmun* 2004;22:241-8.
40. **Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME.**  
Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol* 2009;15:325-9.

41. **Ghosh P, Dwivedi S, Sita N, Vikas A, Anupam V, Amita A, et al.**  
Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence: optimum screening dilution for diagnosis lupus erythematosus. *Indian J Med Res* 2007;126:34-8.
42. **Masson Ch Bouvard B, Houite R, Petit Le Manach A, Hoppé E, et al.**  
Intérêt clinique des anticorps antinucléaires : l'attente du rhumatologue au cours des maladies systémiques. *Rev Fr Lab* 2006;384:71-6.
43. **Haddouk S, BenAyed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H.**  
Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathol Biol* 2005;53:311-7.
44. **Murat K, Snyder MR.**  
Utility of bead-based multiplex immunoassays as screening tests for the diagnosis of connective tissue diseases. Chicago, IL: AACC Annual meeting; 2009; 19-23.
45. **Arcavi M, Dadone J.**  
Antinuclear antibodies, patterns and characteristics obtained by immunofluorescence. The importance of the IgA, IgM and IgG isotypes. *Medicina (B Aires)* 2009;69:502-6.
46. **Ulvestad E, Kanestrom A, Madland TM, Thomassen E, Haga HJ, Vollset SE.**  
Evaluation of diagnostic tests for antinuclear antibodies in rheumatological practice. *Scand J Immunol* 2000;52:309-15.
47. **Mühlen CA, Tan EM.**  
Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:323-58.
48. **Meyer O.**  
Lupus érythémateux systémique ; diagnostic, biologie ; évolution et principe du traitement. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2005;2:1-32
49. **Cherin P.**  
Polymyosites et dermatomyosites. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur* 2003; 14-245-B-50:10.
50. **Combe B.**  
Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur* 2007; 14-220-A-10.

51. **Hachulla E, Launay D.**  
Sclérodémie systémique. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur* 2005; 14-245-A-10.
52. **Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet-Pommel M, Kemeny JL, Bonafous J, et al.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Méd Chir* 14-223-A-10.
53. **Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V.**  
Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? *Reanimation* 2005;14:651-6.
54. **Wijeyesinghe U, Russell AS.**  
Outcome of high titer antinuclear antibody positivity in individuals without connective tissue disease: a 10-year follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:1399-402
55. **Solans Laqué R, Pérez Bocanegra C, Salud Salvia A, Fonollosa Pla V, Rodrigo MJ, Armadans L, et al.**  
Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus* 2004;13:159-64
56. **R.L. HUMBEL**  
*Laboratoire de Biochimie et Immunopathologie – Centre hospitalier de Luxembourg*  
Intérêt de la recherche des autoanticorps dans les maladies autoimmunes  
*Biologie & Santé* vol. 1, n° 1, 2000
57. **Divi Corneca, Sophie Varachea, Johanne Morvana, Valérie Devauchelle-Penseca, Jean-Marie Berthelotb, Catherine Le Henaff-Bourhisc,,ET AL**  
Comparaison des critères de l'ACR 1987 et l'ACR/EULAR 2010 pour la prédiction du diagnostic à dix ans de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 79 (2012)530-534.
58. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.**  
The American Rheumatism Association  
1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
59. **Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, et al.**  
The performance of the 1987ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association J Rheumatol* 1998;25:2324-30

60. **Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, et al.**  
Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheu* 2001;44:2485-91
61. **Liao KP, Batra KL, Chibnik L, et al.**  
Anti-cyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1557-61
62. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.**  
2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1580-8
63. **Morel J, Combe B.**  
*How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 ;19:137-46.*
64. **Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A.W., van den Hoogen F.H.J. and all.**  
*The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis and Rheum. 2000, 43 : 155-163.*
65. **Van Verooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ.**  
*Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. Nat Rev Rheumatol 2011; 7; 391-8.*
66. **Trouw LA, Maher M.**  
*Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Auto-immun rev. 2012; 12; 318-22.*
67. **Meyer O, Nicaise-Roland P, Dougados M, Borsali E, Goupille P., Cantagrel A, Dubois A, Sibia J, Combe B.**  
*Antifilaggrin and anticitrullinated cyclic peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting 5-year radiographic damage . Ann. Rheum . Dis. 2003, 62 :120-12*
68. **Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T.**  
*Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann Rheum Dis 2004;63:1085-9.*

69. **Goldbach-Mansdky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth C, Smolen JS, et al.**  
Rheumatoid arthritis associated auto-antibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236-43.
70. **Aho K, Palusuo T, Kurki P.**  
*Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenic implications. Seminars Arthritis Rheum* 1994 ; 23 : 379-387.
71. **Meyer O, Combe B, Elias A, Benali K, Clot J, Sany J, et al.**  
Autoantibodies predicting the outcome of rheumatoid arthritis: evaluation in two subsets of patients according to severity of radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 682-5.
72. **Boire G, Ménard HA.**  
Clinical significance of anti-R (SSA) antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:391-4.
73. **Tishler M, Golburt B, Shoenfeld Y, Yaron M.**  
Anti-R (SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis—a possible marker for gold induced side effects. *J Rheumatol* 1994 ; 21:1040-2.
74. **Kallenberg**  
CGM, Mulder AHL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93: 675-82.
75. **Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis : an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1371-7.
76. **Subra JF, Druet P, Fournie GJ.**  
Physiopathologie des maladies lupiques .*Méd Thé* 2000 ;6 : 529-36.
77. **Fournel S, Muller S. Les auto-anticorps dans le lupus.**  
*Méd Thé* 2000 ;6 :537-46
78. **Tan EM .**  
Antinuclear antibodies :diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989 ;44 :93-151

79. **Marc M.**  
Immunogénétique du lupus chez l'homme. Méd Thér 2000 ; 6 :522-8
80. **Emlen W, O'Neill L.**  
Clinical significance of antinuclear anti-bodies. Comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. Arthritis Rheu 1997;40 : 1612-8.
81. **Egner W.**  
The use of laboratory tests in the diagnosis of LES. J Clin Pathol 2000 ; 53 : 424-32.
82. **C. ÉMILE**  
Quand demander les auto-anticorps dans les maladies systémiques ? Comment les interpréter ? Option Bio | Lundi 18 octobre 2010 | n° 443  
Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
83. **Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia-Soberal M, Vila S.**  
Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999;8:279-86.
84. **Youinou P, Le Goff P, Saraux A.**  
Pratique et interprétation des examens biologiques dans les maladies systémiques. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris : Médecine Sciences Flammarion ; 2000. p.77-128
85. **Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Kwan-Yeung L, Davis P, Russel AS.**  
Clinical evaluation of various selected Elisa kits for the detection of anti-DNA antibodies. Lupus 1995 ; 4 : 370-4.
86. **Salingue-Canonne S, Bartholomé J, Moons C, Hachulla E, Prin L, Dubucquoi S.**  
Détection des anticorps anti-ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé. Étude comparative des méthodes immunoenzymatiques et d'un test de Farr. Pathol Biol 2001 ; 49 : 612-9
87. **Al-Attia HM, George S.**  
Characterization of systemic lupus erythematosus in patients in UAE. Clin Rheumatol 1995;14:171-5.
88. **AL-Mekaimi A, Malaviya AN, Serebour F, Umamaheswaran I, Kumar R, al-Saied K, Sharma PN.**  
Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. Lupus 1997;6:668-74.

- 89. Louzir B, Othmani S, Benabdlhafidh N.**  
Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. Rev Med Interne 2003 ; 24 : 768-74.
- 90. Isenberg DA, Garton M, Reichlin W, Reichlin M.**  
Long term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with White Caucasian and Asian patients. Br J Rheumatol 1997; 36: 229-33
- 91. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al.**  
Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 76-84.
- 92. Goetz J, Humbel RL, Monier JC, Cohen J, André C, Bacquey A, et al.**  
Diagnostic value of nucleosome specific antibodies in recent active non treated LES [abstract]. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 379.
- 93. Chretien P, Soulie E, Johanet C, Abuaf N.**  
Comparisons of double immunodiffusion, Elisa, western blot and CAPE blot for the detection of anti-SSA antibody : study of anti-SSA prevalence in systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 1994 ; 7 : 379-88.
- 94. J. Sanchez-Guerrero, RA Lew, AH Schur PH.**  
Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-ssb detected by enzyme linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 1996; 39: 155-61.
- 95. Hachulla E, Arvieux J.**  
Syndrome des antiphospholipides. Encycl Méd Chir (éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-022-C-10. 2001. 12 p.
- 96. Hochberg MC.**  
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725-34.
- 97. Manoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM.**  
Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. Clin Immunol Immunopathol 1987; 44: 297-307.

98. **Cesbron JY, Amouyel P, Masy E.**  
Anticardiolipin antibodies and physical disability in the elderly. *Ann Intern Med* 1999;126;1003.
99. **Khamashta MA, Font J, Sebastiani D, Gil A, Lavilla P, et al.**  
Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 167-75.
100. **Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D.**  
Influence of disease duration, continued follow-up and further antiphospholipid testing on the frequency and classification category of antiphospholipid syndrome in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20 : 437-42.
101. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.**  
International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop *Arthritis Rheumat* 1999; 42 :1309-11.
102. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.**  
International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis*
103. **Manolova I, Dancheva M, Halacheva K.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (LES): prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rhumatol Int* 2001; 20; 197; 204
104. **Nishiya K, Chikazawa H, Nishimura S, Hisakawa N, Hashimoto K.**  
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus is unrelated to clinical features *Clin Rheumatol* 1997; 16: 70-5.
105. **Elkayam O, Yaron M, Caspi D.**  
Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 392-7.

- 106. Choi HK, Slot MC, Pan G, Weissbach CA, Niles JL, Merkel PA.**  
Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2488-92.
- 107. K. Lassoued, P. Coppo, V. Gouilleux-Gruart**  
Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique.  
Elsevier Masson SAS. 2012 Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- 108. S. Petitpierre V. Aubert A. Leimgruber F. Spertini P.-A. Bart**  
Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne  
*Revue Médicale Suisse* 2009;5:823-831 Disponible sur le site  
<http://rms.medhyg.ch/numero-199-page-823.htm>
- 109. C. Goulvestre,**  
Anticorps antinucléaires *Presse Med* .2006; 35:287-95 2006, Masson, Paris Disponible en ligne sur [www.masson.fr/revues/pm](http://www.masson.fr/revues/pm)
- 110. Sibilia J, Goetz J, Berthel C, Koegler A, Maloisel F, Javier RM.**  
Signification clinique et biologique des anticorps anti-Ro/SSA. Étude et suivi d'un groupe de 127 patients avec anticorps anti-Ro/SSA. In: Abuaf N, Pierron D, Rouquette AM, editors. *BMD*. 1996. p. 91-112 Anticorps anti-SSA/Ro. Méthode de dépistage. Valeur diagnostique.
- 111. Carson DA, Chen PP, Kipps TJ,**  
*Nex roles for rheumatoid factor. J Clin. Invest* 1991; 87: 379-383.
- 112. Dubost JJ, Soubrier M, Ristori JM, Guillemot C, Bussiere JL, Sauvezie B.**  
Late-onset spondyloarthritis mimicking reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:226-9.
- 113. Remy M, Bouillet P, Bertin P, Leblanche AF, Bonnet C, Pascaud JL, et al.**  
Evaluation of magnetic resonance imaging for the detection of sacroiliitis in patients with early seronegative spondylarthritis. *Rev Rhum* 1996;63:577-83.
- 114. Luong AA, Salonen DC.**  
Imaging of the seronegative spondyloarthropathies.  
*Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:288-96.
- 115. Suarez-Almazor ME, Fonzalez-Lopez L, Gamez Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P.**  
Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists  
*J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1980-5.

116. **A COTTEN, N BOUTRY A LARDEI, X DEMONDION, J SILVA, RM FLIPO ;**  
Rhumatismes inflammatoires : sémiologie précoce, sémiologie caractéristique et sémiologie différentielle. Journées Françaises de Radiologie, Cours de perfectionnement Post-Universitaire. S O C I É T É F R A N Ç A I S E D E R A D I O L O G I E.
117. **Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al.**  
Polymyositis and dermatomyositis : short term and longterm outcome, and Predictive factors of prognosis. J Rheumatol 2001 ; 28 : 2230-7
118. **NOUVEAUX CRITERES DIAGNOSTIQUES DES POLYMYOSITES ET DERMATOMYOSITES Pr Patrick CHERIN, MD, PhD**  
X Congrès Maghrébin Tunis 2006.
119. **S. Petitpierre V. Aubert A. Leimgruber F. Spertini P.-A. Bart**  
Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne  
Revue Médicale Suisse 2009;5:823-831 ;Disponible sur le site  
<http://rms.medhyq.ch/numero-199-page-823.htm>
120. **Benveniste O, Dubourg O, Herson S.**  
Nouvelles classifications et physiopathologie *des myopathies inflammatoires*. Rev Med Interne 2007;28:603-12. (Medline).
121. **Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al.**  
Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2002 ; 47 : 614-22
122. **C.Masson et all.**  
Interet clinique des anticorps antibucléaires : l'attente du rhumatologue au cours des maladies systémiques .Revue Francophone des laboratoires, juillet-aout 2006,N°384
123. **Hietarinta M, Meyer O, Haim T, Elias A, Kahn MF.**  
Antinuclear and Antinucleolar antibodies in patients with scleroderma-polymyositis overlap syndrome. Brit J Rheumatol 1996; 35: 13 26-7.
124. **Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, et al.**  
Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 2003; 27:407-25.

- 125. Abdellah El Maghraoui**  
Arthrite juvénile idiopathique en ligne sur / on line on  
[www.em-consulte.com/revue/lpm](http://www.em-consulte.com/revue/lpm) [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- 126. A. Omar, I. Abo-Elyoun, H. Hussein, M. Nabih, H. Atwa, S. Gad , Y. Emad.**  
Les anticorps anti-peptides cycliques citrulliné (anti-CCP) dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : étude des corrélations avec l'activité de la maladie et la gravité des lésions articulaires (étude multicentrique). *Revue du rhumatisme* 80 (2013) 59-64.
- 127. Skare TS, Nisihara RM, Silva RM, et al.**  
Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17:421-3.
- 128. Kasapcpr O, Altun S, Aslan M, et al.**  
Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1687-9.
- 129. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al.**  
Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:825-8.
- 130. goetz RH.**  
Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to change in the viscera. *Clin Proc (S.Africa)* 1945;4:337-42.
- 131. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska, Krieg T, Medsger TA Jr, et al.**  
Scleroderma (systemic sclerosis) classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988 ; 15 :202-5.
- 132. N. Fabien, H.**  
Rousset Diagnostic immunologique de sclérodermies. *Pathol Biol* 2002 ; 50 :243-55. 2002 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- 133. Spencer-GREEN G, Alter D, Welch HG.**  
Test performance in systemic sclerosis: Anti-centromère anti Scl-70 antibodies. *Am J Med* 1997; 103:242-8.
- 134. McNeilage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S.**  
Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989;32:54-60.

- 135. Kuwana M, Kaburki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger TA, Wright TM.**  
Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase antibody. *Arthritis Rheum* 1999; 42:465-7
- 136. Kyndt X, Launay D, Hebbar M, Hatron PY, Fournier C, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Devulder B.**  
Influence de l'âge sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la sclérodémie systémiques. *Rev Med Interne* 1999 ; 20 :1088-92.
- 137. Aeschlimann A, Meyer O, Bourgeois P, et al.**  
Anti Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis specificity and clinical correlation. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 992-7.
- 138. Van Venrooij WJ, Stapel SO, Houben H, et al.**  
Scl-86 a marker antigen for diffuse scleroderma. *J Clin Invest* 1985; 75: 1053-60.
- 139. Weiner ES, Earnshaw WC, Senegal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF.**  
Clinical association of anticentromere antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients *Arthritis Rheum* 1988;31: 378-85.
- 140. Rothfield N, Kurtzmann S, Vazques-Abad D, et al.**  
Association of anti-topoisomerase I with cancer. (Letter). *Arthritis Rheum* 1992; 35:724.
- 141. Reveille JD, Solomon DH, the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines.**  
Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum [Arthritis Care & Research]* 2003; 49:399-412.
- 142. Tubach F, Hayem G, Elias A, Nicaise P, Haïm T, Kahn MF, et al.**  
Les anticorps anticentromère en pratique rhumatologique ne sont pas toujours associés à une sclérodémie. *Rev Rhum* 1997;64:425-30.
- 143. J. Sibilis**  
Auto-anticorps ;intert diagnostic et pronostic en réanimation médicale  
Editions scientifique et médicales Elsevier.*Réanimation* 2002 ; 11 :349-58.
- 144. J. Goetz, R.Humbel ,N.Fabien**  
Les anticorps antinucléaires Rencontres en immunologie et immunothérapie pratique  
Disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

- 145. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, et al.**  
Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microb Infect* 2009; 11: 1206-18.
- 146. Berlin T, Zandman Goddard Blank M, Matthias T, Pfeiffer S, Weis I, et al.**  
Autoantibodies in non auto-immune individuals during infections. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:584-93.
- 147. Pisetsky DS, Vrabie IA.**  
Antibodies to DNA: infection or genetics. *Lupus* 2009;18:1176-80.
- 148. Vermeire S, Vermeulen N, Van Assche G, Bossuyt X, Rutgeerts P.** Autoantibodies in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:429-38.
- 149. Morel J, Legouffe MC, Bozonnat MC, Sany J, Eliaou JF, Daurès JP, et al.**  
Devenir des patients présentant un rhumatisme inflammatoire débutant non classable. *Rev Rhum* 2000; 67:58-63.
- 150. Vermeire S, Vermeulen N, Van Assche G, Bossuyt X, Rutgeerts P.**  
Autoantibodies in inflammatory bowel diseases. *Gastro-enterol Clin North Am* 2008; 37:429-38.
- 151. Amoura Z, Diement, Musset L ; Piette JC.**  
Conduite à tenir devant une recherche d'anticorps antinucléaires positive. *Médecine Thérapeutique*.1998 ; 410 :801-5

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلا وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله،

بأدلا رعايتي للطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأداه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أبا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



## تحديد الأهمية السريرية لمضادات الأجسام في التهابات المفاصل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/ 12 / 17  
من طرف

السيد محمد حركات

المزداد في 10 غشت 1987 بسوق السبت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهابات المفاصل - الأجسام المضادة للنواة -  
خصوصيات الأجسام المضادة - أهمية سريرية.

اللجنة

الرئيس

السيد س. أمال

أستاذ في أمراض الجلد

المشرف

السيد ب. أدمو

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

الحكام

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

السيد م. بو الروس

أستاذ في طب الأطفال