



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 027

La signification clinique des anticorps anti-SSa/Ro chez la population pédiatrique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/03/2022

PAR

Mme. Soumia ALLAOUI

Née Le 03 Avril 1995 à Ait Mazigh Azilal

Ancien médecin Interne au CHU Mohammed VI Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

AAN – Anticorps anti-SSa/Ro – Bloc auriculo-ventriculaire congénital –

Lupus néonatal – Enfant

JURY

| | | |
|-------------|---------------------------------------|-------------------|
| Mme. | I. AIT SAB | PRESIDENT |
| | Professeur de Pédiatrie | |
| M. | B. ADMOU | RAPPORTEUR |
| | Professeur d'Immunologie | |
| Mme. | A. BASSIR | JUGE |
| | Professeur de Gynécologie Obstétrique | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|---------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| ABKARI Imad | Traumato- orthopédie | ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation | FADILI Wafaa | Néphrologie |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chir maxillo faciale | FAKHIR Bouchra | Gynécologie- obstétrique |
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie- obstétrique | FOURAIJI Karima | Chirurgie pédiatrique |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | GHANNANE Houssine | Neurochirurgie |
| ADALI Imane | Psychiatrie | GHOUNDALE Omar | Urologie |
| ADMOU Brahim | Immunologie | HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale |
| AGHOUTANE El Mouhtadi | Chirurgie pédiatrique | HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie - réanimation | HAROU Karam | Gynécologie- obstétrique |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie Biologique | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | JALAL Hicham | Radiologie |
| AIT BENKADDOUR Yassir | Gynécologie- obstétrique | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie- réanimation |
| ALJ Soumaya | Radiologie | KHATOURI Ali | Cardiologie |
| AMAL Said | Dermatologie | KHOUCHANI Mouna | Radiothérapie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | KISSANI Najib | Neurologie |
| AMMAR Haddou | Oto-rhino-laryngologie | KRATI Khadija | Gastro- entérologie |
| AMRO Lamyae | Pneumo- phtisiologie | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |
| ARSALANE Lamiaa | Microbiologie -Virologie | LAKMICHY Mohamed Amine | Urologie |
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie- obstétrique | LAOUAD Inass | Néphrologie |

| | | | |
|---------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------------------|
| ATMANE El Mehdi | Radiologie | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie - générale |
| BASRAOUI Dounia | Radiologie | MADHAR Si Mohamed | Traumato- orthopédie |
| BASSIR Ahlam | Gynécologie- obstétrique | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BELKHOUS Ahlam | Rhumatologie | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie) |
| BEN DRISS Laila | Cardiologie | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| BENALI Abdeslam | Psychiatrie | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie - réanimation |
| BENCHAMKHA Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie |
| BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie - générale | MOUFID Kamal | Urologie |
| BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie - orthopédie | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| BENJILALI Laila | Médecine interne | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophthalmologie |
| BENZAROUËL Dounia | Cardiologie | MSOUGGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo- phtisiologie | NAJEB Youssef | Traumato- orthopédie |
| BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie- obstétrique | NARJISS Youssef | Chirurgie générale |
| BOUKHIRA Abderrahman | Biochimie - chimie | NEJMI Hicham | Anesthésie- réanimation |
| BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio- Vasculaire | NIAMANE Radouane | Rhumatologie |
| BOURRAHOUS Aïcha | Pédiatrie | OUALI IDRÏSSI Mariem | Radiologie |
| BOURROUS Monir | Pédiatrie | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| CHAFIK Rachid | Traumato- orthopédie | QACIF Hassan | Médecine interne |
| CHAKOUR Mohamed | Hématologie Biologique | QAMOÛSS Youssef | Anesthésie- réanimation |
| CHELLAK Saliha | Biochimie- chimie | RABBANI Khalid | Chirurgie générale |
| CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat | Radiologie | RADA Nouredine | Pédiatrie |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | RAIS Hanane | Anatomie pathologique |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | RAJI Abdelaziz | Oto-rhino-laryngologie |
| DRAÏSS Ghizlane | Pédiatrie | ROCHDI Youssef | Oto-rhino-laryngologie |

| | | | |
|--------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|
| EL ADIB Ahmed Rhassane | Anesthésie- réanimation | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation |
| EL AMRANI Moulay Driss | Anatomie | SAMLANI Zouhour | Gastro- entérologie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques | SARF Ismail | Urologie |
| EL BARNI Rachid | Chirurgie- générale | SORAA Nabila | Microbiologie - Virologie |
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie- obstétrique |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chir maxillo faciale | TASSI Noura | Maladies infectieuses |
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | TAZI Mohamed Illias | Hématologie- clinique |
| EL HAOURY Hanane | Traumato- orthopédie | YOUNOUS Said | Anesthésie- réanimation |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie - virologie |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | ZIADI Amra | Anesthésie - réanimation |
| EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale | ZOUHAIR Said | Microbiologie |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZYANI Mohammed | Médecine interne |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | | |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|--------------------------|---|------------------------|---|
| ABIR Badreddine | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale | GHAZI Mirieme | Rhumatologie |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie- embyologie cytogénétique |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie | IHBIBANE fatima | Maladies Infectieuses |
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | KADDOURI Said | Médecine interne |
| ARSALANE Adil | Chirurgie Thoracique | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| BELBACHIR Anass | Anatomie- pathologique | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie -Réanimation | MARGAD Omar | Traumatologie - orthopédie |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto- Rhino - Laryngologie |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |

| | | | |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| BSISS Mohamed Aziz | Biophysique | NADER Youssef | Traumatologie - orthopédie |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique |
| DAROUASSI Youssef | Oto-Rhino - Laryngologie | SEDDIKI Rachid | Anesthésie - Réanimation |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio-vasculaire | SERGHINI Issam | Anesthésie - Réanimation |
| EL KAMOUNI Youssef | Microbiologie Virologie | TOURABI Khalid | Chirurgie réparatrice et plastique |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgie générale | ZARROUKI Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |
| EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie thoracique |
| FAKHRI Anass | Histologie- embryologie cytogénétique | | |

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|---------------------|---|---------------------------|---------------------------------------|
| AABBASSI Bouchra | Pédopsychiatrie | ESSADI Ismail | Oncologie Médicale |
| ABALLA Najoua | Chirurgie pédiatrique | FASSI Fihri Mohamed jawad | Chirurgie générale |
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle | FDIL Naima | Chimie de Coordination Bio- organique |
| ABDOU Abdessamad | Chiru Cardio vasculaire | FENNANE Hicham | Chirurgie Thoracique |
| ABOULMAKARIM Siham | Biochimie | HAJHOUI Farouk | Neurochirurgie |
| ACHKOUN Abdessalam | Anatomie | HAJJI Fouad | Urologie |
| AIT ERRAMI Adil | Gastro-entérologie | HAMMI Salah Eddine | Médecine interne |
| AKKA Rachid | Gastro - entérologie | Hammoune Nabil | Radiologie |
| ALAOUI Hassan | Anesthésie - Réanimation | HAMRI Asma | Chirurgie Générale |
| ALJALIL Abdelfattah | Oto-rhino-laryngologie | HAZIME Raja | Immunologie |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | JALLAL Hamid | Cardiologie |
| ARROB Adil | Chirurgie réparatrice et plastique | JANAH Hicham | Pneumo- phtisiologie |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| AZAMI Mohamed Amine | Anatomie pathologique | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie clinique |
| AZIZ Zakaria | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | LAHMINI Widad | Pédiatrie |
| BAALLAL Hassan | Neurochirurgie | LALYA Issam | Radiothérapie |
| BABA Hicham | Chirurgie générale | LAMRANI HANCH Asmae | Microbiologie-virologie |

| | | | |
|------------------------|--|----------------------------|---|
| BELARBI Marouane | Néphrologie | LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| BELFQUIH Hatim | Neurochirurgie | MAOUJOURD Omar | Néphrologie |
| BELGHMAIDI Sarah | Ophtalmologie | MEFTAH Azzelarab | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| BELLASRI Salah | Radiologie | MESSAOUDI Redouane | Ophtalmologie |
| BENANTAR Lamia | Neurochirurgie | MILOUDI Mohcine | Microbiologie - Virologie |
| BENCHAFAI Ilias | Oto-rhino-laryngologie | MOUGUI Ahmed | Rhumatologie |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie | NASSIH Houda | Pédiatrie |
| BENZALIM Meriam | Radiologie | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| BOUTAKIOUTE Badr | Radiologie | OUEIAGLI NABIH Fadoua | Psychiatrie |
| CHAHBI Zakaria | Maladies infectieuses | OUMERZOUK Jawad | Neurologie |
| CHEGGOUR Mouna | Biochimie | RAGGABI Amine | Neurologie |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | RAISSI Abderrahim | Hématologie clinique |
| CHETTATI Mariam | Néphrologie | REBAHI Houssam | Anesthésie - Réanimation |
| DAMI Abdallah | Médecine Légale | RHARRASSI Isam | Anatomie-patologique |
| DARFAOUI Mouna | Radiothérapie | RHEZALI Manal | Anesthésie-réanimation |
| DOUIREK Fouzia | Anesthésie- réanimation | ROUKHSI Redouane | Radiologie |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto- rhino- laryngologie | SAHRAOUI Houssam Eddine | Anesthésie-réanimation |
| EL AMIRI My Ahmed | Chimie de Coordination bio-organnique | SALLAHI Hicham | Traumatologie- orthopédie |
| EL FADLI Mohammed | Oncologie médicale | SAYAGH Sanae | Hématologie |
| EL FAKIRI Karima | Pédiatrie | SBAAI Mohammed | Parasitologie-mycologie |
| EL GAMRANI Younes | Gastro-entérologie | SBAI Asma | Informatique |
| EL HAKKOUNI Awatif | Parasitologie mycologie | SEBBANI Majda | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL JADI Hamza | Endocrinologie et maladies métaboliques | SIRBOU Rachid | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| EL KHASSOUI Amine | Chirurgie pédiatrique | SLIOUI Badr | Radiologie |
| ELATIQUI Oumkeltoum | Chirurgie réparatrice et plastique | WARDA Karima | Microbiologie |
| ELBAZ Meriem | Pédiatrie | YAHYAOUI Hicham | Hématologie |
| ELJAMILI Mohammed | Cardiologie | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie |
| ELOUARDI Youssef | Anesthésie réanimation | ZOUIA Btissam | Radiologie |
| EL-QADIRY Raby | Pédiatrie | ZOUIZRA Zahira | Chirurgie Cardio- vasculaire |

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust.



Je dédie cette thèse à...

الله

Le Tout puissant, le Miséricordieux, Seigneur de l'univers, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin. Je te dois ce que je suis, Louanges et remerciements, Pour ta clémence et miséricorde.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens à dire profondément et sincèrement merci.

"الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِرِزْقِهِ تَمَّتْ الصَّالِحَاتُ"

A la mémoire de mon très cher père Moha Allaoui

J'aurais aimé que tu sois présent à mes côtés ce jour.

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour éternel et mon chagrin en exposant cette thèse en ton absence. Je ne t'oublierai jamais, ton image reste graver dans ma mémoire.

Personne ne peut combler ton absence dans ma vie et spécialement aujourd'hui. Mais sache que tu es toujours présent dans nos cœurs.

En ce jour, j'espère cher père, réaliser un de tes rêves.

Que Dieu tout puissant te procure Al Firdaws Al Aâla.

A ma très chère mère Madame Fatima Ouakhir

À toi la plus douce et la plus merveilleuse des mamans,

Tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon éducation, la construction de ma personnalité et mon bien-être. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur : l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Dieu tout puissant te protège du mal, te procure longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman !

أحبك أمي

◦ORC †EOEX ◦ 6EX

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي
كَمَا رَحِمْتَ يَتِيمِي صَغِيرًا

سورة الاسراء 24

A mon très cher époux Ayoub

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à
toi.*

*Je te remercie mon amour de m'avoir procuré tout le soutien et la
tendresse dont j'avais besoin tout au long de ce travail.*

Merci d'avoir donné un sens à ma vie, merci pour ton amour sincère.

*Merci de m'avoir suivi et de m'avoir encouragé dans mes projets et dans
mes rêves les plus fous, de m'inciter à faire de mon mieux pour atteindre
mes objectifs.*

*Je te dédie ce modeste travail qui est aussi le témoignage de mon amour
inconditionnel, estime et respect que j'ai pour toi ; en implorant DIEU le
tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité
et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites et de nous
réunir dans l'au-delà inchaALLAH.*

Je t'aime tout simplement Imnay .

A mon adorable sœur Soukaina et son époux Abdelatif

Ma douce sœur,

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant mes années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait, Je ne te remercierai jamais assez, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours défendu, de m'avoir toujours supportée et plus que tout d'avoir existé dans ma vie. Mon amour, mon respect et ma gratitude pour toi dépassent ce que les mots peuvent transmettre.

Que ce travail soit pour vous le témoignage de mon amour, mon respect, Que Dieu, tout puissant, vous garde et vous procure santé, bonheur et bénisse vos projets.

A ma chère petite sœur Nawal

A la plus douce et à la plus tendre des sœurs.

Aucune dédicace ne peut exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement et mon grand amour.

Tu es toujours été là pour moi, à partager les moments difficiles mais aussi les plus joyeux, tu m'a soutenu et comblé tout au long de mon parcours,

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs Que cette thèse soit le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

À mon cher petit frère Achraf

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entourée, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, pour l'amour infini qui nous unit et les souvenirs inoubliables qui ont jalonné notre enfance.

À nos quelques querelles fraternelles qui ne sont que des preuves de notre complicité. Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

À mes grand-mères, Touda Allaoui et Fadma Allam « nana »

Deux bonnes âmes qui m'arrosent de leurs bénédictions et leurs prières.

Vous êtes deux perles rares.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour, ma reconnaissance pour votre tendresse intarissable et votre amour infini.

J'implore Dieu, le tout puissant, pour qu'il vous accorde une longue vie et une bonne santé.

A L'âme de mes grand parents Bassou Allaoui , Ibrahim Ouakhr et mon oncle Mohamed Allaoui

Vous étiez toujours avec moi, dans mon cœur et dans mon esprit J'aurais aimé que vous soyez présents ce jour. Puisse DIEU tout puissant, avoir vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A mes tantes et mes oncles et leurs conjoints, A mes cousines et cousins

A toute la famille Allaoui, Ouakhir, Allam et Khachouni

J'aurai aimé rendre hommage à tout un chacun d'entre vous en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux. J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Pour tous les moments de folies qu'on a passés ensemble, je vous dédie ma chère famille ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, vos encouragements, votre amour, votre patience et votre soutien quotidien tout au long de ces années.

A ma chère cousine Nidal

Je te remercie infiniment d'avoir répondu présente quand j'en avais le plus besoin, et de m'avoir soutenue et encouragée.

Merci aussi pour cette ambiance si spéciale avec laquelle tu m'as toujours entourée. Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée.

A ma belle-famille

A la mémoire de ma belle mère

Que Dieu tout puissant te procure Al Firdaws Al Aâla.

A mon beau-père Mohand, ma belle-sœur Hasna et son mari Bader.

Merci de m'avoir accueillie parmi vous et puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

A la famille Annassou

A mon oncle Mohamed et son aimable épouse Hadda

A mes chères Rachid, Soumaya, Aziza et son mari Yassine

Vous êtes pour moi une seconde famille.

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma considération la plus profonde et mon affection la plus sincère.

En implorant Dieu le tout-puissant de vous accorder une longue vie pleine de santé, de bonheur, de prospérité et de réussite que vous méritez.

Au plus beau cadeau que la FMPM m'a offert, mon amie,

ma sœur, Fatima Arabi

The best cardiologist to be...

A celle avec qui j'ai tout partagé durant mes études de médecine, à celle qui m'a ouvert les bras pour me reconforter dans mon désarroi et n'a jamais omis de les desserrer de peur que je ne tombe.

A celle qui a fait de mon bonheur sa priorité, ta présence dans ma vie a rendu l'impossible possible, les peines supportables.

C'est en grande partie Grâce à toi que je suis arrivée là et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait, Que Dieu garde notre amitié pour le reste de nos vies.

*A mes très chères amies Nassima Kadri, Najoua Yassine, Rim Zerhoudi,
Sophia Abdalilah et Jihane Ait Si Abdessadeq .*

Au plus beau cadeau de l'internat,

*À tous les moments qu'on a passés ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous
nos souvenirs. Vous êtes pour moi plus que des amies.*

*Je ne trouve pas une expression qui illustre ma reconnaissance les
sentiments de fraternité que je vous porte.*

*Je suis honorée de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite tout le
bonheur et le succès que vous méritez.*

*En hommage à notre belle amitié et aux années à venir. Que notre amitié
reste éternelle, que ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps
soit éternellement incassable.*

À ma chère amie et binôme d'externat Zakia Askhatir

Une belle rencontre comme on en fait peu.

*À tous les bons moments passés ensemble, à tous nos éclats de rire, à nos
souvenirs, je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de
prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance
et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a
partagés.*

A ma très chère amie et binôme que L'OPHTALMOLOGIE

M'a offert, Asmae Najah

*La douceur d'une collègue est un don du quotidien professionnel qui rend
la vie plus belle, je te remercie pour ton soutien et le lien tout particulier
qui nous a rassemblés depuis le début de notre spécialité en tant que
Binôme.*

Binôme un jour, binôme pour toujours !

A Mon groupe d'externat

Tant de souvenirs sur les bancs de la faculté et durant les stages, qui ont forgé notre personnalité et ont fait de nous les médecins que nous sommes aujourd'hui. Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

A mes amis, amies, Mes collègues de la FMPM et a l'honneur de la 18ème promotion des internes de MARRAKECH et L'AMIMA:

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

A professeur HAZIME RAJA Professeur Assistante d'immunologie

C'est difficile de dire en quelques mots ce que je vous dois. Vous m'avez fait le grand honneur de m'aider dans ce travail en consacrant de votre temps précieux pour le parfaire. Ce travail est le fruit de vos efforts.

Soyez-en remercié du fond du cœur et recevez, cher professeur, mes sincères sentiments de reconnaissance, de respect et de profonde sympathie .Merci d'avoir été si patiente avec moi et de m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher professeur, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.

*A toute l'équipe de Médecine nucléaire, de CCI, de Pédiatrie B et de la
Réanimation Maternelle*

*Vous avez marqué mes passages d'externat et d'internat. Vous êtes un
exemple de générosité, de persévérance, et d'excellence. Veuillez trouver
dans ce modeste travail l'expression de ma reconnaissance, mes respects
et mes sentiments les plus distingués.*

À l'ensemble de l'équipe du service d'immunologie ARRAZI .

À Tous Mes enseignants tout au long de mes études, particulièrement à :

Pr ELHOUCINE AZAAMI et Pr KHALID ELMESSBAHI

*En témoignage de tous les efforts déployés à enseigner toutes ces
générations, je vous dédie ce travail pour vous remercier du fond du
cœur pour votre soutien et encouragement, et pour vous exprimer ma
gratitude, ma reconnaissance et mon profond respect pour vous. Puisse
Dieu vous préserver, ainsi que votre petite famille et vous procurer tout
le bonheur et la prospérité et la santé.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail. A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et
social. A tous mes maîtres auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre. A
tous les médecins et le cadre médical. A tous les patients, puisse Dieu tout-
puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos
souffrances A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur A
tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.*



REMERCIEMENTS



J'ai longuement hésité à choisir des mots dont la sémantique se hisse au niveau des sentiments de remerciement, de reconnaissance et de gratitude que je désire exprimer à votre intention. Ayez l'amabilité, vous prie-je, de combler ces mots de leur sens le plus fort et le plus profond.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE :

Professeur Aït Sab Imane

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse. J'ai eu le privilège de passer par votre service durant ma formation et ai été témoin de vos qualités humaines et professionnelles. Je vous remercie également pour l'amabilité et l'affabilité avec lesquelles vous m'avez reçu. Veuillez accepter, chère maître, l'assurance de mon estime et de mon respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Professeur Brahim Admou

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger mon travail. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Vous m'avez comblée par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance. Vos remarques successives ont permis d'améliorer les différentes versions de ce travail. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je suis très touchée par votre disponibilité et par le réconfort que vous m'avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE :

Professeur Bassir Ahlam

Vous avez accepté avec bienveillance de participer à notre Jury. Nous sommes très sensibles à votre présence et nous vous remercions d'avoir bien voulu juger ce travail. C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi nos juges. Je tiens, en effet, à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

| | |
|------------------------|---|
| LNN | : Lupus néonatal |
| LES | : Lupus érythémateux systémique |
| SGS | : Syndrome de Gougerot Sjögren |
| AAN | : Anticorps anti-nucléaire |
| ENA | : Antigènes nucléaires extractibles |
| RNP | : Ribonucléoprotéine |
| DNA | : Acide désoxyribonucléique |
| FR | : Facteur rhumatoïde |
| ANCA | : Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies |
| c-ANCA | : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles cytoplasmiques |
| p-ANCA | : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles périnucléaires |
| APL | : Antiphospholipides |
| Sm | : Smith |
| Ig | : Immunoglobuline |
| DNA_n | : Acide désoxyribonucléique natif |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| TNF | : Tumor necrosis factor |
| TGF | : Transforming Growth Factor |
| ELISA | : Enzyme linked immunosorbent assay |
| HEp-2 | : Human epithelial type 2 |
| Ac | : Anticorps |
| IFI | : Immunofluorescence indirecte |
| BAVc | : Bloc auriculoventriculaire |
| CMD | : Cardiomyopathie dilatée |
| FEE | : Fibroélastoses endomyocardiques |
| ETT | : Echographie trans-thoracique |
| CRP | : Protéine C réactive |
| VS | : Vitesse de sédimentation |
| SA | : Semaine d'aménorrhée. |
| GNA | : Glomérulonéphrite aiguë |
| GN | : Glomérulonéphrite |
| HLA | : Human leukocyte antigen |
| AJI | : Arthrite juvénile idiopathique |
| LGM | : Lésion glomérulaire minime |
| MCP | : Métacarpo-phalangienne |
| IPD | : Inter-phalangiennes distale |
| IPP | : Inter-phalangienne proximale |
| CIA | : Communication inter-auriculaire |
| CIV | : Communication inter-ventriculaire |
| HTAP | : Hypertension artérielle pulmonaire |



PLAN



| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PATIENTS ET MÉTHODES | 4 |
| I. Méthodologie..... | 5 |
| 1. Type d'étude..... | 5 |
| 2. Lieu d'étude..... | 5 |
| 3. Durée de l'étude..... | 5 |
| 4. Population cible..... | 5 |
| II. Paramètres étudiés..... | 6 |
| 1. Paramètres sociodémographiques..... | 6 |
| 2. Paramètres cliniques..... | 6 |
| 3. Paramètres para-cliniques..... | 7 |
| 4. Paramètres immunologiques..... | 7 |
| III. Analyse statistique..... | 8 |
| IV. Considérations éthiques..... | 8 |
| RESULTATS | 9 |
| I. Données sociodémographiques..... | 10 |
| 1. Age..... | 10 |
| 2. Sexe..... | 10 |
| 3. Origine..... | 10 |
| II. Données cliniques..... | 11 |
| 1. Les antécédents des patients..... | 11 |
| 2. Circonstances de découverte..... | 12 |
| 3. Manifestations Cliniques..... | 12 |
| III. Données des examens paracliniques..... | 13 |
| 1. Bilan inflammatoire..... | 13 |
| 2. Bilan hématologique..... | 13 |
| 3. Bilan rénal..... | 14 |
| 4. Bilan hépatique..... | 15 |
| 5. Bilan radiologique..... | 15 |
| IV. Bilan immunologique..... | 17 |
| 1. Résultats généraux du bilan immunologique..... | 17 |
| 2. Anticorps anti-SSa/Ro..... | 18 |
| 3. les caractéristiques épidémiologiques des anticorps anti-SSa/Ro..... | 19 |
| 4. Les anticorps anti-SSa/Ro et auto-anticorps associées..... | 20 |
| 5. Les anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cliniques et paracliniques associées..... | 21 |
| V. Diagnostic retenu..... | 24 |
| DISCUSSION | 25 |
| A. Généralités..... | 26 |
| I. Historique..... | 26 |
| II. Anticorps anti-SSa/Ro..... | 26 |
| III. Anticorps anti-SSa/Ro et BAVc..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| IV. Autres auto-anticorps intervenant dans le lupus néonatal | 33 |
| V. Le passage transplacentaire des anti-SSA/Ro | 34 |
| VI. Pathogénie du lupus néonatal | 34 |
| VII. Caractéristiques cliniques du lupus néonatal | 35 |
| VIII. Caractéristiques des mères d'enfants ayant un lupus néonatal | 40 |
| B. Discussion de nos résultats | 41 |
| I. Données sociodémographiques | 41 |
| II. Données immunologiques | 42 |
| III. Dépistage du BAVc | 51 |
| IV. Traitement du BAVc | 52 |
| V. Forces et limites de l'étude | 56 |
| RECOMMANDATIONS | 57 |
| CONCLUSION | 60 |
| ANNEXES | 62 |
| RÉSUMÉS | 64 |
| BIBLIOGRAPHIE | 71 |



INTRODUCTION



Les anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La sont des protéines intracellulaires qui ont été initialement décrits dans les années 1970 en association avec le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) et le lupus érythémateux systémique (LES). Ils font partie d'un groupe d'auto-antigènes initialement appelés antigènes nucléaires extractibles (ENA), ils peuvent aussi être détectés chez les patients atteints de sclérose systémique, myosite et polyarthrite rhumatoïde [1].

Les anticorps anti-SSa/Ro ont également été identifiés chez des patients atteints de maladies hépatiques auto-immunes, d'infection par le virus de l'hépatite C ou de tumeurs, ainsi que chez 0,5 à 3% de la population saine [2,3].

Le système anti-SSa/Ro se compose d'anticorps dirigés contre deux antigènes, Ro52 et Ro60, dont les structures, les fonctions et même les localisations cellulaires sont différentes. Ro60 appartient à la famille des protéines TROVE, dont les membres sont impliqués dans la réparation des ARN non codants mal repliés et dans la survie cellulaire après une exposition aux rayons ultraviolets [4,5]. Ro52 est une ligase E3 de la famille TRIM ayant plusieurs fonctions, dont la régulation de la production de cytokines pro-inflammatoires, l'induction de l'apoptose et les réponses antivirales [6,7].

L'existence d'anticorps anti-SSa/Ro chez la mère expose au risque de survenue d'un lupus néonatal chez le fœtus ou le nouveau-né via leur passage placentaire. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées et cardiaques avec notamment le risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant généralement sur cœur sain entre 16 et 24 semaines d'aménorrhée (SA). Le risque de survenue de BAV est rare, de l'ordre de 1 % chez les femmes avec anticorps anti-SSa/Ro et/ou anti-SSb/La. Selon les données de la littérature, le risque de récurrence serait d'environ 17-19%, mais possiblement inférieur à 10% lorsque de l'hydroxychloroquine est prescrite avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée [8 ,9].


Le rôle pathogène de ces anticorps est attesté par le fait que, à l'exception du cas de BAVc, les manifestations cliniques disparaissent en même temps que les anticorps de la circulation de l'enfant. L'association des auto-anticorps maternels au développement des lésions cardiaques du lupus néonatal est aujourd'hui établie [10], bien que le mécanisme pathogénique

exact soit encore discuté. La rareté de cette atteinte suggère que sa pathogénie n'est pas en rapport uniquement avec les auto-anticorps. Il est possible que la réactivité des anticorps à un épitope spécifique soit responsable du déclenchement des lésions ou qu'il s'agisse d'une pathogénicité supérieure [11].


Les maladies maternelles les plus fréquemment impliquées sont le LES et le SGS, mais jusqu'à un tiers de ces mères peuvent être asymptomatiques [12].

Pour cela il est nécessaire de reconnaître la physiopathologie et les manifestations cliniques et paracliniques liées à ces auto-anticorps afin d'instaurer une surveillance multidisciplinaire clinique, biologique et échographique du fœtus ainsi que la mère au cours de la grossesse.

Le but de notre travail est de tirer les différentes manifestations cliniques liées aux anticorps anti-SSa/Ro chez la population pédiatrique.



PATIENTS ET MÉTHODES



I. Méthodologie :

1. Type d'étude :

Notre étude est une étude transversale à visée descriptive portant sur la totalité des patients envoyés de la pédiatrie pour lesquelles les anticorps anti-SSA/Ro sont été demandés.

2. Lieu d'étude :

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

- Pédiatrie B : 25 patients.
- Réanimation pédiatrique : 1 patient.

2.2. 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 7 ans, allant de septembre 2013 à décembre 2020.

4. Population cible :

L'étude a concerné la population pédiatrique, hospitalisée au niveau des différents services cliniques suscités.

4.1. Critères d'inclusion :

Patients dont le bilan immunologique a été réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

4.2. Critères d'exclusion:

Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

Patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé.

II. Paramètres étudiés :

Les données cliniques et para-cliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Voir annexe 1), comportant :

1. Paramètres sociodémographiques :

- ✚ Age
- ✚ Sexe
- ✚ Origine

2. Paramètres cliniques :

- ✚ Les antécédents personnels et familiaux (maladie de système, cas similaires...).
- ✚ Les circonstances de découverte.
- ✚ Les manifestations cliniques: générales (fièvre, altération de l'état général), rhumatologiques (arthralgies..), cutané-muqueuses (photosensibilité, érythème malaire...), cardio-pulmonaires (dyspnée, bradycardie...), rénales, infectieuses, neurologiques (céphalées et autres), etc.

3. Paramètres para-cliniques :

- ✚ Hémogramme : Hb, GB, plaquettes.
- ✚ Bilan rénal : urée, créatininémie, DFG, PU de 24h, ...
- ✚ Bilan hépatique : ASAT/ALAT.
- ✚ Bilan d'inflammation : VS, CRP.
- ✚ Bilan radiologique : échographie trans-thoracique (ETT)...

4. Paramètres immunologiques :

Les paramètres immunologiques étudiés étaient basés sur la recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN), complétés on fonction de la positivité par la recherche des anticorps anti-DNAn, les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (ENA); (anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-Sm, anti-RNP) :

- ✚ La recherche des anticorps antinucléaires a été réalisée grâce à la technique d'immunofluorescence Indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lame Kallestad, Bio-Rad) avec un seuil de détection de 1/80 :
 - Les anticorps anti-DNA natifs ont été recherchés à l'aide d'une technique immuno-enzymatique de type ELISA (DNA natif, AESKU, seuil : 16 UI/ml) ou et/ou par immunofluorescence indirecte sur substrat de Crithidia Luciliae (Kallstad, Biorad, seuil : 1/10).
 - La détermination des spécificités anti ENA réalisée grâce à la combinaison des techniques immunodot (D-Tek, AESKU) et méthode immunoenzymatique de type ELISA (ENA profile, Biorad).

Et selon la prescription médicale et les données cliniques nous avons complété par la recherche des :

- ✚ Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : recherchés par immunofluorescence indirecte (lames de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol et au formol, Bio-rad, seuil = 1 :20).
- ✚ Anti-phospholipides (APL) IgG et IgM : détectés par la technique d'ELISA I (seuil : IgG: 23, IgM : 11MPL).
- ✚ La recherche du FR a été réalisée par néphélométrie (Seuil : 12 UI ml).
- ✚ Complément C3 et C4 dosés par néphélométrie.

III. Analyse statistique :

L'analyse des données de l'étude a été faite à l'aide d'un tableau Excel, permettant le calcul des pourcentages, des moyennes et écart-types.

IV. Considérations éthiques :

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



RESULTATS



I. Données sociodémographiques :

Notre étude a inclus une population de 26 patients répartis comme suit :

1. Age :

La moyenne d'âge des patients était de 7,30 ans avec un écart type de 3.73 et des extrêmes allant de 1 jour à 15 ans.

2. Sexe :

La population était majoritairement dominée par le sexe féminin, avec 19 filles, soit 73%, et 7 (27%) garçons. Le sex-ratio F/M était de 2,7 (Figure-1).

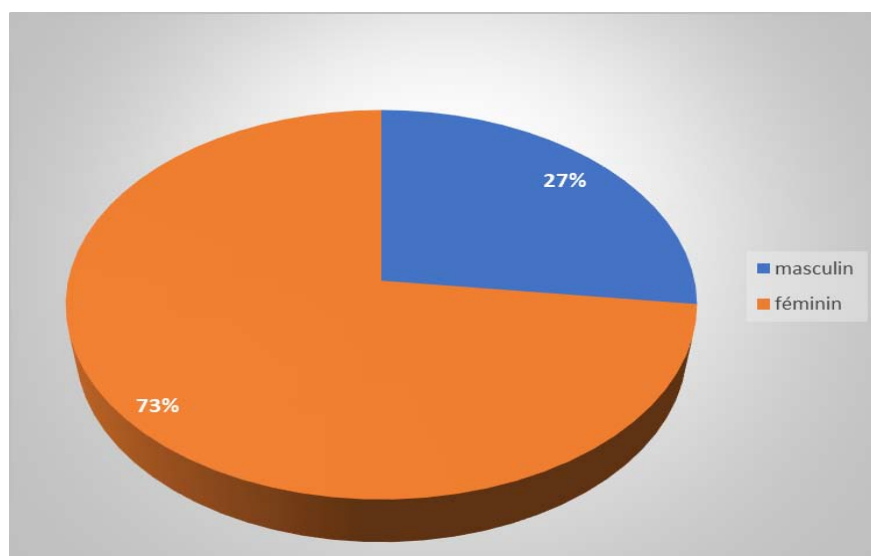


Figure-1 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Origine :

La majorité des patients était (58%) originaire de la région de Marrakech et le reste des patients provenaient d'autres régions du Maroc (42%) (Tableau-1).

Tableau-I : Répartition d'origine dans notre population.

| Origine | Nombre |
|----------------------|--------|
| Régions de Marrakech | 15 cas |
| Goulmim | 2 cas |
| Azilal | 2 cas |
| Agadir | 2 cas |
| Taroudante | 1 cas |
| Sidi Ifni | 1 cas |
| Safi | 1 cas |
| Elkalaa Sraghna | 1 cas |
| Beni-Mellal | 1 cas |

II. Données cliniques :

1. Antécédents des patients :

Les antécédents de nos patients sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : Les antécédents présents chez nos patients.

| ATCDs Personnels | ATCDs Familiaux | Nombres | Pourcentage |
|--|--|---------|-------------|
| - | Mère atteinte de syndrome de Gougerot | 1 cas | 3.84% |
| - | LEAD chez la mère | 1 cas | 3.84% |
| - | Tante maternelle suivie pour sclérodémie | 1 cas | 3.84% |
| - | Syndrome de marshall | 1 cas | 3.84% |
| Infection respiratoires à répétition | - | 2 cas | 7.69% |
| Accouchement par césarienne à cause d'une bradycardie fœtale | - | 2 cas | 7.69% |
| Hypothyroïdie sous levothyrox | - | 2 cas | 7.69% |
| GNA maligne compliquée de Press syndrome | - | 2 cas | 7.69% |
| Maladie cœliaque | - | 1 cas | 3.84% |
| Primo-infection tuberculeuse | - | 1 cas | 3.84% |
| Rhumatisme articulaire aigue | - | 1 cas | 3.84% |
| Gastrite antrale non atrophique | - | 1 cas | 3.84% |
| AJI | - | 1 cas | 3.84% |

2. Circonstances de découverte:

Les manifestations révélatrices dans notre série étaient polymorphes, dominées par les manifestations cutanéomuqueuses (50%) et articulaires (30%) (Figure-2).

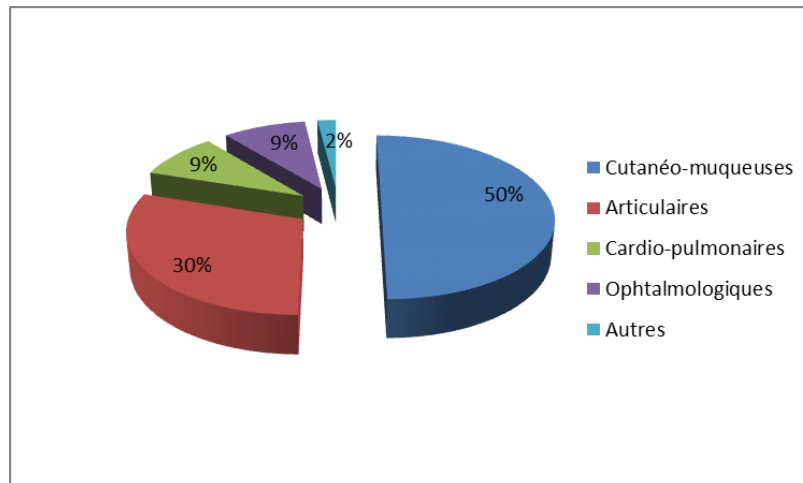


Figure-2 : Répartition des patients selon les circonstances de découvertes.

3. Manifestations Cliniques:

Les différents signes cliniques observés chez nos patients étaient variables : cutanéomuqueux (érythème malaire, photosensibilité, aphtose buccale), articulaires, cardiopulmonaires (bradycardie, dyspnée), rénales (hématurie, protéinurie), infectieux, neurologiques et généraux (Figure-3).

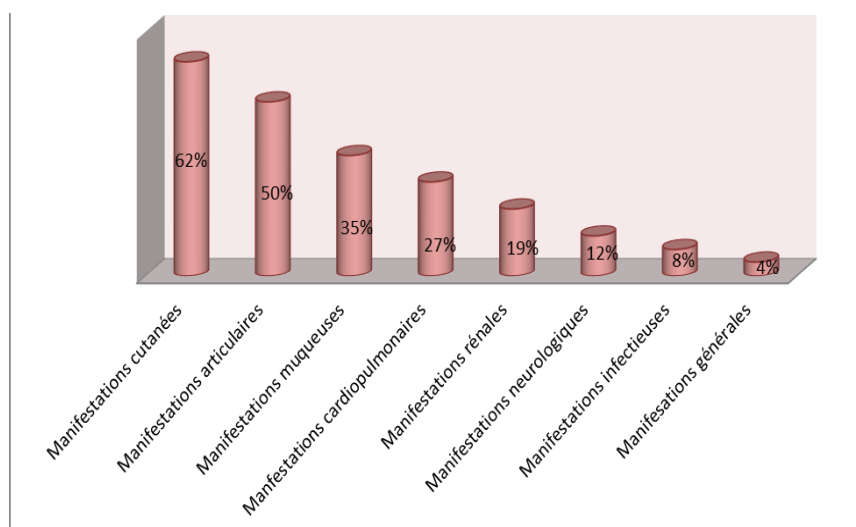
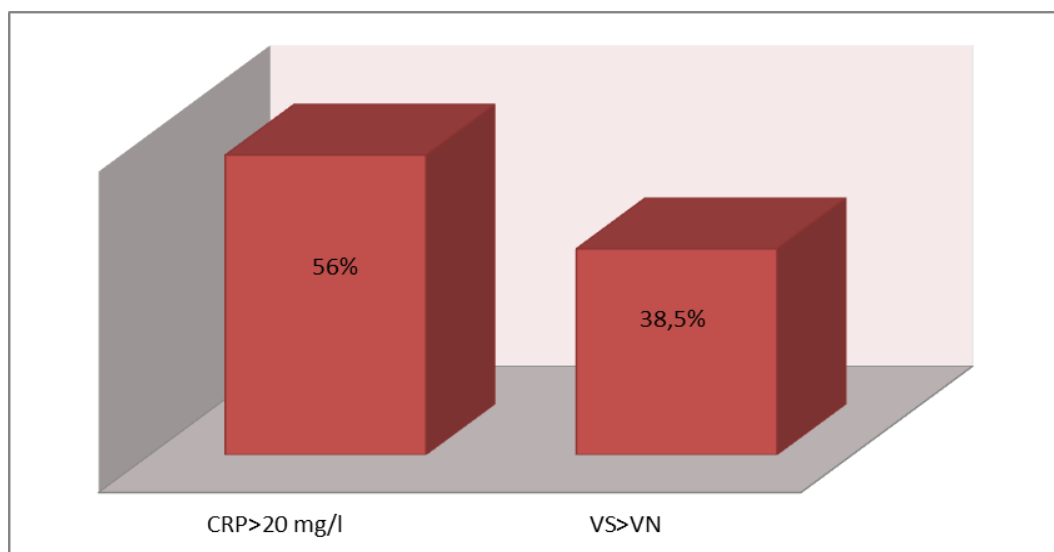


Figure-3 : Les différentes manifestations cliniques retrouvées chez nos patients.

III. Données des examens para-cliniques :

1. Bilan inflammatoire:

- ✓ La vitesse de sédimentation (VS), explorée chez 13 cas, était normale chez 8 patients (61.5%) et augmentée chez 5 patients (38.5%).
- ✓ La CRP était dosée chez 16 patients, elle était normale chez 7 d'entre eux (44%), et supérieure à 20 mg/l chez 9 patients (56%) (Figure-4).



VN : Valeur normale VS : Vitesse de sédimentation CRP : Protéine C réactive

Figure-4: Répartition des patients selon la présence du syndrome inflammatoire.

2. Bilan hématologique :

Les anomalies hématologiques étaient dominées par l'anémie, retrouvée chez 42.3% des cas, suivie par la leucopénie retrouvée chez 27% des cas puis la thrombopénie chez 23% des cas et la pancytopenie chez 22% des cas (Figure-5).

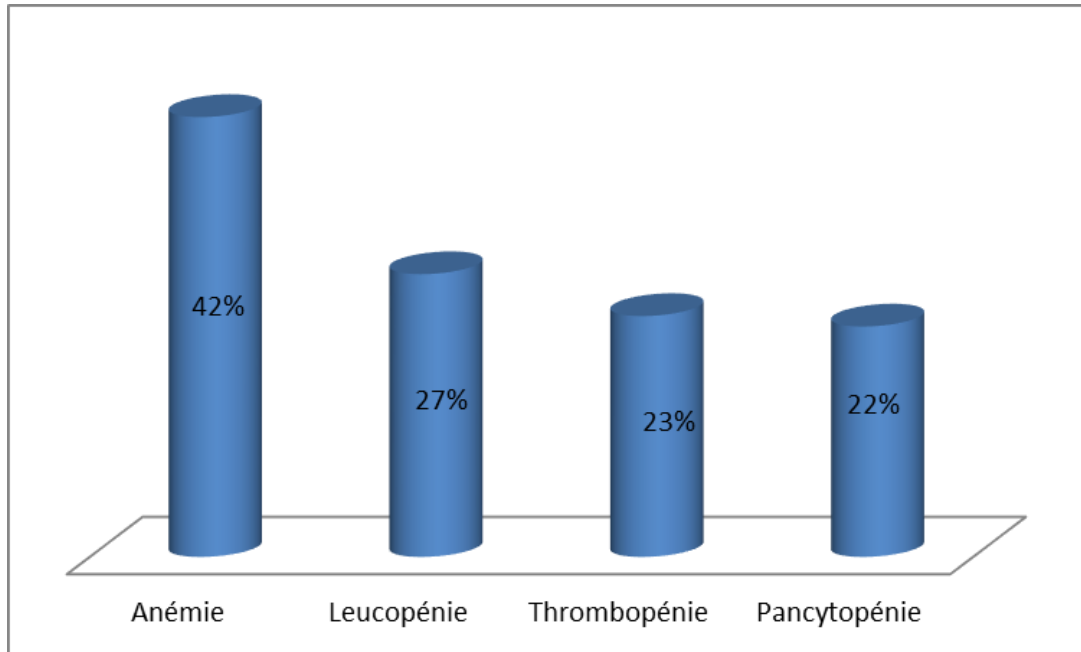


Figure-5 : La répartition de nos patients selon l'atteinte hématologique.

3. Bilan rénal :

Le bilan rénal a été fait chez tous nos patients et a mis en évidence les résultats suivants :

3.1. La fonction rénale :

L'évaluation de la fonction rénale avait montré une insuffisance rénale chez un seul patient soit 3.8%.

3.2. Protéinurie des 24 heures :

La protéinurie des 24h était positive chez 3 patients soit 11.5%.

3.3. Anomalies du sédiment urinaire :

Les anomalies du sédiment urinaire étaient présentes chez 3 patients soit 11.5% à type d'hématurie.

3.4. Etude anatomopathologique :

La ponction biopsie rénale a révélé une glomérulonéphrite membrano-proliférative diffuse (1 cas), un aspect de LGM (2 cas), glomérulonéphrite extra membraneuse stade 3 (1 cas) et une glomérulonéphrite stade 1 (1 cas).

4. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez 10 patients soit 38.4% et avait objectivé une élévation des transaminases chez 5 patients soit 50%.

5. Bilan radiologique :

5.1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique pratiquée chez 13 patients et avait objectivé un élargissement médiastinal chez 1 cas et sans anomalies chez le reste des patients.

5.2. Echocardiographie :

L'ETT a été faite chez 13 patients révélant :

- Un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet chez 2 nouveaux nés.
- Une cardiomyopathie dilatée (CMD) chez un seul enfant âgé de 7 ans.
- Une coarctation de l'aorte chez un enfant.
- Une péricardite chez un patient.
- Un canal atrio-ventriculaire intermédiaire, une CIA ostium primum 19 mm, CIV d'admission du 5 mm, une insuffisance mitrale sévère avec un rétrécissement mitral sévère, HTAP sévère et une insuffisance tricuspидienne sévère chez un patient.

5.3. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 5 de nos patients et avait objectivé :

- ✓ Une hépatomégalie homogène (1 cas).

- ✓ Un foie d'hépatopathie chronique avec signes d'hypertension portal (1 cas).
- ✓ Epanchement abdominale de grande abondance (1 cas).
- ✓ Splénomégalie micronodulaire et adénopathies profondes (1 cas).

5.4. Echographie rénale :

L'échographie rénale était réalisée chez 3 de nos patients et s'est avérée normale.

5.5. Autres :

- ✚ Une TDM thoracique réalisée chez un cas de nos patients a montré une pneumopathie interstitielle bilatérale.
- ✚ Une TDM thoraco-abdominopelvienne a été réalisée chez 2 patients : La première a montré une splénomégalie micronodulaire avec multiples adénopathies médiastinales intra et rétro-péritonéales et la deuxième a objectivé une collection des parties molles latéro et pré-vertébrale gauche. Une IRM cérébrale a été réalisée chez un patient a montré un PRES syndrome.
- ✚ Une échographie-doppler des membres inférieurs, réalisée chez un patient, a montré une thrombose sous surale bilatérale.
- ✚ Une IRM sacro-iliaque, réalisée chez un seul patient a objectivé une spondylodiscite L5-S1 compatible à une spondylodiscite tuberculeuse.
- ✚ Une angio-IRM oculo-orbito-cérébrale a été réalisé chez un patient révélant une névrite optique.
- ✚ Une angio-TDM du membre inférieur a été réalisée chez un patient objectivant un ralentissement du flux.

IV. Bilan immunologique :

1. Résultats généraux du bilan immunologique :

1.1. Auto-anticorps :

La recherche des AAN a été effectuée chez tous nos patients. Les AAN étaient positifs chez 13 patients soit 50%.

L'aspect des AAN à l'IFI était de type moucheté dans 54%(n= 7) des cas, d'aspect homogène dans 23% (n=3) de nature nucléolaire chez 15% des cas (n=2) et d'aspect mixte chez 7.6% (n=1) (Figure-6).

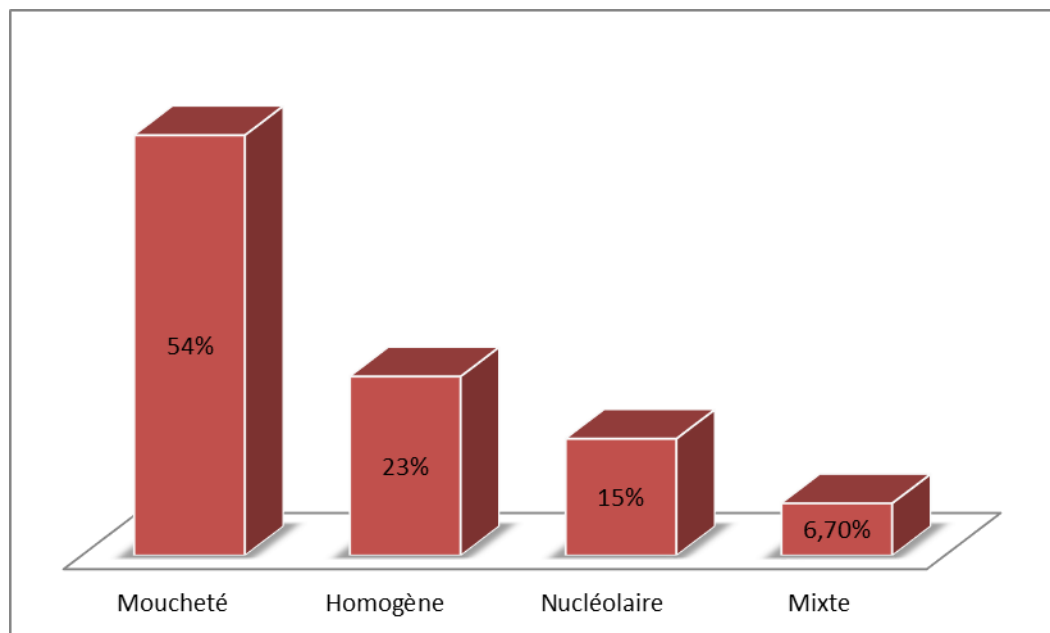


Figure-6: Aspects IFI des AAN chez nos patients.

La recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect p-ANCA dans 9 % des cas (n=1) et un aspect c-ANCA dans 9% des cas (n=1).

Les anticorps anti phospholipides ont été recherchés chez 9 patients, étaient présents chez 44.4% des cas (n=4).

1.2. Spécificités des anticorps antinucléaires retrouvés :

Les auto-anticorps retrouvés chez nos patients étaient dominés par les anticorps anti-SSa/Ro (8 cas), les anticorps anti-SSb/La (5 cas), les anticorps anti-DNAN (2 cas), les anti-Sm (1 cas) les anticorps anti-RNP (1 cas). Le résultat de l'ensemble des auto-anticorps retrouvés est rapporté dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Répartition des spécificités antinucléaires chez les patients de notre série.

| | Nombre de cas | % |
|-------------|---------------|------|
| Anti-SSa/Ro | 8 | 61.5 |
| Anti-SSb/La | 5 | 38.4 |
| Anti-DNAN | 2 | 15.3 |
| Anti-Sm | 1 | 7.6 |
| Anti-RNP | 1 | 7.6 |

1.3. Système du complément :

L'exploration du complément a été faite chez un seul patient, soit 4.3% montrant une baisse combinée du C3 et C4.

1.4. Facteur rhumatoïde :

Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 4 patients soit 17.4% avec un taux de positivité de 50 % (n=2).

2. Anticorps anti-SSa/Ro :

Les anticorps anti-SSa/Ro était positifs chez 31 % des cas (n=8) (Figure-7).

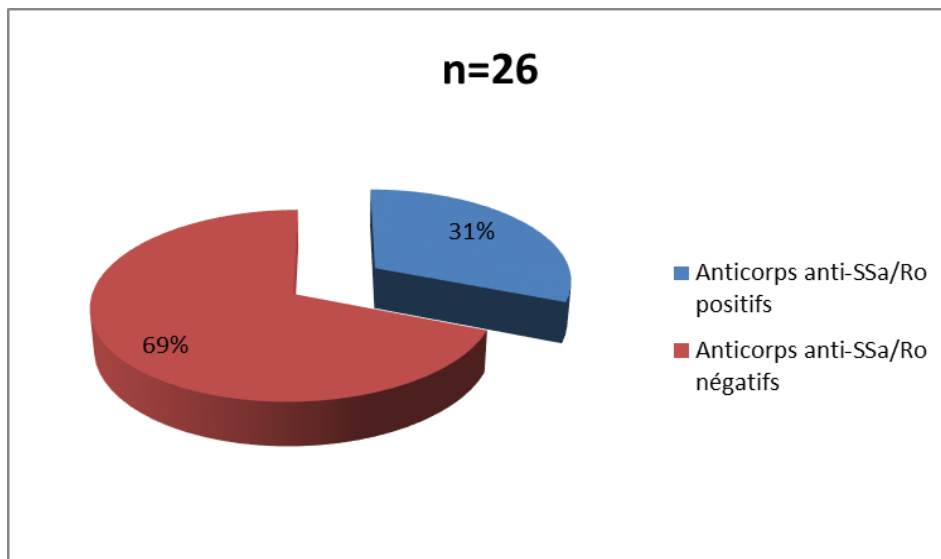


Figure-7 : Répartition de nos patients selon la positivité des anticorps anti-SSa/Ro.

3. les caractéristiques épidémiologiques des anticorps anti-SSa/Ro :

3.1. Les anticorps anti-SSa/Ro selon le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance des anticorps anti-SSa/Ro (75%) chez le sexe féminin (Figure-8).

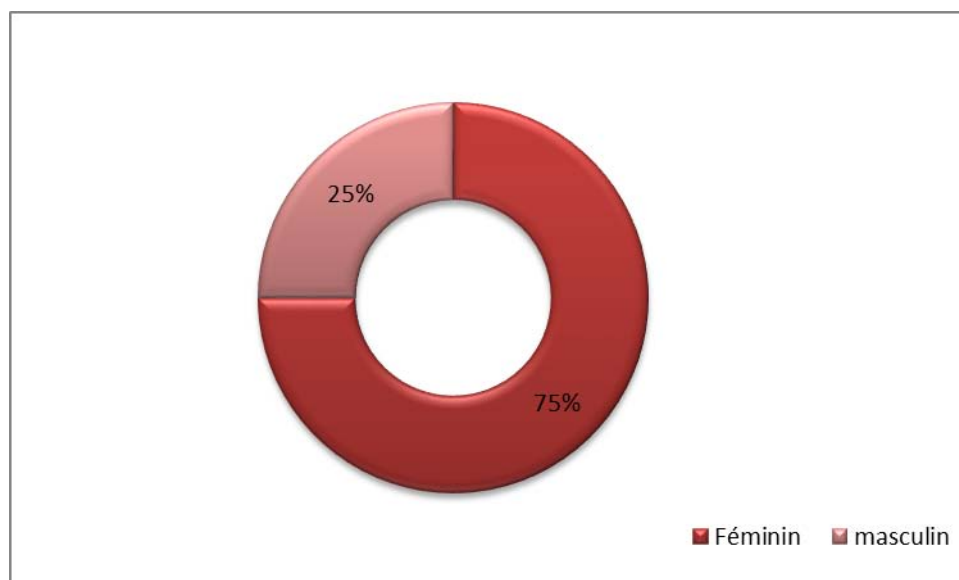


Figure-8 : Répartition des anticorps anti-SSa/Ro selon le sexe.

3.2. Les anticorps anti-SSa/Ro selon l'âge:

Dans notre série, l'âge retrouvé était variable avec une moyenne d'âge de 6.25 ans avec des extrêmes allant de 1 jour à 15 ans. L'ensemble des résultats est détaillé dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV : Répartition des anticorps anti-SSa/Ro selon l'âge de nos patients.

| Age | Nombre | Pourcentage |
|---------|--------|-------------|
| 1 jour | 2 | 33.3% |
| 6 jours | 1 | 16.6% |
| 5 ans | 1 | 16.6% |
| 7 ans | 1 | 16.6% |
| 11 ans | 1 | 16.6% |
| 12 ans | 1 | 16.6% |
| 15 ans | 1 | 16.6% |

4. Les anticorps anti-SSa/Ro et auto-anticorps associés :

- ✚ Dans notre série, les anticorps anti-SSa/Ro sont associés à d'autres AAN :
 - Aux anticorps anti-SSb/La chez 62.5% des cas (n=5).
 - Aux anticorps anti-DNAn chez 25% des cas (n=2).
 - Aux anticorps anti-RNP chez 12.5% des cas (n=1).
 - Aux anticorps anti-Sm chez 12.5% des cas (n=1).
- ✚ Nous avons noté une association des anticorps anti-SSa/Ro aux anticorps anti-phospholipides chez 50 % des cas (n=4) et aux ANCA chez 37.5% des cas (n=3) (Figure-9).

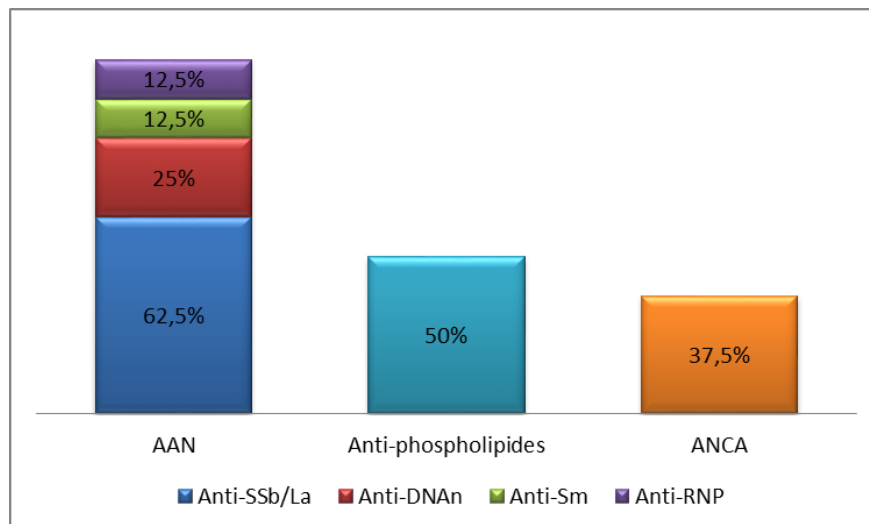


Figure-9 : Répartition des auto-anticorps associés aux anticorps anti-SSa/Ro dans notre série.

5. Les anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cliniques et para-cliniques associées :

Les différentes manifestations cliniques et para-cliniques associées aux anticorps anti-SSa/Ro dans notre série ont été répartis comme suit (Figure-10).

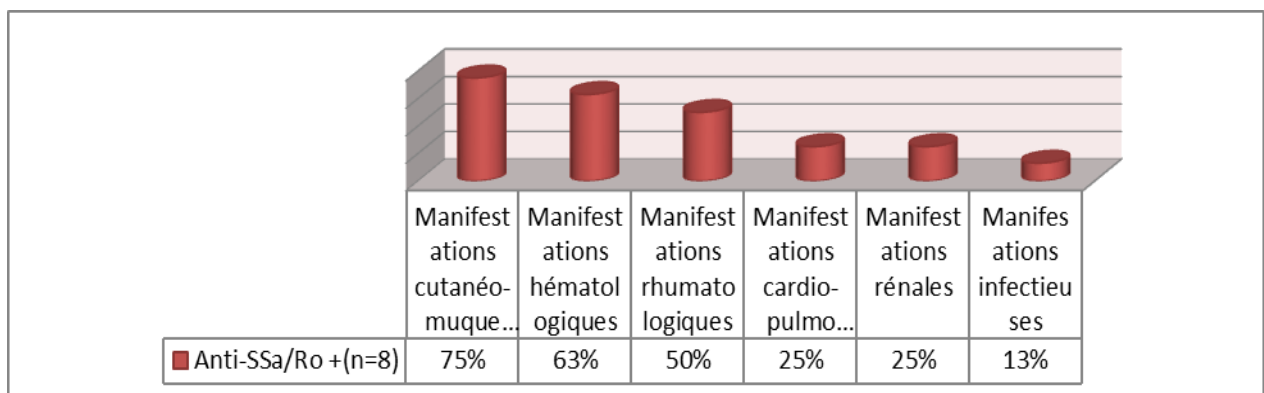


Figure-10: Les principales manifestations cliniques et paracliniques retrouvées chez les patients présentant des anticorps *anti-SSa/Ro*.

5.1. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cutanéomuqueuses:

Dans notre série, Les manifestations cutanéomuqueuses étaient présentes chez 75% des cas (n=6), dominées par l'érythème malaire et la photosensibilité. La répartition des différentes manifestations cutanéomuqueuses révélées chez nos patients est rapportée dans le tableau V:

Tableau V : Répartition de nos patients selon les manifestations cutanéomuqueuses

| Signes Cutanéomuqueux (n=6) | Nombre | Pourcentage |
|--------------------------------|--------|-------------|
| Erythème malaire | 3 | 50% |
| Photosensibilité | 2 | 33.33% |
| Livedo | 1 | 16.6% |
| Purpura | 1 | 16.6% |
| Sécheresse buccale et oculaire | 1 | 16.6% |

5.2. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations hématologiques :

Dans notre série, les anomalies hématologiques retrouvées chez 63% des cas (n=5), étaient dominées par l'anémie (63%) suivie par la leucopénie (50%) puis la thrombopénie (38 %) et la pancytopénie (25%) (Figure-11).

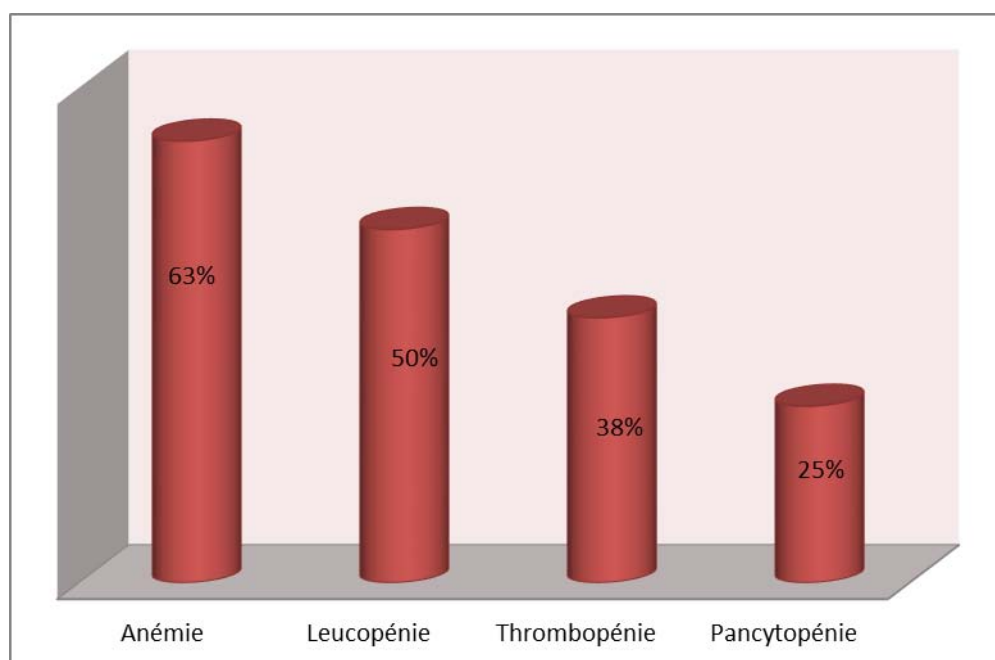


Figure-11: Les différents types de cytopénies associées aux anticorps anti-SSa/Ro.

5.3. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations rhumatologiques :

Les manifestations rhumatologiques présentes chez 50 % de nos patients (n=4), et étaient dominées par les poly-arthralgies inflammatoires Fixes, additives et non déformantes des grosses articulations.

La répartition des types d'articulations atteintes est rapportée dans le tableau VI.

Tableau VI: Répartition de nos patients selon les manifestations rhumatologiques.

| Manifestations articulaires (n=4) | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------------------|--------|-------------|
| Genoux | 4 | 100% |
| IPP | 4 | 100% |
| Coudes | 3 | 75% |
| IPD | 3 | 75% |
| Chevilles | 2 | 50% |
| MCP | 2 | 50% |
| Poignets | 1 | 25% |

5.4. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cardiopulmonaires:

a. Cliniques :

Dans notre série nous avons objectivé des manifestations cardiaques à type de bradycardie fœtale chez 25% des cas (n=2) et dyspnée chez un enfant soit 12.5%.

b. Paracliniques :

L'ETT réalisée chez nos patients a objectivé un bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc) chez 25.5% des cas (n=2) dont l'évolution était fatale, une cardiomyopathie dilatée (CMD) chez 12.5% des cas (n=1), une péricardite chez 12.5% (n=1) (Figure-12).

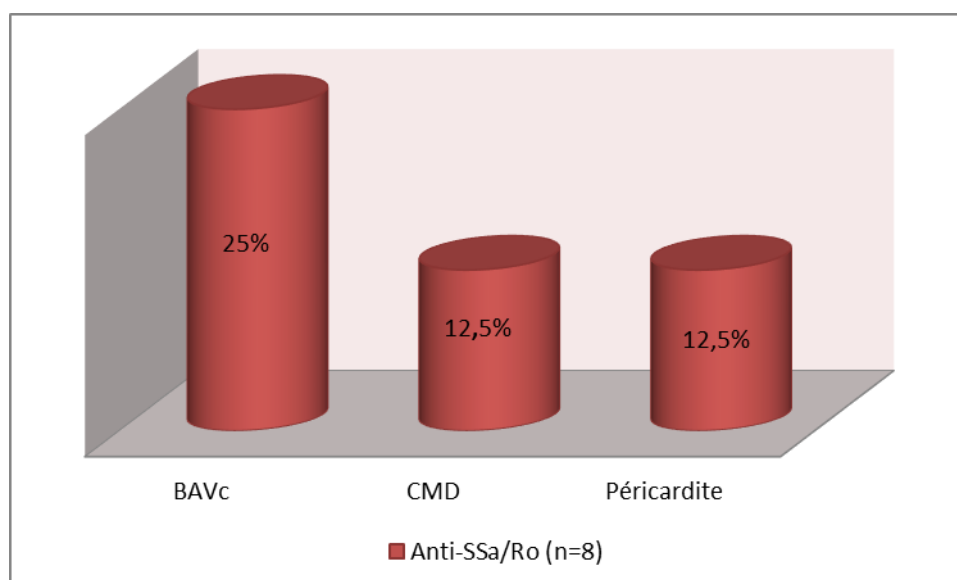


Figure-12 : Les atteintes cardiaques objectivées à l'ETT.

5.5. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations rénales:

Dans notre série 5 patients soit 19.23% avaient des manifestations rénales à type d'hématurie, protéinurie. La recherche des anticorps anti-SSa/Ro était positifs chez 2 cas soit 25%.

5.6. Anticorps anti anti-SSa/Ro et manifestations infectieuses:

Dans notre étude nous avons noté une infection urinaire à Escherichia coli (E.Coli) chez 12.5% (n=1).

5.7. Les anticorps anti-SSa/Ro et manifestations neurologiques:

Nous n'avons noté aucune manifestation neurologique chez nos patients.

V. Diagnostic retenu:

Le diagnostic clinique retenu sur l'ensemble des arguments cliniques, radiologiques et biologiques et ou histologiques correspondait à 3 cas de lupus néonatal (37.5%), 4 cas de LES (50 %) et 1 cas de maladie de Behçet (12.5%) (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des patients selon le diagnostic retenu.

| DIAGNOSTIC | Nombre | Pourcentage |
|-------------------|---------------|--------------------|
| Lupus néonatal | 3 | 37.5% |
| LES | 4 | 50% |
| Maladie de Behçet | 1 | 12.5% |



DISCUSSION



A. Généralités :

I. Historique :

L'anticorps anti-Ro est un anticorps de type précipitine décrit initialement en 1969 par Clark, Reich et Tomasi, chez un patient qui avait une dermatite photosensible avec un érythème malaire ainsi qu'une polysérose. Les rhumatologues et les dermatologues qui l'examinaient ont suspecté un lupus érythémateux systémique (LES), bien que les déterminations de routine des AAN aient révélé des résultats non significatifs. Ce système d'anticorps a été nommé Ro (d'après les deux premières lettres du nom de famille du patient) [13].

Par la suite en 1974, Mattioli et Reichlin ont décrit un autre système de précipitine appelé La (d'après les deux premières initiales du nom de famille du patient) [14]. En 1975, Alspaugh et Tan ont démontré la présence de deux systèmes d'auto-anticorps appelés SS-A et SS-B dans le SGS [15]. Et ensuite Alspaugh et Maddison ont établi l'identité de SS-A avec Ro et SS-B avec La, d'où la nomination actuelle d'anticorps Anti SSa/Ro et Anti SSb/La [16].

II. Anticorps anti-SSa/Ro :

1. La cible antigénique des anticorps anti-SSa/Ro :

1.1. La cible antigénique Ro52 :

a. Structure :

Ro52 a été décrite en 1988 comme l'une des protéines ciblées par les anticorps anti-SSa/Ro [17], la Ro52 contient un motif RING et un motif B-box, suivi d'un domaine à bobine spiralée (CC) et d'une région B30.2 (ou PRYSPRY) à l'extrémité C-terminale [18].

Le motif RING, B-box et coiled-coil (RBCC) place Ro52 dans la famille des protéines à motif tripartite (TRIM) (Figure-13). En tant que protéine TRIM, Ro52 est également appelée TRIM2 [19].

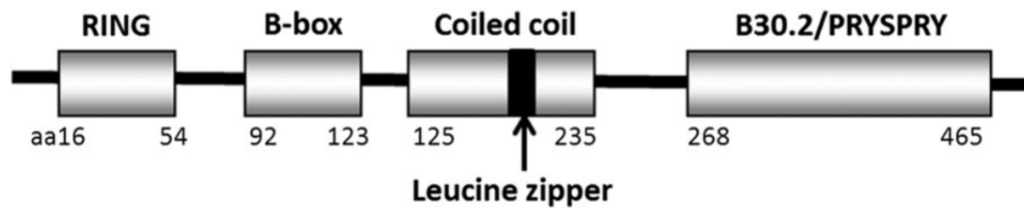


Figure-13 : Les domaines structuraux de la protéine Ro52[18].

b. Fonction :

Comme plusieurs autres protéines TRIM, Ro52 a une activité de ligase E3 et agit dans le processus d'ubiquitination [20] ; l'ubiquitination est un mécanisme de modification post-traductionnelle des protéines qui permet aux cellules eucaryotes de contrôler les processus biologiques tels que la dégradation, le trafic et l'activation des protéines [21].

Ro52 peut donc réguler les substrats cytoplasmiques et nucléaires via l'ubiquitination, les substrats décrits médiée par Ro52 comprennent IRF3, IRF5, IRF7 et IRF8, il a été démontré que Ro52 diminue leur activité transcriptionnelle [22].

Sabile et al. ont rapporté que le knock-down de Ro52 conduit à une altération de la progression du cycle cellulaire en raison de l'accumulation de p27 et de l'impossibilité de la cellule à entrer en phase S [23].

Ro52 peut déclencher une action pro-inflammatoire en affectant la synthèse de l'interleukine 2, il est également impliqué dans l'apoptose cellulaire [24, 25,26,27], l'activation ou la prolifération des cellules T [28].

1.2. La Cible antigénique Ro60:

a. Structure :

Ro60 est une protéine dont le poids moléculaire est de 60 kD. Elle est également appelée TROVE2, est constituée de deux domaines : l'un d'eux a une structure similaire à celle du facteur de von Willebrand et il est également présent dans l'espace extracellulaire et participe à l'adhésion cellulaire. Le 2eme domaine il a une structure d'hélice alpha et il est responsable de la liaison des acides nucléotidiques [29].

b. Fonction :

L'antigène Ro60 est une protéine du complexe hY-ARN, qui peut se lier à des ARN non codants, contribuant ainsi à sa dégradation [29]. Chen a prouvé en 2003 que la protéine Ro60 augmente la survie cellulaire après une exposition aux rayons ultraviolets [30].

2. Moyens de mise en évidence des anticorps anti-SSa/Ro :

Leur détection repose sur une démarche en cascade : toute recherche d'AAN commence par un dépistage par immunofluorescence indirecte (IFI), puis si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification dont l'objectif est la caractérisation du ou des antigènes cibles reconnus par l'AAN dépisté [31].

2.1. Dépistage des AAN :

La technique de référence pour le dépistage des AAN c'est l'IFI. Elle repose sur l'utilisation de cellules HEp2 (Human Epithelial cell line type 2), qui appartiennent à une lignée dérivée d'un carcinome laryngé humain [32]. Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification des différents types d'auto-anticorps [33,34]. En pratique, les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. Le seuil de détection (ou de positivité) utilisé est généralement de 1/160 ème chez l'adulte et 1/80 ème chez l'enfant [35].

Les différents types de fluorescence correspondent généralement à différentes spécificités (cibles) des anticorps du patient pour des composants cellulaires, qui sont eux-mêmes associés à différentes connectivites .Les anticorps anti-SSa/Ro se manifestent par un aspect moucheté (figure-14) mais leurs négativités n'élimine pas leurs présence d'où l'intérêt d'utilisé les cellules HEP 2000 [36].

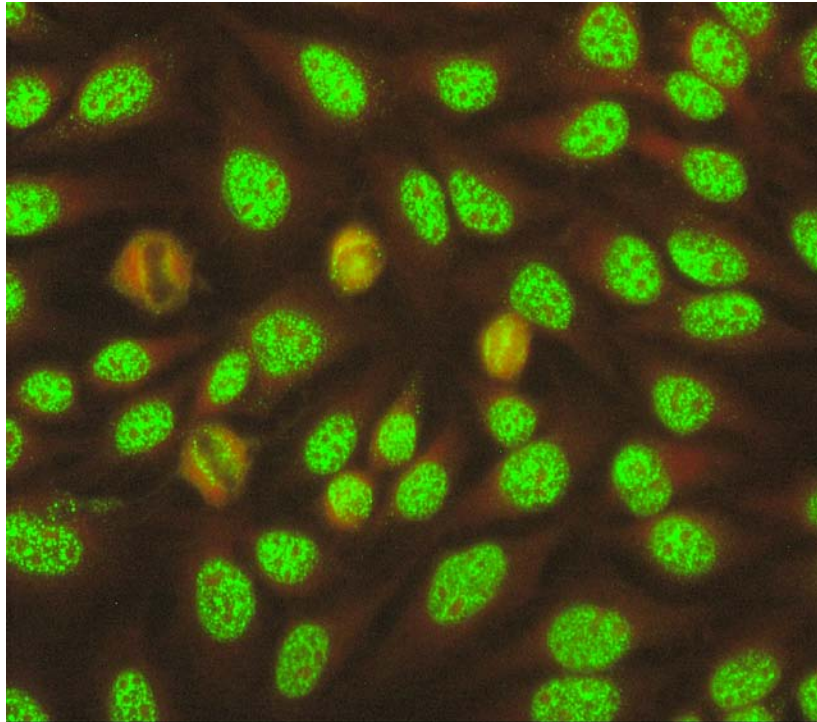


Figure-14 : Fluorescence mouchetée observée à l'immunofluorescence indirecte (service d'immunologie CHU Mohamed VI).

2.2. Détection des ENA :

a. Les méthodes immuno-enzymatiques :

- ✚ **L'Elisa** : également appelée EIA (enzyme immuno assay), est une technique de détection immuno-enzymatique des complexes antigènes-anticorps d'intérêt et cela grâce à une réaction colorée produite par l'action d'une enzyme préalablement fixée à un anticorps ou à un antigène sur un substrat. L'intensité de la coloration obtenue, mesurée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'anticorps ou d'antigène recherchés. Le résultat peut être exprimé de manière qualitative, ou semi-quantitative par comparaison de la densité optique de l'échantillon avec celle d'une série de calibrateurs, ou quantitative si l'on utilise une gamme étalon (solution de concentration connue de l'analyte). Le seuil de détection des ELISA quantitatives est de l'ordre du pmol/L ou ng/L [37,38].

- ✚ **L'immuno-dot** : consiste à déposer les antigènes sur une membrane de nitrocellulose et la présence d'anticorps est révélée par une réaction colorée. Cette technique permet une identification ponctuelle en urgence sur un sérum individuel, mais la sensibilité et la spécificité des tests sont conditionnées par le choix et la qualité des préparations antigéniques utilisées. Ces tests permettent l'identification simultanée de plusieurs anticorps sur une même bande [32].
- ✚ **L'immuno-blot** : Cette technique, qui utilise généralement comme substrat un extrait de cellules He La S3 (lignée dérivée d'un carcinome cervical utérin humain), s'avère peu reproductible et peu sensible pour ces anticorps probablement en raison de la dénaturation des auto-antigènes qu'elle implique [39,26].

b. Chemiluminescence :

C'est la production de lumière à la suite d'une réaction chimique. Durant une réaction de chimiluminescence, une molécule de type diester ou amide entre dans un état excité et transfère cette énergie à un accepteur (porteur de luminescence). Ce dernier, afin de revenir à son état fondamental, libère un photon d'où la luminescence [40].

Il existe deux types de chimiluminescence :

- la chimiluminescence directe, dans laquelle le photon émis provient directement de la désexcitation de la molécule excitée [41].
- la chimiluminescence indirecte, dans laquelle l'excitation est transmise à une molécule intermédiaire , en se désexcitant, émet un photon [40].

Elle permet l'obtention de résultats rapides [42].

Ci-dessous un schéma expliquant la démarche diagnostique pour la recherche et l'identification des AAN (Figure-15) [31].

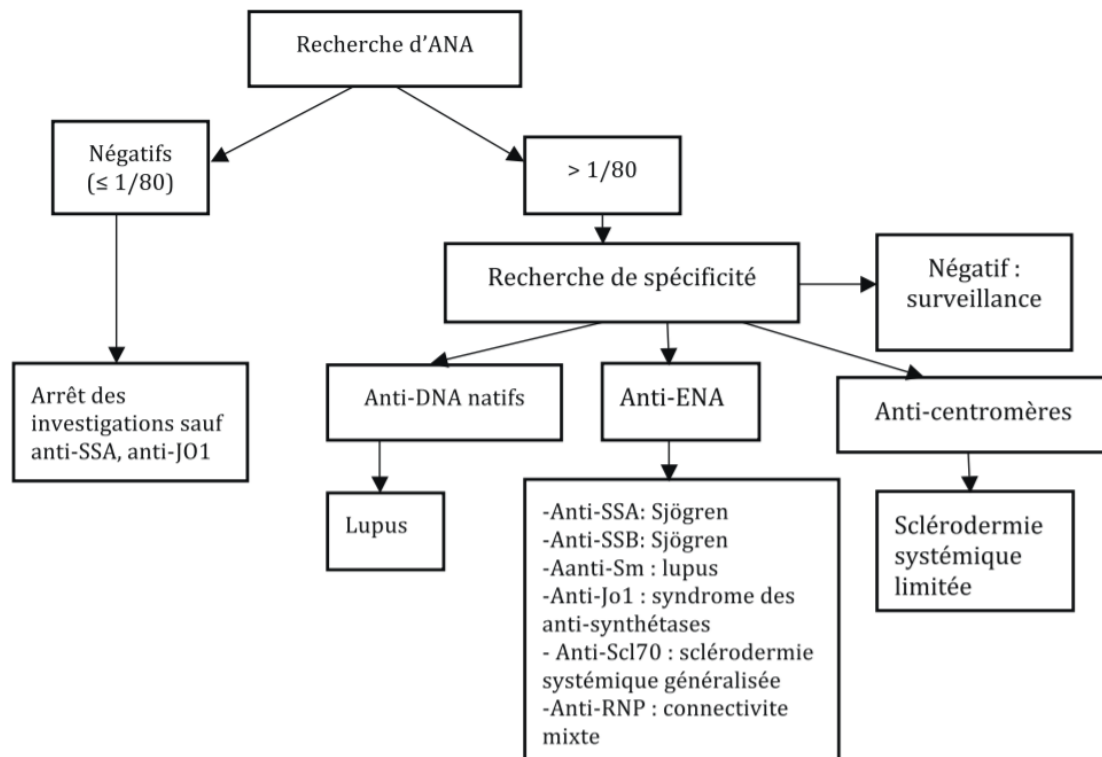


Figure-15 : Démarche diagnostique pour la recherche et l'identification des AAN [31].

III. Anticorps anti-SSa/Ro et BAVc :

Les mécanismes moléculaires, qui relient le transfert placentaire d'auto-anticorps aux anomalies de la conduction intracardiaque fœtale et le processus aboutissant à une myocardite ou à la fibrose du nœud auriculo-ventriculaire, ne sont pas totalement élucidés [43,44].

L'association du BAVc aux anticorps maternels anti-SSa/Ro ainsi que la présence d'auto-anticorps maternels sur le site lésionnel cardiaque ont été démontrées il y a presque 30 ans [45,46].

L'équipe de Jill Buyon a montré qu'au cours du LNN, des cardiomyocytes fœtaux entrent en apoptose, permettant à certains antigènes nucléaires comme Ro et La de migrer à la surface cellulaire et ainsi de devenir une cible pour les autoanticorps maternels [47]. Cette même équipe avait déjà rapporté l'existence d'un excès d'apoptose et la présence d'une infiltration par des macrophages au niveau des cœurs des fœtus décédés de BAVc [48]. Leur hypothèse est donc que

les anticorps maternels anti-Ro60 se fixent à la surface des cardiomyocytes fœtaux en apoptose, détournant ainsi la résorption des débris apoptotiques normaux d'une voie non inflammatoire vers une voie inflammatoire en libérant les cytokines, y compris l'implication du TNF- α et du TGF- β (Figure-16) [49,50].

Ils ont montré aussi que Les cibles des anticorps était les canaux calciques, dont l'altération interviendrait dans le mécanisme de la défaillance cardiaque du fœtus et de l'apoptose cellulaire mettant en contact antigènes et anticorps [51,52].

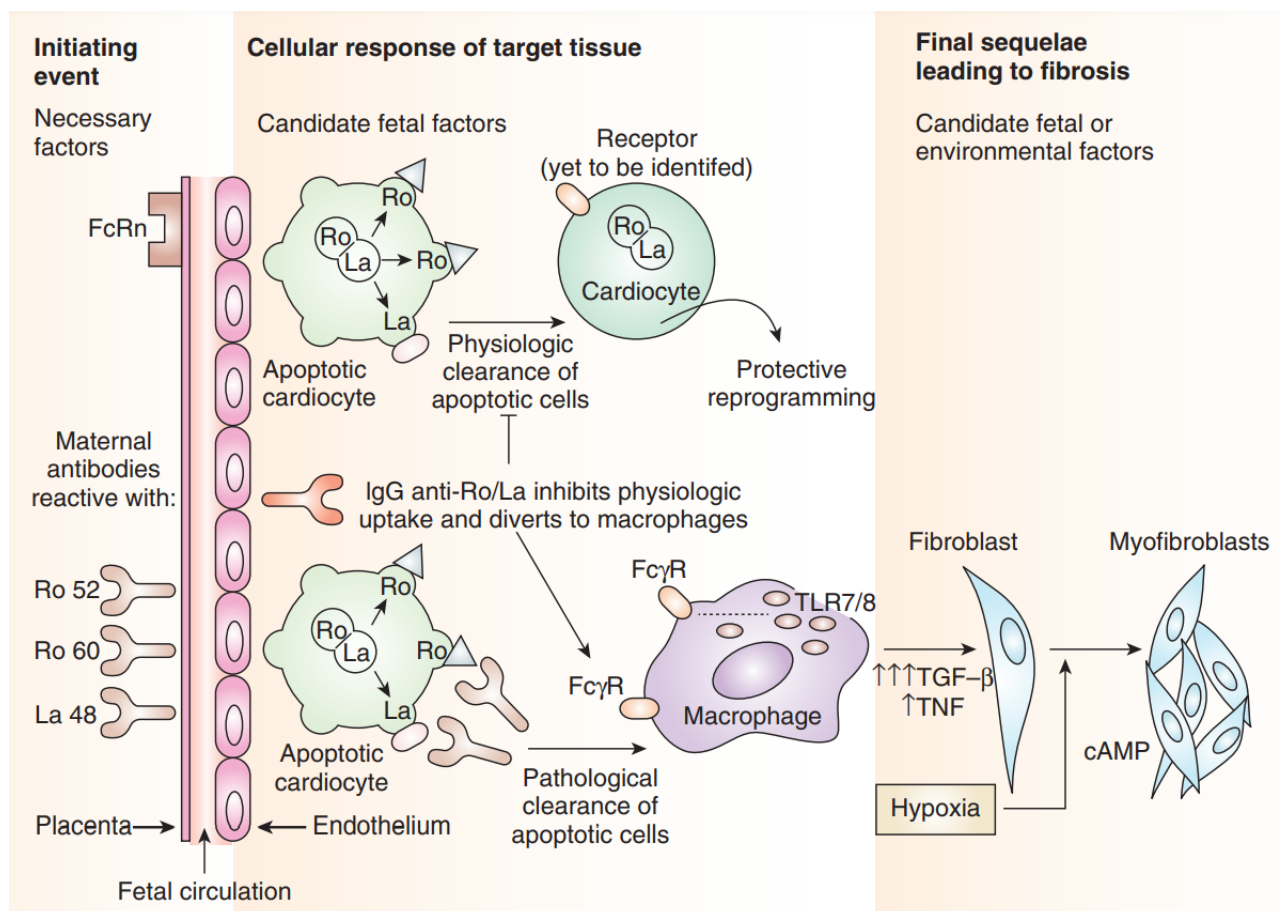


Figure -16: Cascade pathologique liant les auto-anticorps maternels anti-SSa/Ro à la fibrose nodale AV et à la cardiomyopathie [53].

IV. Autres auto-anticorps intervenant dans le lupus néonatal :

1. Anticorps anti-SSb/La :

Les anticorps anti-SSb/La (anticorps anti-Lane) doivent leur nom à un patient nommé Lane chez qui ces anticorps ont été découverts pour la première fois. Ils sont dirigés contre une phosphoprotéine d'un poids moléculaire de 48 kDa composé de deux domaines distincts de 28 et 23 kDa. Le domaine le plus grand contient un site de liaison à l'ARN qui lie les transcriptions de l'ARN polymérase III [54].

Ces anticorps sont présents chez les patients atteints du SGS ainsi que chez ceux atteints de LES Ils sont détectés par ELISA et immunoblot et sont souvent associés aux anticorps anti-SSa/Ro [55].

2. Anticorps anti-RNP :

Les anticorps anti-ribonucléoprotéines (RNP) sont dirigés contre trois protéines de 70 kDa (U1), 33 kDa (protéine A) et 22 kDa (protéineC)[56]. Les anticorps dirigés contre la ribonucléoprotéine nucléaire (nRNP) détectés par immunofluorescence indirecte donnant une lumière de type mouchetée. Pour une identification plus précise, la méthode immunoenzymatique ELISA et la méthode de Western peuvent être utilisées [56]. Ils peuvent être positifs dans plusieurs connectivites tel le LES, la sclérodemie systémique, le SGS, et le syndrome de Sharp. Ils étaient détectés chez 13 % à 50 % des patients ayant un LES [57].

zmirly et ses collègues ont décrit le premier cas de bloc cardiaque du troisième degré chez un fœtus exposé à anticorps anti-U1-RNP en absence des anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La [58].

V. Le passage transplacentaire des anticorps anti-SSA/Ro :

Les anticorps anti-ENA appartiennent au groupe des immunoglobulines G(IgG), au sein duquel quatre sous-classes sont différenciées : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Les IgG sont transportées par transcytose via Le récepteur néonatal Fc (FcRn). Le FcRn est une glycoprotéine hétérodimérique trans-membranaire dont la structure ressemble à celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), mais contrairement au CMH de classe I, il est incapable de lier des antigènes, cependant il interagit avec les IgG Fc et l'albumine pour les protéger de la dégradation intracellulaire. Cette propriété du récepteur FcRn est utilisée pour prolonger la demi-vie de médicaments biologiques [59].

Brambell a été le premier à présenter une hypothèse sur le transport des IgG à travers le placenta.

Ces données ont été complétées par des rapports actuels [60,61]. Le mécanisme de transport des anticorps maternels de classe IgG à travers le syncytiotrophoblaste du placenta humain commence par l'absorption des IgG dans la cellule par endocytose en phase liquide et conduit aux endosomes. Dans l'environnement endosomal acide les molécules d'IgG sont liées par FcRn et sont ainsi protégées contre la dégradation par les lysosomes. Les complexes FcRn-IgG dans les bulles transcytotiques sont ensuite transférés à l'intérieur du stroma des villosités chorales, tandis que les molécules d'IgG qui ne se sont pas liées à FcRn sont dirigées vers la voie de la dégradation. Grâce à ce mécanisme, les auto-anticorps du sérum fœtal peuvent atteindre des concentrations légèrement plus élevées que celles du sérum maternel [62].

VI. Pathogénie du lupus néonatal :

Le lupus néonatal (LNN) est une maladie auto-immune acquise passivement par le nouveau-né suite au passage transplacentaire des autoanticorps maternels, qui s'exprime par une symptomatologie polymorphe, avec des manifestations de gravité différente atteignant

plusieurs organes. Le LNN non seulement associé, mais aussi causé directement par la présence d'anticorps maternels anti-SSa/Ro, anti-SSb/La et parfois anti-U1RNP, dans le sang du nouveau-né (figure-17) [63].

ces anticorps ont une persistance d'environ 6-8 mois d'où la présence des manifestations transitoires au cours du LNN, alors que l'atteinte du tissu myocardique de conduction s'établit dès la vie fœtale [63].

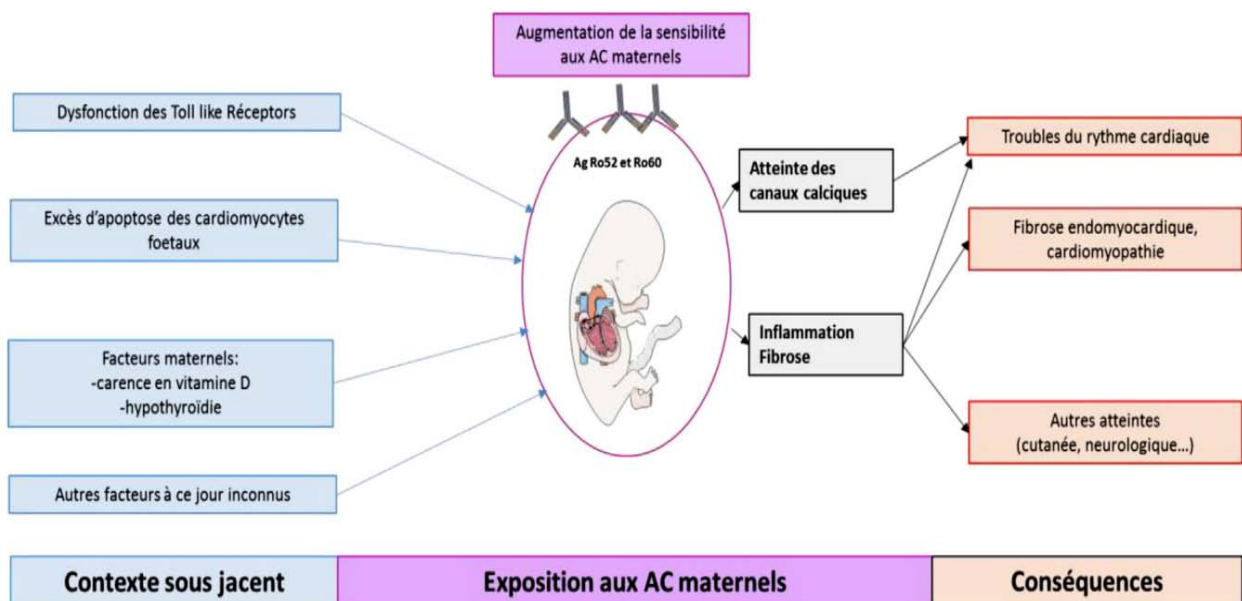


Figure-17:Hypothèses sur la physiopathologie du lupus néonatal [64].

VII. Caractéristiques du lupus néonatal :

Le lupus néonatal est une maladie auto-immune rare acquise passivement, on peut le définir comme un ensemble de signes cliniques observés chez les enfants de mères ayant des anticorps anti-SSa/Ro et/ou anti-SSb/La. Le tableau clinique de la maladie est multiforme ; les symptômes peuvent être temporaires ou inclure des modifications d'organes telles que des troubles hématologiques, hépatiques ou irréversibles comme le BAVc [65].

1. Lésions cutanées :

Le lupus cutané néonatal survient chez 5 à 16 % des nourrissons exposés aux anticorps anti-SSa/Ro et/ou anti-SSb/La. L'exposition à l'anticorps anti-SSb/La et le sexe féminin constituent un facteur de risque de développement des lésions cutanées [66].

Au cours du lupus néonatal, l'atteinte cutanée apparaît le plus souvent après la naissance, avec un temps moyen de détection de 6 semaines et une durée moyenne de 17 semaines. L'éruption est caractérisée par des lésions annulaires érythémateuses ou des macules arquées avec une légère atrophie centrale et des marges actives surélevées, situées principalement sur le cuir chevelu et le visage (notamment la région périorbitaire) avec une prédilection caractéristique pour les paupières supérieures (Figure-18) [67,68,69,70].



Figure-18: Lésions érythémateux-squameuses dans le cadre d'un lupus néonatal [68].

Les autres zones touchées comprenaient le cuir chevelu, le tronc, les extrémités, le cou, les zones intertrigineuses et rarement les paumes ou la plante des pieds (Tableau-VIII) [67 ,70 ,69,68].

L'éruption est marquée par sa photosensibilité et peut être déclenchée ou aggravée par la photothérapie et la lumière ultra-violet [71], il n'y a habituellement pas d'atteinte muqueuse [72].

Généralement les lésions cutanées ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique sont autolimitées et disparaissent à l'âge de 6-8 mois dans 80% des cas lorsque les anticorps maternels sont éliminées de la circulation sanguine du nouveau-né en laissant parfois une dépigmentation résiduelle, télangiectasies ou des cicatrices faciales et des atrophies cutanées dans 20% des cas [68,67].

Tableau-VIII: Caractéristiques de l'éruption cutanée chez les nourrissons atteints de LNN. Données approximatives calculées à partir de rapports incluant un total de 274 cas de lupus néonatal avec lésions cutanées [85].

| | |
|---|------|
| Eruption cutanée détectée ou exacerbée \leq jours après l'exposition au soleil. | 90% |
| Durée de l'éruption cutanée typique : | |
| ≤ 4 mois | 50% |
| ≤ 7 mois | 80% |
| ≤ 12 mois | 100% |
| Persistance de l'éruption cutanée. | 20% |
| Distribution de l'éruption cutanée : | |
| Tête | 95% |
| Cuir chevelu | 60% |
| Tronc | 25% |
| Extrémités | 25% |
| Corps entier | 10% |

2. Complications cardiaques :

2.1. BAVc :

Le bloc auriculo-ventriculaire complet congénital (BAVc) est une affection rare mais grave, potentiellement mortelle dès la période anténatale ou les premiers jours de vie. Il se caractérise par une absence complète de transmission d'un influx électrique d'origine auriculaire vers les ventricules. Les activités auriculaire et ventriculaire sont complètement dissociées.

La définition la plus couramment admise est celle de Yater en 1929, comprenant les critères suivants [73] :

- ✓ Un rythme auriculaire et un rythme ventriculaire indépendants avec un rythme ventriculaire plus lent que le rythme auriculaire, documenté par un enregistrement électrocardiographique.
- ✓ Une bradycardie notée tôt dans l'enfance.
- ✓ L'absence de cause évidente à ce BAVc, notamment infectieuse (diphtérie ou rhumatisme articulaire aigu).

D'après certaines études antérieures, l'atteinte cardiaque, en particulier un BAVc du troisième degré, est l'affection la plus fréquente et la plus grave liée au anticorps anti-SSa /Ro au cours du lupus néonatal [74,75,76].

Le BAV complet est le plus souvent diagnostiqué in utero par l'examen ultrasonographique prénatal, entre 18 et 24 semaines d'âge gestationnel ,la mère étant souvent asymptomatique [64 ,77]. Il est le plus souvent complet et définitif et se manifeste cliniquement par une bradycardie inférieure à 100/min [78] et plus rarement par une transpiration, pâleur cutanée, œdème, souffles intermittentes et galops à l'auscultation [68]. L'échographie fœtale objective une dissociation auriculo-ventriculaire complète, le rythme atrial étant le plus souvent normal (quelques cas de défaillance sinusale associée ont été rapportées) [77].

Il peut s'agir d'un BAVc du premier ou du second degré ou des blocs de branche droits ou gauches , parfois spontanément réversible, ou au contraire, évolutif et associé à une progression postnatale justifiant une surveillance régulière systématique [64, 77].

2.2. Fibroélastose endomyocardique (FEE) :

le terme FEE a été introduit pour la première fois dans la littérature médicale par A.J. Himmelfarb et T. Weinberg à Johns Hopkins en 1943 [78 , 79]. Le premier cas de LNN qui a été décrit par Hogg en 1957 concernait un fœtus qui avait un BAVc associé à une fibroélastose endocardique [80].

FEE peut se manifester cliniquement par les symptômes typiques de l'insuffisance cardiaque congestive ; une tachypnée, une détresse respiratoire et une difficulté d'alimentation. La fibroélastose endomyocardique peut accompagner la BAVc mais peut également être isolée. L'aspect échographique objective une hyperechogénicité endocardique diffuse au prédominant au niveau du ventricule gauche. Les études histologiques du myocarde en post mortum ont mis en évidence une hyperplasie de l'endocarde fibroélastique et des études immuno-histochimiques ont démontré des IgG dans tout le myocarde [81].

L'IRM cardiaque apparaît comme un outil utile pour le diagnostic de FEE qui se traduit par un signal de haute intensité caractéristique situé sur la surface endocardique des ventricules ainsi que les oreillettes [82].

2.3. Cardiomyopathie dilatée (CMD):

Dans la littérature cette complication serait susceptible de survenir chez 5 à 11 % des enfants avec BAVc [77]. Mais peut survenir de façon isolée. L'anomalie est habituellement détectée in utero mais elle peut se développer en post natal dans ce cas, on distingue deux sous-groupes : cardiomyopathie dilatée néonatale diagnostiquée au cours des 28 premiers jours de vie et CMD d'apparition tardive (5 et 28,6 %) [83], dans ce contexte, l'examen histologique de l'explant n'objective aucun signe d'inflammatoire.

Le taux de mortalité est élevé avec 43,7 % de décès dans l'étude de Moak et al. et 37,5 % dans l'étude de Villain et al [84,85]. Ces résultats justifient que les enfants ayant un BAVc soient surveillés non seulement au plan de la fréquence et du rythme cardiaque, mais également au plan de la fonction cardiaque globale.

3. Retard de croissance intra utérin :

Il est plus adapté de parler de poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel plutôt que de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10ème percentile par rapport aux normes nationales [86].

Wisuthsarewong et al ont montré que le RCIU peut accompagner le lupus néonatal dans 29,4 % des cas [87], le facteur de risque le plus régulièrement évoqué pour expliquer ces données est une insuffisance placentaire, expliqué par un taux majoré de thrombose placentaire [88].

VIII. Caractéristiques des mères d'enfants ayant un lupus néonatal :

Les mères d'enfants atteints de lupus érythémateux néonatal se caractérisent par la présence d'anticorps anti-SSa/Ro et/ou anti-SSb/La, mais dans certains cas, on trouve également des anticorps anti-RNP, même en absence d'anticorps anti-SSa/Ro, malgré leur séropositivité une maladie systémique n'est pas toujours diagnostiquée. Certaines mères sont asymptomatiques au moment de l'accouchement et leur statut sérologique est déterminé seulement après le diagnostic d'anomalies chez l'enfant [89].

Bien que les femmes ne présentent aucun symptôme au moment de la procréation, cela ne les protège pas contre le développement de la maladie. Rivera et al ont évalué 321 mères inscrites au registre du lupus néonatal tenu par des scientifiques américains. Les patientes ont été observées pendant 6 mois à quelques années, 50% des femmes ne présentant aucun symptôme visible ont développé la maladie auto-immune. Sur les 26 femmes qui ont développé la maladie, 14 ont été diagnostiquées comme souffrant d'une maladie indifférenciée du tissu conjonctif, 7 du SGS, 4 du LES et 1 de SGS [89].

Lawrence a rapporté que les mères qui ont donné naissance à des enfants présentant des manifestations cutanées sont légèrement plus susceptibles de développer un SGS que celles qui ont donné naissance à un enfant atteint d'un BAVc [90].

En effet Zuppa et al ont rapporté que la maladie auto-immune maternelle la plus fréquente accompagnant le lupus néonatal était le LES [63].

B. Discussion de nos résultats

I. Données sociodémographiques:

1. Age :

Les anticorps anti-SSa/Ro sont généralement associés au SGS et au LES, dans 90% [91] et 20 % à 30 % [92] respectivement . Lesquels pathologies sont l’apanage de la femme, et débutent souvent à l’âge adulte. Cependant, plusieurs séries de la littérature rapportent des cas de LNN, de LED de l’enfant [93], et rarement de SGS de l’enfant avec un âge de moyen de 9,7 ans [94,95].

L’incidence du LNN est d’environ 1 sur 12 500 à 20 000 naissances vivantes, mais l’incidence réelle n’est pas toujours bien définie en raison du sous-diagnostic [87].

L’incidence du LES chez l’enfant est variable selon les pays (Tableau-IX).

Tableau-IX: Incidence du LES dans certains pays (calculée pour 100.000 enfants).

| Séries | LED | Pays |
|------------------------|------|-----------|
| Lévy M et al [96] | 0.22 | France |
| Lim et al [97] | 2.5 | USA |
| Nightingale et al [98] | 0.73 | UK |
| Malleson et al [99] | 0.38 | Canada |
| Mackie et al [100] | 0.32 | Australie |
| Fujikawa et al [101] | 0.47 | Japon |

Selon les données de la littérature le BAVc peut être diagnostiqué au cours de la 20 et 24 SA lors de la réalisation d’échographie [102]. Cependant dans notre série a été diagnostiqué en néonatal.

2. Sexe :

Parmi les cas anticorps anti-SSa/Ro positifs de notre, nous avons noté une prédominance féminine, soit 75% de filles et 25% de sexe masculin.

En effet, il a été signalé qu'il y a une prédominance féminine dans l'apparition du lupus néonatal [103,74]. Ceci est similaire à nos résultats, dont 2 parmi 3 nouveaux-nés étaient de sexe féminin.

Ces 2 cas avaient un BAVc soit 66.7%, ce qui rejoint les résultats du registre américain rapportant 55.4% de cas de sexe féminin [104], et de l'observatoire français avec 52,7 %, et l'étude européenne avec 50 % [105].

II. Données immunologiques:

1. Résultats des anticorps anti-SSa/Ro :

Dans notre série la prévalence des anticorps anti-SSa/Ro était de 61.5% et celle des anticorps anti-SSb/La était de 38.4%. Elle est cependant variable selon les séries (Tableau X).

Tableau X: Fréquence des anticorps anti-SSa/Ro et le anticorps anti-SSb/La.

| | Anti-SSa/Ro | Anti-SSb/La | Association des anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La |
|----------------------------|-------------|-------------|--|
| Meyer O, Kahn MF [106] | 25%-30% | 5%-15% | - |
| Morel Net al [107] | - | - | 99% |
| Tan et al [108] | 37.1 % | 17.2% | - |
| Wisuthsarewong Wet al [87] | 87.5% | 50% | - |
| Zuppa AA et al [63] | 34% | - | 42% |
| Kobayashi R et al [74] | 86.7% | 33.3% | - |
| Notre étude | 61.5 % | 38.4% | 62.5% |

2. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestation cliniques associées :

2.1. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cardiaques :

a. BAVc auto-immun :

D'après certaines études antérieures, l'atteinte cardiaque, en particulier un BAVc du troisième degré, est l'affection la plus grave liée au anticorps anti-SSa /Ro au cours du lupus néonatal [74,75,76].

Dans notre série le BAVc a été retrouvé chez 66.66% des cas ce qui rejoint les déférentes séries internationales; Japon (23%) et Thaïlande (52%) (74,87). Cependant ce résultat est supérieur à celui rapportée par deux études chinois qui était de 8.9% et 12% respectivement [103,109].

La diagnostic du BAVc se fait le plus souvent entre 20 et 24 SA, soit lors d'un bilan d'une bradycardie fœtale ou au cours d'une échographie systématique, la mère étant souvent asymptomatique [64 ,77]. Dans le registre de Buyon, le BAVc était détecté avant 30 SA dans 82% des cas et aucun BAVc n'a été détecté avant 17 SA (48). Néanmoins dans notre série, nous avons détecté le BAVc à la naissance suite à une bradycardie fœtale chez deux nouveaux nés dont l'échographe trans-thoracique (ETT) a montré un BAV complet avec péricardite modérée chez le 1er patient et la 2 ème ETT a objectivé une contractilité globale et segmentaire très altérée dont le dosage des anticorps anti-SSa/Ro était positifs ce qui similaire aux résultats rapportés par Li et al [103].

L'étude Gordon et al en 2004 ont montré que la coexistence d'anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La augmentait significativement le risque de BAVc (3,1 %), par rapport à la présence isolée d'anticorps anti-SSa/Ro [110] et Jaeggi et al ont rapporté que l'incidence de l'atteinte cardiaque était corrélée essentiellement au taux d'anticorps anti-SSa /Ro [111].

b. Fibroélastose endomyocardique (EFE) :

Le premier cas de LNN qui a été décrit par Hogg en 1957 concernait un fœtus qui avait un BAVc associé à une fibroélastose endomyocardique [80]. Plusieurs auteurs ont décrit cette association compris Nield et al qui ont rapporté une série de 13 enfants avec BAVc présentant une fibroélastose endomyocardique diagnostiquée in utéro (n = 6) ou dans la période postnatale (n = 7) nés de mères ayant des anticorps anti-SSa/Ro positifs [112,115].

L'aspect échographique montrait une hyperechogénicité endocardique, diffuse ou prédominant au niveau du ventricule gauche, associée au BAVc. L'étude anatomo-pathologique cardiaque (n = 10) retrouvait un aspect de fibroélastose endocardique atteignant principalement le ventricule gauche.

L'immuno-histochimie (n = 4) mettait en évidence des dépôts d'IGG (n = 4) et également d'IGM (n = 3) avec un infiltrat de lymphocytes T (n = 3), ces 2 derniers éléments témoignant d'une réaction immunitaire fœtale [112].

Les mêmes auteurs ont rapporté également 3 cas de fibroélastose endomyocardique sévère, survenue en absence de BAVc chez un fœtus et deux enfants nés de mères ayant des anticorps anti-SSa/Ro positifs [43]. L'aspect hyper-échogène à l'échographie touchait l'ensemble du cœur et le décès est survenu rapidement dans les 3 cas. L'atteinte ventriculaire a été confirmée par l'étude anatomopathologique dans les 3 cas [77].

c. Cardiomyopathie dilatée tardive (CMD):

Moak et al ont rapporté la survenue d'une cardiomyopathie de début tardif chez 16 enfants ayant un BAVc appareillé précocement. Chez 13 enfants, l'insuffisance cardiaque est apparue progressivement avant l'âge de 30 mois, à un âge moyen de $11,6 \pm 8,3$ mois. Une détérioration tardive de la fonction cardiaque était objectivée chez 3 enfants (entre 3,7 et 9,3 ans). La biopsie myocardique ne retrouvait ni infiltrat inflammatoire ni dépôts d'immunoglobulines [113].

Dans la série de l'équipe de Necker fait de 135 enfants ayant un BAVc, 15 patients ont développés une cardiomyopathie dilatée sévère à un âge variable et tous appartenaient au groupe de 61 enfants dont les mères avaient des anticorps anti-SSa/Ro [114]. Dans notre étude un seul cas de Cardiomyopathie dilatée a été détecté chez un enfant de 7 ans sans antécédent de BAVc, la recherche des anticorps anti-SSa/Ro était positive mais la biopsie myocardique n'a pas été faite.

L'ensemble de ces résultats, imposent une surveillance régulière de la fonction ventriculaire des enfants ayant un BAVc.

d. Autres manifestations cardiaques :

La bradycardie sinusale, le dysfonctionnement des ganglions sino-auriculaires ou l'allongement de l'intervalle QT peuvent survenir au cours du passage transplacentaire des anticorps anti-SSa/Ro maternels. Ces anomalies se corrigent au cours de la 1^{ère} année de vie [115].

De même, des anomalies structurelles et valvulaires, y compris une anomalie septale ventriculaire, une anomalie septale auriculaire de type ostium secundum et un foramen ovale breveté, un canal artériel patent persistant, une sténose pulmonaire et une dysplasie valvulaire pulmonaire, ainsi qu'une fusion des chordae tendineae de la valve tricuspide ont également été occasionnellement rapportées. Néanmoins, aucune relation causale claire n'a été établie [116,117,118,119,68].

Un rare cas de myocardite lupique a été rapporté chez un fœtus d'une femme lupique avec des anticorps anti-SSa/Ro positifs et anti SSb/La [120,68].

Au cours du lupus de l'enfant les manifestations cardiaques peuvent intéresser les trois tuniques du cœur ainsi que les artères coronaires:

- La péricardite est la manifestation la plus fréquente du lupus actif retrouvée dans 15 à 30% des cas et rarement compliquée d'une tamponnade [121]. Elle est d'expression clinique chez 10% des enfants, se présentant par une tachycardie, une douleur thoracique et/ou un frottement péricardique [122].
- Une myocardite est moins souvent observée, se traduisant cliniquement par une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme. Elle serait plus fréquente chez les patients porteurs d'anticorps anti-RNP [123].
- L'endocardite de Liebman-Sacks, touchant le plus souvent la valve mitrale et associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides, est rare chez l'enfant [124]. Sa survenue doit faire craindre d'éventuelles complications en particulier la greffe oslérienne et les embolies vasculaires par thrombose valvulaire [125].
- Une atteinte des artères coronaires est également décrite. Elle est secondaire à des lésions de coronarite et/ou d'athérosclérose [93].

2.2. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations cutané-muqueuses :

a. Lupus néonatal cutané :

Au cours du lupus néonatal les lésions cutanées surviennent chez 5 à 16 % des nourrissons exposés aux anticorps anti-SSa/Ro et/ou anti-SSb/La. L'exposition aux anticorps anti-SSb/Ro et le sexe féminin sont des facteurs de risque de développer des lésions cutanées [126]. Dans notre série l'atteinte cutanée était présente chez un seul nouveau-né dont les anticorps anti-SSa/Ro étaient positifs.

De nombreuses manifestations dermatologiques sont observées au cours du lupus de l'enfant. Elles sont rapportées dans 50 à 80% des cas au moment du diagnostic [127].

b. Lupus érythémateux aigu (LEA) :

Se présente sous forme de lésions érythémateuses, plus ou moins œdémateuses ou squameuses plus rarement papuleuses.

Sa forme localisée est caractéristique : c'est l'érythème malaire typique dit en « vespertilio » ou en « ailes de papillon », situé principalement sur les racines du nez et les pommettes. Il respecte relativement les sillons naso-géniens et les paupières et s'étend sur le front, le cou et la zone du décolleté (Figure-19) [128].



Figure-19 : Erythème malaire [127].

L'atteinte peut être diffuse et prédomine généralement sur les zones photo-exposées sous forme d'éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse [128].

Les lésions muqueuses sont érosives et siègent surtout au niveau de la muqueuse buccale sous forme de chéilite lupique ou d'érosions superficielles du palais dur (Figure-20) [129].

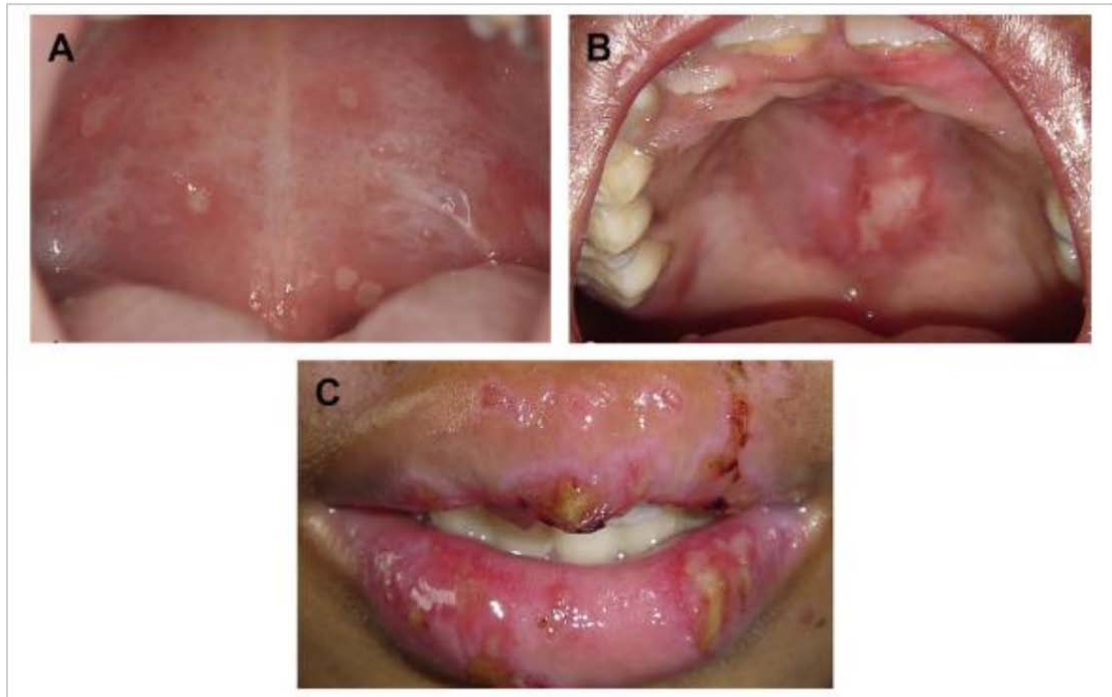


Figure-20 : Ulcérations buccales[120].

- A- Aphtes avec érosion superficielle.
- B- Ulcérations du palais dur.
- C- Chéilite étendue.

c. Lupus érythémateux subaigu (LESA) :

Forme extrêmement rare chez l'enfant [130]. Elle se présente sous forme de lésions érythémateuses maculeuses ou papuleuses d'évolution annulaire ou psoriasiforme de distribution grossièrement symétrique prédominant au niveau des zones photo-exposées [131]. Cette forme a été individualisée des autres lésions spécifiques de lupus du fait de la fréquence d'anticorps anti-SSa/Ro présents dans plus de 80 % des cas [132].

3. Lupus érythémateux chronique (LEC) :

Regroupe quatre types de lésions : le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite lupique. Le lupus discoïde est la forme clinique la plus fréquente du LEC. Il se manifeste cliniquement par des plaques érythémato-squameuses atrophiques, télangiectasiques, dyschromiques avec dilatation des orifices pilaires [129]. Ces lésions siègent fréquemment sur le visage, les oreilles et le cuir chevelu laissant souvent une alopecie cicatricielle définitive [123].

La photosensibilité traduit la sensibilité aux rayons ultraviolets. Chez les enfants atteints de lupus, elle est retrouvée dans 35-50% des cas [133]. Elle serait plus marquée en cas de lupus cutané subaigu ou de lupus chronique [134].

3.1. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations neurologiques :

Dans la littérature l'atteinte du système nerveux au cours du lupus néonatal est très rare avec une incidence de 1% à 2 % [135], les manifestations décrites sont l'hydrocéphalie, la macrocéphalie, la diplégie spastique et les vascularites entraînant un accident vasculaire ainsi que des troubles neuropsychiatriques [136,137]. Dans notre étude nous n'avons noté aucune manifestation neurologique.

Le premier rapport d'une association possible entre l'hydrocéphalie et le lupus néonatal a été fait par Nakayama-Furukawa en 1994 dans un cas de deux frères et sœurs féminins [138].

Néanmoins, Chen et al ont noté que la majorité des atteintes du système nerveux central sont asymptomatiques, mais suggèrent d'utiliser l'échographie transfontanelle pour dépister l'atteinte neurologique chez les nouveau nés dont les anticorps anti-SSa/Ro est positifs [139].

Les mécanismes responsables de cette atteinte au cours du lupus de l'enfant restent encore mal élucidés. Elle est secondaire à une vascularite cérébrale ou à la présence d'autoanticorps, notamment les anticorps antiphospholipides [124].

Chez l'enfant, les atteintes centrales les plus retrouvées sont les céphalées, les troubles de l'humeur, les convulsions, la psychose, l'atteinte cérébro-vasculaire et la chorée [140].

Les céphalées sont particulièrement difficiles d'interprétation. Elles peuvent correspondre à une migraine, ou révéler des complications graves telles qu'une vascularite, une infection cérébro-méningée ou une thrombose du sinus veineux cérébral [102].

Les convulsions peuvent révéler une atteinte spécifique ou être secondaires à une hypertension artérielle, à une thrombose vasculaire, voire à une infection du SNC [141].

Les mouvements anormaux notamment la chorée sont le plus souvent associés à la présence des anticorps anti-phospholipides et sont plus communs chez l'enfant que chez l'adulte [142].

Les manifestations psychiatriques rencontrées sont les hallucinations et les délires au premier plan, puis les troubles thymiques avec des tableaux de manies ou des épisodes dépressifs majeurs [142].

3.2. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations hématologiques :

Dans notre étude les anomalies hématologiques ont été notées chez 63% des enfants dont les anticorps anti-SSa/Ro étaient positifs. Ce résultat est plus supérieur à celui rapporté par Cimaz [143] qui à 27% et de Motta [144] qui à 13% au cours du lupus néonatal; ces différences sont probablement liées au moment de l'évaluation hématologique, vers 2-3 mois pour Cimaz et à la naissance pour Motta.

Au cours du lupus néonatal, les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les 3 lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie [70], elles sont plus souvent observées à l'âge de 1 à 2 mois avec résolution en 6 mois sans intervention [63], ainsi qu'un rapport de cas d'un nourrisson né d'une mère atteinte de SGS qui avait une pancytopénie [145].

L'atteinte hématologique objectivée dans notre série s'est manifestée par une anémie dans 63%, une leucopénie dans 50% et une thrombopénie dans 38% des cas.

Il y'a une série de cas publiés dans laquelle 3 nourrissons ont présenté la thrombocytose comme principale atteinte hématologique, cependant ces patients avaient uniquement des autoanticorps anti-U1-RNP [146,145].

Au cours du lupus de l'enfant l'atteinte hématologique se manifeste par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées :

- Une anémie est présente dans plus de la moitié des cas, il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire [141]. Dans 5 à 10 % des cas, l'anémie est hémolytique avec test de coombs positif à IgG complément. Les autres anémies (carentielle, insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique...) sont plus rares.
- Une leucopénie est notée dans 27 à 52 % des cas pédiatriques. Il s'agit le plus souvent d'une lymphopénie, isolée ou associée à une neutropénie [93].
- Une thrombopénie auto-immune est présente dans 26 à 74% des cas [93]. Elle est rarement profonde et exceptionnellement symptomatique, compliquée d'hémorragies cutanéomuqueuses voire viscérales [147].
- Une pancytopénie est également décrite [141]. Elle est liée à une insuffisance médullaire.

Tableau -XI: Les manifestations hématologiques au cours du LES selon les séries.

| | Bader-Meunier et al [148] | Muzaffer et al [149] | Aggarwal et al [150] | Sakly et al [151] | Abdel-Hafez et al [152] | Notre série |
|--------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-------------|
| Anémie | 27 | 65 | 30,4 | 86,5 | 97,6 | 63 |
| Leucopénie | 35 | 33,3 | 29,3 | 37,8 | 78 | 50 |
| Thrombopénie | 28 | 13 | 24,9 | 32,4 | 63,4 | 35 |

3.3. Anticorps anti-SSa/Ro et manifestations hépatiques :

L'atteinte hépatobiliaire est moins souvent décrite que d'autres caractéristiques liées aux anticorps anti-SSa/Ro au cours du lupus néonatal. Dans une analyse rétrospective du registre de recherche américain pour le lupus néonatal, environ 10% des patients atteints de LN avaient également une atteinte hépatique [153].

À l'aide du registre américain, Lee a colligé 19 cas d'atteinte hépatique au cours du LNN, probables ou possibles [153].

Trois formes sont décrites :

- ✓ **Une forme sévère** : (6 cas /19 dans le registre américain) qui se traduit par une insuffisance hépatocellulaire entraînant le décès in utéro ou dans les premiers jours [154]. Dans quatre cas, l'étude anatomo-pathologique évoquait celle de l'hémochromatose néonatale. Dans un cas, il s'agissait d'une nécrose hépatocytaire massive de coagulation, la recherche d'anticorps anti-SSa/Ro pourrait être proposé en cas d'hémochromatose néonatale [153].
- ✓ **Une forme essentiellement choléstatique** : (5 cas/19), avec élévation de la bilirubine conjuguée, sans ou avec une élévation modérée des transaminases. Elle est détectée dans les premières semaines de vie et régresse spontanément [154].
- ✓ **Une forme cytolytique modérée** : isolée, découverte à 2-3 mois de vie, avec une évolution spontanément favorable [63].

Une atteinte hépatique, conséquence de l'atteinte cardiaque, doit être éliminé notamment dans les formes bénignes.

Dans notre étude nous n'avons détecté aucune manifestation hépatique chez nos patients, ceci peut être expliqué par le fait que le bilan hépatique n'est pas réalisé systématiquement chez tous les enfants dont les anticorps anti-SSa/Ro étaient positifs.

III. Dépistage du BAVc :

L'échocardiographie fœtale reste la méthode sûre et non invasive pour évaluer la structure cardiaque et surtout le rythme et la fonction cardiaque. En présence d'anticorps anti-SSa/Ro il est classique de réaliser des échographies fœtales régulières (généralement tous les 15 jours) entre la 16 ème et la 26 ème SA, voire la 28 ème SA, sans que cette attitude systématique ait montré son intérêt du fait de la rareté de la survenue d'un BAVc et de l'absence d'indication démontrée du traitement par corticoïdes fluorés si un BAVc survient [155,64].

Les nouvelles recommandations de l'EULAR proposent d'ailleurs de faire une échographie cardiaque fœtale seulement en cas de suspicion d'arythmie ou de myocardite fœtale, rappelons enfin qu'un électrocardiogramme doit être réalisé chez tous les nouveau-nés de mère avec un anticorps anti-SSa/Ro pour dépister un BAVc du premier ou du deuxième degré voire un allongement du QT corrigé [156].

On peut réduire la fréquence de la surveillance en absence de bloc auriculo-ventriculaire après la 26^{ème} semaine. La surveillance cardiaque post-natale n'est pas conseillée, sauf en cas d'anomalies cardiaques déjà détectées [116, 157]. Cependant, ceci paraît illusoire puisque Friedman et al qui ont étudié 95 patientes avec anticorps anti-SSa/Ro en mesurant l'espace PR, au cours d'échographies hebdomadaires réalisées entre la 16^{ème} et la 26^{ème} SA (étude PRIDE), n'ont retrouvé aucune anomalie de l'espace PR au cours des semaines précédant le diagnostic de BAVc [158].

IV. Traitement du BAVc :

1. Traitement Prophylactique:

Il est extrêmement difficile de tirer des conclusions à partir des études sur ce sujet, compte tenu de la rareté de cette situation.

Il s'adresse essentiellement aux femmes à risque élevé d'avoir un enfant présentant un BAVc, c'est à-dire à celles ayant déjà eu un enfant atteint, aucun traitement prophylactique n'est indiqué chez les femmes sans antécédent particulier, puisque Le risque de BAVc étant de 1 à 2 % en présence d'un anticorps anti-SSA/Ro [77].

Shinohara et al ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bêtaméthasone administré avant la 16^{ème} SA pourrait réduire le risque de récurrence de BAVc [159]. Le caractère rétrospectif de cette étude rend cependant l'interprétation des résultats difficile. Si ces deux traitements sont équivalents, la prednisolone devrait être préférée puisqu'elle passe peu la

barrière placentaire et ne peut être activée par le système enzymatique hépatique fœtal [160]. Cependant plusieurs cas cliniques ou séries ont rapporté l'existence de BAVc malgré un traitement maternel par prednisolone [161].

La dexaméthasone et la bêtaméthasone qui sont des corticoïdes fluorés et ont un passage transplacentaire sous forme active devraient donc en théorie être utilisées. Néanmoins, une telle attitude est loin d'être dépourvue de risques [162]; Barrington a mis en évidence une association nette entre l'administration post-natale de corticoïdes fluorés pour prévenir la dysplasie broncho-pulmonaire et la survenue d'importantes anomalies du développement neurologique [163].

Baud et al. et Spinillo et al ont mis en évidence un risque accru de leucomalacie péri-ventriculaire chez les prématurés traités par dexaméthasone (le risque n'étant pas accru chez ceux traités par bêtaméthasone). Et augmentait avec le nombre de cures [164, 165].

Par contre, l'hydroxychloroquine semble avoir un intérêt dans cette indication. Plus récemment, une étude de 3 cohortes a montré une diminution du risque de récurrence chez les patientes exposées à l'hydroxychloroquine (7,5 % versus 21,2 % chez les patientes non exposées $p = 0,050$) [166]. Ainsi, de nombreux auteurs suggèrent actuellement un traitement par hydroxychloroquine 400 mg par voie orale une fois par jour chez les femmes enceintes dont les auto-anticorps anti SSa/Ro et anti-SSb/La sont positifs et qui ont déjà précédemment donné naissance à un enfant atteint du BAVc. L'hydroxychloroquine est initiée entre 6 et 10 semaines de gestation chez les femmes qui ne sont pas déjà sous traitement afin d'optimiser l'efficacité du traitement [167, 166].

2. Traitement curatif :

Lorsqu'un BAVc est dépisté au cours de la grossesse, une prise en charge hautement spécialisée et multidisciplinaire doit être instituée.

2.1. Prise en charge in utero :

Les interventions prénatales visent à diminuer la réponse auto-immune et les lésions cardiaques inflammatoires, et à accélérer le rythme cardiaque fœtal [168].

Les corticoïdes ont été utilisés, notamment la dexaméthasone qui n'est pas métabolisée par le placenta et passe chez le fœtus sous forme active. Ces traitements corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité sur les signes inflammatoires (épanchements pleuraux, ascite et anasarque fœtal) chez quelques enfants. Cependant, on ne sait toujours pas si le traitement est capable de corriger un bloc de 3e degré une fois établi (c'est-à-dire lorsque la fibrose du système de conduction est présente) [169].

Buyon et al ont rapporté un premier cas de régression de myocardite sans régression du degré du BAVc sous dexaméthasone [170]. Cet effet positif sur la myocardite a été confirmé ultérieurement [171]. Cependant Izmirly et al ont retrouvé un risque plus élevé de mortalité fœtale chez les patientes sous corticoïdes fluorés [172]. Dans l'étude européenne, la proportion du BAVc complet, le taux de mortalité fœtale et le taux de survie à un mois étaient identiques que la mère ait reçu ou non un traitement par corticoïdes fluorés durant la grossesse [105].

Pike et al. suggèrent que l'absence d'efficacité démontrée des corticoïdes fluorés pourrait être expliquée par un manque de puissance de ces études, par une posologie insuffisante ou par l'introduction trop tardive de ce traitement [173].

La conduite thérapeutique à tenir dans le cas d'un BAV in utero est la suivante : D'après R. Cimaz et al [169] :

- Si le bloc est incomplet (c'est-à-dire du second degré) la dexaméthasone est recommandée à la dose de 4 mg/j chez la mère.
- Si le bloc est complet et récent la dexaméthasone est recommandée également, et interrompue si aucun changement ne survient après quelques semaines.
- Si le bloc est associé à des signes de myocardite ou de défaillance cardiaque, la dexaméthasone est recommandée.
- Si le bloc est complet et présent depuis plus de 2 à 4 semaines, sans épanchement ni signes d'anasarque, on fera une surveillance échographique régulière sans traitement.

En pratique, l'indication des corticoïdes fluorés doit être actuellement évaluée cas par cas, et s'il est prescrit, il est recommandé de l'arrêter assez rapidement en l'absence d'amélioration objectivée sur les échographies de contrôle. Une insuffisance surrénalienne doit systématiquement être recherchée chez ces nouveau-nés [105,173].

Le salbutamol, un agoniste sélectif bêta-adrénergique, peut être utile pour augmenter le rythme cardiaque fœtal, pour améliorer la fonction ventriculaire et l'anasarque fœtal. Cela peut être particulièrement utile pour atteindre un âge gestationnel plus avancé. Il peut être donné à la maman par voie orale, à la dose de 2 mg, 6 à 10 fois par jour, selon la compliance maternelle [169].

La ritodrine, un médicament β -sympathomimétique couramment utilisé au Japon comme tocolytique administré aux mères, peut provoquer une accélération du rythme cardiaque du fœtus. Matsubara et al ont indiqué que l'administration de la ritodrine à la mère augmentait la fréquence cardiaque du fœtus et améliorait ainsi les signes d'insuffisance cardiaque fœtale [174, 175]. Ceci également a été confirmé par Miyoshi et al, mais le taux de survie n'était pas le même [176].

Cependant en Europe, d'après la dernière recommandation, la ritodrine n'est pas un médicament de premier choix en raison d'effets indésirables. Elle peut entraîner des complications telles que l'entérocolite nécrosante, l'hémorragie intraventriculaire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë chez le fœtus [177,178]. Avant de prendre une décision sur l'utilisation de la ritodrine, il convient d'établir une balance des avantages et des risques.

La plasmaphérèse est capable de diminuer significativement les auto-anticorps maternels [171].

2.2. Modalités d'accouchement :

Une césarienne est généralement programmée compte tenu de l'impossibilité de dépister une souffrance fœtale par la surveillance du rythme cardiaque fœtal pendant le travail. En présence d'une péricardite, d'une ascite, d'une diminution de la fraction de raccourcissement, d'une régurgitation valvulaire ou de nombreuses extrasystoles ventriculaires et si le terme de la grossesse le permet, la délivrance doit être plus précoce avec implantation rapide d'un pacemaker. Parallèlement, une prise en charge spécialisée, obstétricale et pédiatrique est

indispensable, avec, si nécessaire, la mise en place d'un pacemaker parfois dès les premières heures de vie. Rappelons dans ce contexte la nécessité ultérieure d'un suivi régulier et prolongé des enfants, permettant notamment le dépistage des cardiomyopathies tardives [84].

L'implantation d'un stimulateur cardiaque est indiquée chez les nourrissons avec un BAV complet et une fréquence cardiaque <55bpm (battement par minute), ou en cas de un BAV avancé du deuxième ou du troisième degré associé à une bradycardie symptomatique, un dysfonctionnement ventriculaire, ou un faible débit cardiaque et chez les nourrissons de plus de 1 an ayant soit une fréquence cardiaque moyenne <50bpm, des pauses ventriculaires significatives, ou des symptômes compatibles avec une déficience chronotropique [179].

V. Forces et limites de l'étude :

1. Forces:

- Dans les limites des données scientifiques disponibles, notre étude représente la 1ère au plan régional et national, ayant porté sur le profil immuno-clinique des enfants à anticorps anti-SSa/Ro positifs.
- L'étude a permis d'étudier les particularités cliniques et le risque liés à la présence des anticorps anti-SSa/Ro (maternels) chez le nouveau-né.

2. Limites:

- L'échantillonnage n'est pas très important.
- Difficulté de collecte des données cliniques chez certains patients.
- La rareté des études sur le sujet a rendu la comparaison de nos résultats avec les données de la littérature difficile.



RECOMMANDATIONS



Au regard de la gravité des complications potentielles liées aux anticorps anti-SSa/Ro chez la femme enceinte, notamment le BAVc, l'accent doit être mis sur l'importance du suivi de la grossesse et de la prise en charge multidisciplinaire des mères ayant une maladie auto-immune avec des anticorps anti-SSa/Ro positifs, ainsi que leurs nouveau-nés. Des études contrôlées sont vivement recommandées afin de valider des schémas thérapeutiques spécifiques.

Un bilan biologique fait de NFS et de bilan hépatique doit être systématiquement demandé chez les nouveau-nés dont les mères avaient des anticorps anti-SSa/Ro positifs afin de dépister une atteinte hématologique et hépatique, ainsi que la recherche d'une insuffisance surrénalienne chez les nourrissons dont les mamans avaient reçu des stéroïdes au cours de la grossesse dans le cadre de la prévention du BAV.

Les mères ayant des enfants atteints d'un BAVc, quel qu'en soit le type doivent être testées pour la recherche d'auto-anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La, à la recherche d'une maladie de système.

Les femmes enceintes avec antécédent d'enfant atteint de BAVc doivent être considérées à haut risque et seraient candidates à un traitement à l'hydroxychloroquine au cours de la gestation.

Le suivi des nourrissons dont les anticorps anti-SSa/Ro sont positifs peut être effectué jusqu'à l'âge de 6-9 mois. Des études complémentaires pourraient préciser si un suivi jusqu'à l'âge adulte est nécessaire ou doit être limité à l'âge de persistance théorique de ces anticorps (9 mois).

La figure -21 ci-dessous décrit les modalités de prise en charge des enfants avec atteinte cardiaque liée aux anticorps anti-SSa/Ro maternels.

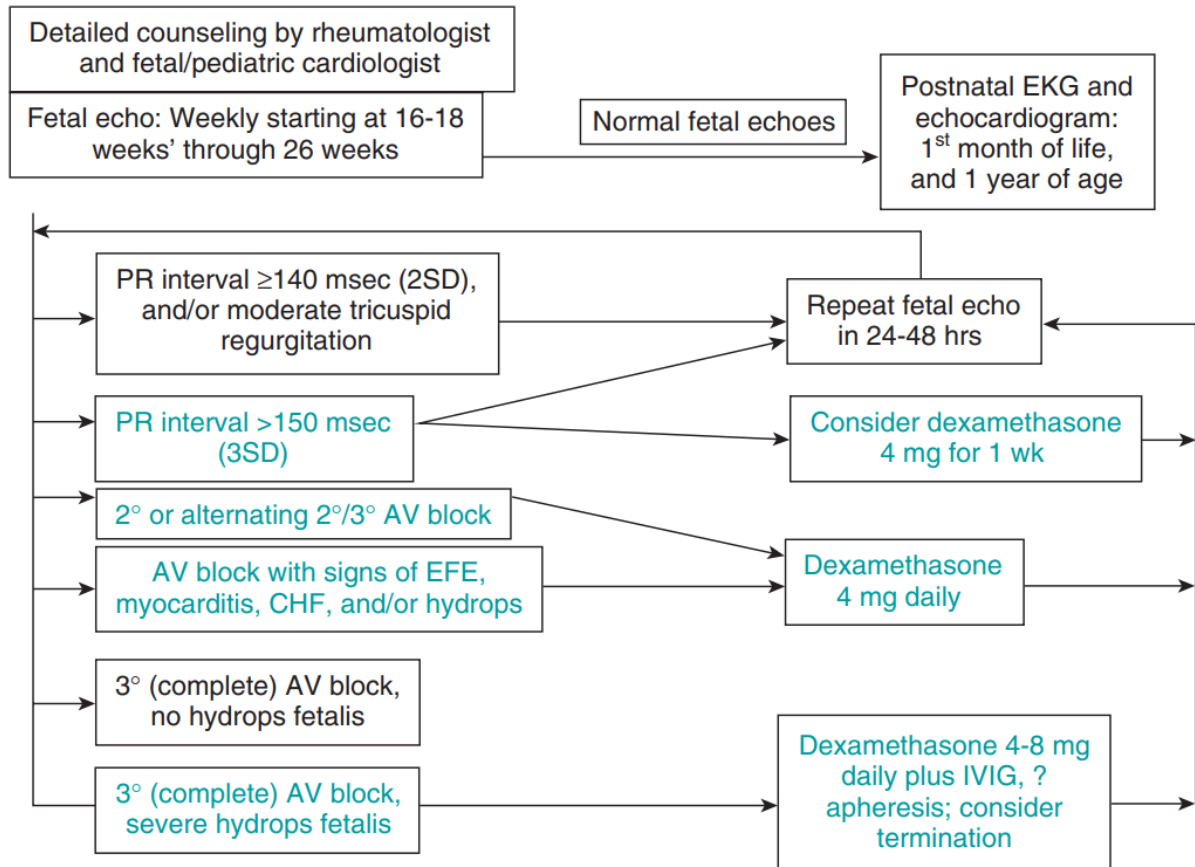


Figure-21 : Modalités de prise en charge des enfants avec atteinte cardiaque due aux anticorps anti-SSa/Ro maternels [180].



CONCLUSION



Les anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La sont dirigés contre des protéines intracellulaires qui ont été décrits en association avec le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus érythémateux systémique.

La détection de ces anticorps nécessite une démarche diagnostique et une stratégie standardisée bien codifiée utilisant les différentes techniques, l'IFI, l'ELISA, l'Immunodot et la chimiluminiscence.

La présence des anticorps anti-SSa/Ro chez les enfants issus de mères porteuses de ces auto-anticorps peut être associée à des manifestations cardiaques graves voire irréversibles et à des manifestations cutanées transitoires qui disparaissent spontanément après la négativation des anticorps. La principale complication liée aux anticorps anti-SSa/Ro est représentée par le BAVc dont la persistance nécessite l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

Dans notre série composée de 26 patients dont huit étaient positifs aux anticorps anti-SSa/Ro, nous avons relevé deux cas de BAVc d'évolution fatale, et un cas de LNN.

Ces données soulignent l'importance des explorations immunologiques notamment la recherche de ces auto-anticorps chez les mères ayant donné naissance à des enfants atteints du BAVc à la recherche d'une maladie auto-immune, et également l'intérêt du traitement préventif du BAV chez les femmes enceintes ayant des anticorps anti-SSa/Ro positifs, ainsi que le suivi de l'enfant. Cela impose également une collaboration étroite entre le pédiatre et le gynécologue.

Des études approfondies complémentaires seraient en mesure d'enrichir d'avantage nos connaissances, particulièrement sur l'impact des anticorps anti-SSa/Ro sur l'enfant ainsi que la prévention et le traitement des atteintes liées à ces auto-anticorps.



ANNEXES



Nom et Prenom :

SEX : M F

IP

ADRESSE :

ETAT socio économique :

ATCD :

PERSONNELS :

FAMILIAUX :

CDD :

| | | | |
|--|-----|-----|--------------|
| Fortuite : | Oui | Non | |
| Devant une manéfestation clinique : | Non | Oui | a préciser : |
| Mère atteinte d'une maladie systémique : | Non | Oui | à préciser : |
| Autres : | | | |

MANIFESTATIONS CLINIQUES:

| | | | |
|-------------------|-----|-----|--------------|
| Articulaires : | Non | Oui | à préciser : |
| Cardioplmonaires: | Non | Oui | à préciser : |
| Cutanées : | Non | Oui | à préciser : |
| Muqueuses: | Non | Oui | à préciser : |
| Renales : | Non | Oui | à préciser : |
| Neurologiques : | Non | Oui | à préciser : |
| Infectieuses : | Non | Oui | à préciser : |
| Imagerie : | | | |
| Autres : | | | |

Bilan Biologique :

IMMUNOLOGIQUE:

GENERAL :

PROFIL BIOLOGIQUE DE LA MAMAN :

immunologique :

GENERAL :

DIAGNOSTIC RETENU :

CRITERES DIAGNOQTIQUES :



Résumé

Les anticorps anti-SSa/Ro et anti-SSb/La sont des protéines intracellulaires qui ont été initialement décrits dans les années 1970 en association avec le syndrome SGS et le LES. Ces anticorps ont également été identifiés chez des patients atteints de maladies hépatiques auto-immunes, d'infection par le virus de l'hépatite C ou de tumeurs, ainsi que chez 0,5 à 3% de la population saine. L'existence d'anticorps anti-SSa/Ro chez la mère expose au risque de survenue d'un lupus néonatal chez le fœtus ou le nouveau-né via leur passage placentaire. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées et cardiaques avec notamment le risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital.

Le but de notre travail est de tirer les différentes manifestations cliniques liées aux anticorps anti-SSa/Ro chez la population pédiatrique.

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, s'étalant sur une période de 7 ans concernant 26 patients envoyés de la pédiatrie dont les anticorps anti-SSa/Ro ont été demandés. Colligés au niveau du CHU de Marrakech. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 7,30 ans avec un sex-ratio F/M de 2,7.

Les anticorps anti-SSa/Ro étaient positifs chez 8 patients soit 31% avec une nette prédominance féminine (75%). Dans notre série les Ac anti-SSa/Ro étaient associées à d'autres AAN : Ac anti-SSb/La (62.5%), Ac anti-DNAn (25%), Ac anti RNP (12.5%), Ac anti-Sm (12.5%), nous avons noté aussi une association des Ac anti-SSa/Ro aux anti-phospholipides chez 50% (n=4), et aux ANCA chez 37.5% (n=3).

Les manifestations cliniques et para-cliniques retrouvées chez nos patients étaient dominées par les manifestations cutané-muqueuses notées chez 75% des cas (Erythème malaire (n=3) et photosensibilité (n=2)) suivie par les manifestations hématologiques (63%) et articulaires (50%). Les manifestations cardiopulmonaires (BAVc (n=2), CMD (n=1), péricardite

(n=1)) et rénales chacune présente dans 25% des cas et les manifestations infectieuses retrouvées chez 13% cas.

Nous avons noté que la présence des auto-anticorps anti-SSa/Ro chez la mère et le fœtus expose au risque de survenue d'un lupus néonatal dont les atteintes les plus fréquentes sont cutanées et cardiaques avec notamment le risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant généralement sur cœur sain entre 16 et 24 semaines d'aménorrhée (SA). Dans notre série nous avons noté 2 cas de BAVc d'évolution fatale.

Par ailleurs, les corrélations clinico-immunologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec les différentes séries de la littérature. Ces données soulignent l'importance des explorations immunologiques notamment la recherche des anticorps anti-SSa/Ro chez les mères ayant donné naissance à des enfants atteints du BAVc à la recherche d'une maladie auto-immune, permettant une meilleure prévention et prise en charge de ces mères et leurs enfants.

Abstract

Anti-SSa/Ro and anti-SSb/La antibodies are intracellular proteins that were initially described in the 1970 in association with the SGS and SLE. These antibodies have also been identified in patients with autoimmune liver diseases, hepatitis C virus infection and tumours, as well as in 0.5–3% of the healthy population. The existence of anti-SSa/Ro antibodies in the mother exposes the risk of the occurrence of neonatal lupus in the fetus or the newborn via their placental passage, the complications of which can be serious and irreversible.

The aim of our work is to identify the different clinical manifestations related to anti-SSa/Ro antibodies in the paediatric population.

This is a cross-sectional study with a descriptive aim, spread over a period of 7 years, concerning 26 patients referred from paediatrics whose anti-SSa/Ro antibodies were requested and collected at the Marrakech University Hospital. The average age of the patients in our study was 7.30 years with a sex ratio F/M of 2.7.

Anti-SSa/Ro antibodies were positive in 8 patients (31%), with a clear female predominance (75%). In our series, anti-SSa/Ro was associated with other NAA: anti-SSb/La (62.5%), anti-DNAse (25%), anti RNP (12.5%), anti-Sm (12.5%), and anti-SSa/Ro was associated with anti-phospholipids in 50% (n=4), and with ANCA in 37.5% (n=3).

The clinical and para-clinical manifestations found in our patients were dominated by mucocutaneous manifestations noted in 75% of cases (malar erythema (n=3) and photosensitivity (n=2)) followed by haematological manifestations (63%) and articular manifestations (50%). Cardiopulmonary manifestations (BAVc (n=2), CMD (n=1), pericarditis (n=1)) and renal manifestations each present in 25% of cases and infectious manifestations found in 13% cases.

We have noted that the presence of anti-SSa/Ro autoantibodies in the mother and the fetus exposes the risk of the occurrence of neonatal lupus, the most frequent attacks of which are cutaneous and cardiac, with in particular the risk of congenital atrioventricular block (AVBc) generally occurring in a healthy heart between 16 and 24 weeks of amenorrhea (SA). In our series we have noted 2 cases of AVBc with a fatal outcome.

In addition, the clinico-immunological correlations observed in our series are generally consistent with the various series in the literature. These data underline the importance of immunological explorations, in particular the search for anti-SSa/Ro antibodies in mothers who have given birth to children suffering from BAVc in search of an autoimmune disease, allowing a better prevention and management of these mothers and their children.

ملخص

الأجسام المضادة لـ س.س.أ والأجسام المضادة لـ س.س.ب عبارة عن بروتينات توجد داخل الخلايا تم وصفها لأول مرة في السبعينيات بالاشتراك مع متلازمة SGS و SLE. تم تحديد هذه الأجسام المضادة أيضًا عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المناعية أو عدوى فيروس التهاب الكبد C أو الأورام ، وكذلك في 0.5-3% من السكان الأصحاء. إن وجود الأجسام المضادة لـ س.س.أ عند الأم يعرض لخطر حدوث الذئبة الوليدية عند الجنين أو حديثي الولادة ، والتي يمكن أن تكون مضاعفاتها خطيرة .

كان الهدف من دراستنا هو معرفة المعنى السريري للأجسام المضادة لـ س.س.أ لدى الأطفال.

هذه دراسة وصفية مقطعية ، امتدت على فترة 7 سنوات على 26 مريضًا تم إرسالهم من مصلحة طب الأطفال الذين تم طلب الأجسام المضادة لـ س.س.أ عندهم. جمعت على مستوى مستشفى جامعة مراكش. كان متوسط عمر المرضى في دراستنا 7.30 سنة مع نسبة الجنس M / F 2.7 .

كانت الأجسام المضادة لـ س.س.أ إيجابية في 8 مرضى ، أي 31% وكان غالبيتهم من الإناث (75%). في دراستنا، ارتبطت الأجسام المضادة لـ س.س.أ مع مضادات أجسام النووي أخرى: أجسام مضادات س.س.ب بنسبة 62%، مضاد أجسام للحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين بنسبة 25% ، مضاد أجسام ر.ن.ب بنسبة 12.5% مضادات الأجسام لبروتينات سميت بنسبة 12.5% ، مضادات الأجسام الفوسفوليبيد (50%) ومضادات الأجسام السيتوبلازم للنتروفيلات (37.5%) .

سيطرت المظاهر السريرية وشبه السريرية الموجودة في مرضانا على المظاهر الجلدية المخاطية التي لوحظت في 75% من الحالات (حمامي الملار (3) والحساسية الضوئية (2)) تليها مظاهر دموية (63%) ومفصلية (50%). المظاهر القلبية والرئوية (25%) (الحصار الأذيني البطيني (2) ، تمدد عضلة القلب (1) ، التهاب التامور (1)) والمظاهر الكلوية موجودة في 25% من الحالات والمظاهر المعدية موجودة في 13% حالة.

لقد لاحظنا أن وجود الأجسام المضادة لـ س.س.أ في الأم والجنين يُعرّض لخطر الإصابة بمرض الذئبة الوليدية ، والتي تكون أكثر نوباتها شيوعاً هي الجلد والقلب ، مع خطر الإصابة بالحصار الأذيني البطيني بشكل خاص. تحدث بشكل عام في القلب السليم بين 16 و 24 أسبوعاً من انقطاع الطمث (AS). في دراستنا ، وجدنا حالتين من الحصار الأذيني البطيني مع نتيجة مميّنة.

بالإضافة إلى ذلك ، فإن الارتباطات السريرية المناعية الموضحة في سلسلتنا تتفق بشكل عام مع السلاسل المختلفة في الأدبيات. تؤكد هذه البيانات على أهمية الاستكشافات المناعية ، ولا سيما البحث عن الأجسام المضادة لـ س.س.أ لدى الأمهات اللائي أنجب أطفالاً مصابين بالحصار الأذيني البطيني (cVAB) بحثاً عن أحد أمراض المناعة الذاتية ، مما يسمح بالوقاية والإدارة بشكل أفضل لهؤلاء الأمهات وأطفالهن.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-Corres I, Martínez-Morillo M, Olivé A, Bayes-Genis A.**
Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: Present and future perspectives. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:244-250. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.002
2. **M.J. Fritzler, J.D. Pauls, T.D. Kinsella, T.J. Bowen.**
Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjogren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 36 (1985) 120-128.
3. **C. Defendenti, F. Atzeni, M.F. Spina, S. Grosso, A. Cereda, G. Guercilena .**
Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies, *Autoimmun. Rev.* 10 (2011) 150-154.
4. **X. Chen, S.L. Wolin.**
The Ro 60 kDa autoantigen: insights into cellular function and role in autoimmunity, *J. Mol. Med. (Berl.)* 82 (2004) 232-239.
5. **A. Bateman, V. Kickhoefer.**
The TROVE module: a common element in Telomerase, Ro and Vault ribonucleoproteins, *BMC Bioinforma.* 4 (2003) 49.
6. **R. Higgs, J. Ní Gabhann, N. Ben Larbi, E.P. Breen, K.A. Fitzgerald, C.A. Jefferies.**
The E3 ubiquitin ligase Ro52 negatively regulates IFN-beta production post-pathogen recognition by polyubiquitin-mediated degradation of IRF3, *J. Immunol.* 181 (2008) 1780-1786.
7. **D.L. Mallery, W.A. McEwan, S.R. Bidgood, G.J. Towers, C.M. Johnson, L.C. James.**
Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (2010) 19985-19990.
8. **Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, Orquevaux P, et al.**
Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:1154-60. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.005.
9. **zmirly P, Kim M, Friedman DM.**
Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76:292-302.

10. **Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A.**
Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:466–72.
11. **Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al.**
Anti Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200–239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann Rheum Dis* 2012;71:448–54.
12. **Santos-Pardo I, Villuendas R, Salvador-Corres I, Martínez-Morillo M, Olivé A, Bayes-Genis A.**
Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: Present and future perspectives. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:244–250. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.002
13. **Clark G, Reichlin M, Tomasi TB Jr.**
Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; 102:117–22.
14. **Mattioli M, Reichlin M.**
Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1974;17:421–9.
15. **Alspaugh MA, Tan EM.**
Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975;55:1067–73.
16. **Alspaugh MA, Maddison P.**
Relation of the identity of certain antigen/antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthritis Rheum* 1979;22:796–8.
17. **Ben-Chetrit E, Chan EK, Sullivan KF, Tan EM.**
A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J Exp Med* 1988;167:1560e71.
18. **Ottosson L, Hennig J, Espinosa A, Brauner S, Wahren-Herlenius M, Sunnerhagen M.**
Structural, functional and immunologic characterization of folded subdomains in the Ro52 protein targeted in Sjögren's syndrome. *Mol Immunol* 2006;43:588e98.
19. **Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L et al.**
The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J* 2001;20:2140e51.

20. **Espinosa A, Zhou W, Ek M, Hedlund M, Brauner S, Popovic K et al.**
The Sjogren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death. *J Immunol* 2006;176:6277e85.
21. **Hershko A, Heller H, Elias S, Ciechanover A.**
Components of ubiquitin-protein ligase system. resolution, affinity purification, and role in protein breakdown. *J Biol Chem* 1983;258:8206e14.
22. **Kong HJ, Anderson DE, Lee CH, Jang MK, Tamura T, Tailor P, et al.**
Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages. *J Immunol* 2007;179: 26e30.
23. **Sabile A, Meyer AM, Wirbelauer C, Hess D, Kogel U, Scheffner M, et al.**
Regulation of p27 degradation and S-phase progression by Ro52 RING finger protein. *Mol Cell Biol* 2006;26:5994e6004.
24. **Oke V, Wahren-Herlenius M.**
The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: A critical review. *Journal of Autoimmunity*. 2012;39(1-2):77-82. doi:10.1016/j.jaut.2012.01.014
25. **Zhang Z., Bao M., Lu N., Weng L., Yuan B., Liu Y.-J.**
The E3 ubiquitin ligase TRIM21 negatively regulates the innate immune response to intracellular double-stranded DNA. *Nat. Immunol.* 2012;14:172-178. doi: 10.1038/ni.2492. [.
26. **Liu Y., Xu M., Min X., Wu K., Zhang T., Li K., Xiao S., Xia Y.**
TWEAK/Fn14 Activation Participates in Ro52-Mediated Photosensitization in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front. Immunol.* 2017;8:651. doi: 10.3389/fimmu.2017.00651.
27. **Espinosa A.**
Loss of the lupus auto-Ag Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by disregulating the IL-23-Th17 pathway. *J Exp Med.* 2009;206:1661-1671.
28. **shii T., Ohnuma K., Murakami A., Takasawa N., Yamochi T., Iwata S et al.**
Morimoto C. SS-A/Ro52, an autoantigen involved in CD28-mediated IL-2 production. *J. Immunol.* 2003;170:3653-3661. doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3653.
29. **Wolin S.L., Reinisch K.M.**
The Ro 60 kDa autoantigen comes into focus: Interpreting epitope mapping experiments on the basis of structure. *Autoimmun. Rev.* 2006;5:367-372. doi: 10.1016/j.autrev.2005.10.004.

30. **Chen X., Smith J.D., Shi H., Yang D.D., Flavell R.A., Wolin S.L.**
The Ro autoantigen binds misfolded U2 small nuclear RNAs and assists mammalian cell survival after UV irradiation. *Curr. Biol.* 2003;13:2206–2211. doi: 10.1016/j.cub.2003.11.028.
31. **Guillaud C, Hüe S, Ingen–Housz–Oro S.**
Anticorps antinucléaires : ce que le dermatologue doit savoir. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2013;140(12):821–826. doi:10.1016/j.annder.2013.08.001
32. **Bridges AJ, Lorden TE, Havighurst TC.**
Autoantibody testing for connective tissue diseases. Comparison of immunodiffusion, immunoblot, and enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 1997; 108: 406–10.
33. **J–L.Preud’homivie.**
Autoimmunité et auto–anticorps. Paris Cah Form Biol Médicale 1999. 13:4–45.
34. **Emlen W, O’Neill L.**
Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme–linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1612–8.
35. **Goulvestre C.**
Anticorps antinucléaires. *Presse Médicale.* 2006 Feb 1;35(2, Part 2):287–95.
36. **Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A.**
Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Médicale Suisse* 2009. 5:823–31.
37. **Cuenca–Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arian–Akdagli S, Bille J, Donnelly JP et al.**
ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;18 Suppl 7:9–18.
38. **Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J.**
Immunodiagnosis of toxocarosis in humans: evaluation of a new enzyme–linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol.* 1991 Sep;29(9):1831–5.
39. **Brahms H, Raker VA, van Venrooij WJ, Luhrmann R. A**
novel systemic lupus erythematosus autoantibody class recognizes the E, F, and G Sm snRNP proteins as an E–F–G complex but not in their denatured states. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 672–82.

40. **Champiat Dominique et Jean Paul Larpent.**
Biochimiluminescence. Principes et applications, éd. Masson, coll. « Biotechnologies », 1993, 531 p.
41. **Champiat Dominique et al**
Applications of biochemiluminescence to HACCP » dans Luminescence, mars-avril 2001, vol. 16, numéro 2, p. 193-8.
42. **Humbel RL.**
Comment rechercher les auto-anticorps? Choix et performances des méthodes. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;2016(484):11-14. doi:10.1016/S1773-035X(16)30247-7
43. **Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN et al.**
Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:796-802.
44. **Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L, Villain E, Frances C, Thiebaugeorges O, et al.**
A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011;38:378-86.
45. **Litsey SE, Noonan WT, O'Connor WN, Cottrill CM, Mitchell B.**
Maternal connective tissue disease and congenital heart block demonstration of immunoglobulin cardiac tissue. *N Engl J Med* 1985;312:98-100.
46. **Lee LA, Coulter S, Erner S, Chu H. Lee LA, Coulter S et al.**
Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. *Am J Med* 1987;83:793-6.
47. **Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. B.**
B cell epitopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 2008;31:263-7.
48. **Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP.**
Immunohistologic evidence supports apoptosis IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2004;50:173-82.
49. **Miranda-Carus ME, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou TM, Libera MR, et al.**
Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *J Immunol* 2000;165:5345-51.

50. **Red JH, Sim S, Wolin SL, Clancy RM, Buyon JP.**
Ro60 requires Y3 RNA for cell surface exposure and inflammation associated with cardiac manifestations of neonatal lupus. *J Immunol* 2013;191:110–6.
51. **Boutjdir M.**
Molecular and ionic basis of congenital complete heart block. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:114–22.
52. **Karnabi E, Qu Y, Wadgaonkar R.**
Congenital heart block: identification of autoantibody binding site on the extra cellular loop (domain I, S5– S6) of alp.
53. **Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM.**
Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(3):139–148. doi:10.1038/ncprheum1018
54. **Routsias J.G., Tzioufas A.G.**
Sjogren’s syndrome—Study of autoantigens and autoantibodies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007;32:238–251. doi: 10.1007/s12016-007-8003- 8.
55. **Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A.**
Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Diseases.* 2014;2014:1–13. doi:10.1155/2014/321359
56. **Grim A., Komosińska-vassev K., Olczyk P.**
Rodzaje autoprzeciwiał w chorobach reumatycznych i metody ich oznaczeń Different types of autoantibodies in rheumatic diseases and methods of their determination. *Diagn. Lab.* 2015;51:235–250. doi: 10.5604/01.3001.0008.2264.
57. **Ben Brahim M, Daada S, Olfa J.**
Significations cliniques des anticorps anti-RNP au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de Médecine Interne.* 2021;42:A106–A107. doi:10.1016/j.revmed.2021.03.040
58. **Buyon JP, Saxena A, Izmirly PM.**
Chapter 51 – Neonatal Lupus: Clinical Spectrum, Biomarkers, Pathogenesis, and Approach to Treatment. In: Tsokos GC, ed. *Systemic Lupus Erythematosus.* Academic Press; 2016:451–461. doi:10.1016/B978-0-12-801917-7.00051-6

59. **Mikulska J.E.**
Neonatal Fc receptor (FcRn)—Not only transporter of maternal IgG. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2018;72:701–727. doi: 10.5604/01.3001.0012.2094.
60. **Brambell F.**
The Transmission of Immunity From Mother to Young and The Catabolism of Immunoglobulins. *Lancet*. 1966;288:1087–1093. doi: 10.1016/S0140-6736(66)92190-8.
61. **Brambell F.W., Hemmings W.A., Morris I.G. A.**
Theoretical Model of Gamma-Globulin Catabolism. *Nature*. 1964;203:1352–1354. doi: 10.1038/2031352a0. [PubMed] [CrossRef].
62. **Kristoffersen E.**
Placental Fc receptors and the transfer of maternal IgG. *Transfus. Med. Rev.* 2000;14:234–243. doi: 10.1053/tm.2000.7393.
63. **Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S.**
Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti -SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(4):427–432. doi:10.1016/j.autrev.2017.02.010
64. **Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K.**
« Lupus néonatal » : revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(3):159–166. doi:10.1016/j.revmed.2014.07.013
65. **Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA.**
The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 11:301–312.
66. **Barsalou J., Costedoat-Chalumeau N., Berhanu A., Nieves C.F., Shah U., Brown P et al.**
Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1742–1749. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213718.
67. **Buyon JP, Saxena A, Izmirly PM, Cuneo B, Wainwright B.**
Chapter 53 – Neonatal lupus: Clinical spectrum, biomarkers, pathogenesis, and approach to treatment. In: Tsokos GC, ed. *Systemic Lupus Erythematosus (Second Edition)*. Academic Press; 2021:507–519. doi:10.1016/B978-0-12-814551-7.00053-2
68. **Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF.**
Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017;53(3):469–476. doi:10.1007/s12016-017-8653-0

69. **Inzinger M, Salmhofer W, Binder B**
Neonatal lupus erythematosus and its clinical variability. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:407-411. (2012)
70. **Silverman E, Jaeggi E .**
Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 72:223-225. (2010)
71. **Neiman A.R., Lee L.A., Weston W.L., Bruyon J.P.**
Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J. Pediatr.*, 2000, 137, 674-680.
72. **Feki S, Turki A, Frikha F.**
Lupus néonatal et transmission materno-fœtale des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. *Archives de Pédiatrie*. 2015;22(2):154-159. doi:10.1016/j.arcped.2014.10.020
73. **Yater WM.**
Congenital heart block: review of the literature. *Am J Dis Child* 1929;38:112- 36.
74. **Kobayashi R, Mii S, Nakano T, Harada H, Eto H.**
Neonatal lupus erythematosus in Japan:a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2009 May;8(6):462-6. doi:10.1016/j.autrev. 2008.12.013.
75. **Lee LA.**
The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009 Jan;301(1): 107-10. doi:10.1007/s00403-008-0896-4.
76. **Inzinger M, Salmhofer W, Binder B.**
Neonatal lupus erythematosus and its clinical variability. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Jun;10(6):407-11. doi:10.1111/j.1610-0387.2012. 07940.x.
77. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E.**
Prise en charge obstétricale des patientes à risque de « lupus néonatal ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2006;35(2):146-156. doi:10.1016/S0368-2315(06)76388-8
78. **Miliaresis C, Phoon C, Buyon J, Friedman D.**
Chapter 11 - Neonatal Lupus. In: Nussinovitch U, ed. *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases*. Academic Press; 2017:269-280. doi:10.1016/B978-0-12-803267-1.00011-9

79. **Weinberg, T., and Himelfarb, A. J.:** Bull. Johns Hopkins Hosp. Endocardial fibroelastosis (so-called fetal endocarditis). A report of two cases occurring in siblings: 299, 1943. *American Heart Journal*. 1943;26(5):710-711. doi:10.1016/S0002-8703(43)90016-X
80. **Hogg GR.** Congenital, acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis. Report of a case. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 648-54.
81. **Seki A.** Primary endocardial fibroelastosis: an underappreciated cause of cardiomyopathy in children. *Cardiovasc Pathol* 2013;22:345-50.
82. **Maredia N.** Assessment of endocardial fibroelastosis by cardiac MRI.
83. **Izmirly PM, Halushka MK, Rosenberg AZ, Whelton S, Rais Bahrami K, Nath DS, et al.** Clinical and pathologic implications of extending the spectrum of maternal autoantibodies reactive with ribonucleoproteins associated with cutaneous and now cardiac neonatal lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP. *Autoimmun Rev* 2017;16:980-3.
84. **Moak JP, Barron KS, Hougén TJ.** Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):238-242. doi:10.1016/S0735-1097(00)01048-2
85. **Villain E, Costedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet, et al.** Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682-7.
86. **Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier and François Goffinet.** Lupus érythémateux systémique et grossesse *Presse med* 2008 ; 37 : 1627-1635.
87. **Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R.** Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Character, Investigation, and Outcome: Neonatal Lupus Erythematosus. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(2):115-121. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01300.x
88. **Audette MC, Levytska K, Lye SJ, Melamed N, Kingdom JC.** Parental ethnicity and placental maternal vascular malperfusion pathology in healthy nulliparous women. *Placenta*. 2018;66:40-46. doi:10.1016/j.placenta.2018.04.014

89. **Rivera T.L., Izmirly P., Birnbaum B.K., Byrne P., Brauth J.B., Katholi M et al.**
Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;68:828–835. doi: 10.1136/ard.2008.088054.
90. **Lawrence S., Luy L., Laxer R., Krafchik B., Silverman E.**
The health of mothers of children with cutaneous neonatal lupus erythematosus differs from that of mothers of children with congenital heart block. *Am. J. Med.* 2000;108:705–709. doi: 10.1016/S0002–9343(00)00408–3.
91. **Mavragani CP, Moutsopoulos HM.**
Sjögren syndrome. *CMAJ* 186:E579–E586 (2014).
92. **Marks SD, Tullus K.**
Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 27:1855–18 (2012).
93. **Bader–Meunier B.**
Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2003. doi:10.1016/S0929–693X(02)00031–3.
94. **az R, Casadei A, Rose C.**
CimPrimary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003;162:661–5.
95. **Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C .**
Primary Sjögren's syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:42–7.
96. **Lévy M, Montes de oca M, Babron MC.**
Incidence du lupus érythémateux disséminé de l'enfant en région parisienne. *Presse Med* 1989 ; 18 ; 2022.
97. **Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C.**
The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ) 2014;66:357–68. doi:10.1002/art.38239.
98. **Nightingale AL, Farmer RDT, de Vries CS.**
Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992–1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:656–61. doi:10.1002/pds.1199.

99. **Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM.**
The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.
100. **Mackie FE, Kainer G, Adib N, Boros C, Elliott EJ, Fahy R.**
The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia – a report from the Australian Paediatric Surveillance Unit. *Lupus* 2015;24:66-73. doi:10.1177/0961203314552118.
101. **Fujikawa S, Okuni M.**
A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:242-4.
102. **Belot A, Cimaz R.**
Le lupus de l'enfant à travers les âges. *Revue Du Rhumatisme Monographies* 2012;79:24-9. doi:10.1016/j.monrhu.2011.11.001.
103. **Li YQ, Wang Q, Luo Y, Zhao Y.**
Neonatal lupus erythematosus: a review of 123 cases in China. *Int J Rheum Dis.* 2015 Sep;18(7):761-7. doi:10.1111/1756-185X.12652.
104. **Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Izmirly PM, Saxena A, Kim MY et al.**
Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation.* 2011;124(18):1927-1935.
105. **Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al.**
Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919-26.
106. **Meyer O, Kahn MF.**
Lupus érythémateux systémique. Paris: Flammarion-Médecine Sciences, 2000, p. 131-368bis.
107. **Morel N, Lévesque K, Maltret A.**
Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus. *International journal of cardiology.* 2017;248:263-9.
108. **Tan JHT, Hoh SF, Win MTM, Chan YH, Das L, Arkachaisri T.**
Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus.* 2015;24(9):998-1005. doi:10.1177/0961203315584413

109. **Yu Y, Du L, Pan J, Zheng J, Chen A, Chen L.**
A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematosus in China. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016 Jun;34(2):174-8. doi:10. 12932/AP0671.34.2.2016.
110. **Villain E.**
Bloc auriculo-ventriculaire complet de l'enfant. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2012;4(2):163-170. doi:10.1016/S1878-6480(12)70827-3
111. **The Importance of the Level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus: A Prospective Study of 186 Antibody-Exposed Fetuses and Infants – ScienceDirect.** Accessed October 23, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971001380X>
112. **Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH et al.**
Maternal anti-Ro and anti-La antibody associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; 105: 843-8.
113. **Moak JP, Barron KS, Hougen TJ.**
Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001;37(1):238-242. doi:10.1016/S0735-1097(00)01048-2
114. **Villain E, Marijon E, Georgin S.**
Is isolated congenital heart block with maternal antibodies a distinct and more severe form of the disease in childhood? (abstract). *Heart Rhythm* 2005; 2: S45.
115. **Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL.**
QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000;43:1049-53.
116. **Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA (2015).**
The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 11:301-312.
117. **Gordon PA .**
Congenital heart block: clinical features and therapeutic approaches. *Lupus* 16:642-646. (2007)
118. **Izmirly P, Saxena A, Buyon JP .**
Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol* 29:467-472. (2017)

119. **Klein-Gitelman MS.**
Neonatal lupus: what we have learned and current approaches to care. *Curr Rheumatol Rep* 18:60. (2016)
120. **Guillevin L.**
Myocardites des maladies systémiques. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 2017;2017(263):7-11. doi:10.1016/j.amcp.2017.10.003
121. **Aggarwal A, Srivastava P.**
Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis* 2015;18:182-91. doi:10.1111/1756-185X.12419.
122. **Tarvin SE, O'Neil KM.**
Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:711- 37. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.001.
123. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 2005;2:1-32. doi:10.1016/j.emcrho.2004.08.005.
124. **Bader-Meunier B, Bodemer C.**
Lupus systémique et dermatomyosites de l'enfant. *Le manuel du résident : Rhumatologie et maladies systémiques pédiatriques*. 2017th ed., n.d.
125. **CEDEF. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides 2012.**
126. **Wu C-Y, Li C-F, Wu Q-J, Xu J-H, Jiang L-D, Gong L, et al.**
Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Registry IX: Clinical Features and Survival of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in China. *Chin Med J* 2017;130:1276-82. doi:10.4103/0366-6999.206346.
127. **Benseler SM, Silverman ED.**
Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:443-67, vi. doi:10.1016/j.pcl.2005.01.010.
128. **Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ.**
Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. Springer Paris; 2007. doi:10.1007/978-2-287-33886-1

129. **Item 190 – UE 7 Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides □: aspects dermatologiques.** *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018;145:S131–6. doi:10.1016/j.annder.2018.01.024.
130. **Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW.** Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13(1):1. doi:10.1186/1546-0096-13-1
131. **Mseddi M, Dammak A, Marrekchi S, Bouassida S, Zahaf A, Turki H.** Lupus érythémateux subaigu de l'enfant: à propos d'un cas. *Archives de Pédiatrie* 2007;14:164–6. doi:10.1016/j.arcped.2006.10.020.
132. **Bodemer C.** Manifestations cutanées du lupus de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2004;11:509– 11. doi:10.1016/j.arcped.2004.03.046.
133. **Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW.** Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:1. doi:10.1186/1546-0096-13-1.
134. **Frances CF, Barete S, Piette J.** Manifestations dermatologiques du lupus, 2008. doi:10.1016/j.revmed.2008.04.021.
135. **Kanda K, Sato A, Abe D, Nishijima S, Ishigami T. Kanda K et al.** The unique coexistence of anti-ss-a/ro antibodies in a neonate with symptomatic ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2016;62:47–50.
136. **uyon J, Friedman D. uyon J, Friedman D.** Neonatal lupus. *Systemic lupus erythema tosus.* 5th ed. 2011. p. 541–71.
137. **Saini, et al. Saini.** CNS vasculitis and stroke in neonatal lupus erythematosis: a case report and review of literature. *Eur J Pediatr Neurol* 2014;18:448–50.
138. **Nakayama–Furukawa.** Hydrocephalus in two female siblings with neonatal lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994;130:1210–2.
139. **Chen, et al.** Central nervous system manifestations of neonatal lupus: a systematic review. *Lupus* 2013;22:1484–8.

140. **Harry O, Yasin S, Brunner H.**
0 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of Pediatrics* 2018;196:22–30.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.045.
141. **Quartier P, Prieur A-M.**
Lupus érythémateux systémique. *Archives de Pédiatrie* 2003;10:367–73. doi:10.1016/S0929-693X(03)00027-7.
142. **Lehman TJA, Taber SF, Nuruzzaman F.**
Systemic Lupus Erythematosus in Childhood and Adolescence. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Ninth Edition)*, London: Content Repository Only!; 2019, p. 520–31. doi:10.1016/B978-0-323-47927-1.00041-4.
143. **Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED.**
Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678–83.
144. **Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A., Lojaco A., Chirico G.**
Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J. Perinatol.*, 2007, 27, 278–283.
145. **Wang YA, Sibbald C, Moon AT.**
Retrospective, single-center case series of neonatal lupus. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):484–489. doi:10.1111/pde.14132
146. **Heelan K, Watson R, Collins SM.**
Neonatal lupus syndrome associated with ribonucleoprotein antibodies. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(4):416–423.
147. **Amoura Z.**
Lupus Systémique. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has.sante.fr/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique (accessed September 11, 2019).
148. **Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al.**
Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648–53. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.045.
149. **Muzaffer MA, Al-Mayouf SM.**
Clinical and laboratory variables of childhood systemic lupus erythematosus in western province of Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2011;31:23–6. doi:10.1007/s00296-009-1210-2.

150. **Aggarwal A, Phatak S, Srivastava P, Lawrence A, Agarwal V, Misra R.**
Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country. *Lupus* 2018;27:1867–75. doi:10.1177/0961203318791046.
151. **Sakly W AA.**
Systemic Lupus Erythematosus in Children: A Study about 37 Tunisian Cases. *Journal of Clinical & Cellular Immunology* 2014;05. doi:10.4172/2155–9899.1000192.
152. **Abdel-Hafez MA, Abdel-Nabi H.**
Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. *Lupus*. 2015;24(13):1455–1461. doi:10.1177/0961203315598016
153. **Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP.**
Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002;109:E11.
154. **Cimaz R, Spence DL, Hornberger L.**
Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of.
155. **Sordet C.**
Grossesse et maladies systémiques: risques pour la mère et l'enfant. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2021;88(1):59–63. doi:10.1016/j.monrhu.2020.11.005
156. **Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N.**
EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:476–85.
157. **Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM.**
Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev* (2014) 22:263–267.
158. **Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al.**
Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:485–93.
159. **Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K.**
Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 952–7.

160. **Blanford AT, Murphy BE.**
In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 264–7.
161. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D et al.**
« Lupus néonatal » : revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2003; 24: 659–71.
162. **Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.** *Ann Rheum Dis* 2003;62: 1010–2.
163. **Barrington KJ.**
The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001; 1: 1.
164. **Baud O, Foix-L’Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E et al.**
Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190–6.
165. **Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E.**
Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 217–24.
166. **Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al.**
Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76–82.
167. **Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA.**
The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 11:301–312 (2015).
168. **Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette.** □
Grossesse et lupus systémique *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 725–730.
169. **Cimaz, A. Duquesne.**
Le lupus néonatal *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 473–478.
170. **Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ.**
Intra-uterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 44–9.

171. **Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP.**
Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335-45.
172. **Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al.**
Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927-35.
173. **Pike JI, Donofrio MT, Berul CI.**
Ineffective therapy, underpowered studies, or merely too little, too late?, risk factors and impact of maternal corticosteroid treatment on outcome in antibody-associated fetal heart block. *Circulation* 2011;124:1905-7.
174. **Matsubara S., Morimatsu Y., Shiraishi H., Kuwata T., Ohkuchi A., Izumi A., et al.**
Fetus with heart failure due to congenital atrioventricular block treated by maternally administered ritodrine. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007;278:85-88. doi: 10.1007/s00404-007-0516-0.
175. **Matsubara S., Takamura K., Kuwata T., Shiraishi H., Okuno S., Suzuki M.**
Resumption of sinus rhythm from fetal complete atrioventricular block after maternally administered ritodrine. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011;278:135-137.
176. **Miyoshi T., Maeno Y., Sago H., Inamura N., Yasukohchi S., Kawataki M., et al.**
Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia-nationwide survey in Japan. *Circ. J.* 2012;76:469-476. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1020.
177. **Sentilhes L., Sénat M.-V., Ancel P.-Y., Azria E., Benoist G., Blanc J et al.**
Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;210:217-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035.
178. **NICE Guidance Preterm labour and birth overview. [(accessed on 15 July 2021)];Natl. Inst. Health Care Excell. 2019 Available online:**
179. **Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes 3rd NA, Freed man RA, Gettes LS .,et al**
ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guide lines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013;127:e283-352. 2012

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

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

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

تحديد الأهمية السريرية لمضادات الأجسام SSa/Ro لدى الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/03/23

من طرف

السيدة سمية علاوي

المزداة في 03 أبريل 1995 بلبيت مازيغ أزيلال
طبيبة داخلية سابقة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأجسام المضادة للنواة - مضادات الأجسام SSa/Ro - الذئبة الوليدية -
الحصار الأذيني البطيني - الطفل

اللجنة

الرئيس

إ. آيتصاب

السيدة

أستاذة في طب الأطفال

المشرف

ب. أدمو

السيد

أستاذ في أمراض المناعة

الحكم

أ. بصير

السيدة

أستاذة في أمراض النساء والتوليد