



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N°: 406

MICROCHIMERISME FŒTAL MASCULIN
ET LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE :
(A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Soukaina ALOUI
Née le 02 Novembre 1995 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Microchimérisme fœtal; Lupus érythémateux systémique;
Auto-immunité; Grossesse; Chromosome Y

Membres du Jury :

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Jamal FATIHI

Professeur de Médecine Interne

Madame Wafa AMMOURI

Professeur de Médecine Interne

Madame Naoual ELOMRI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ
عَلَقٍ (2) اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ
(4) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ"

سورة العلق

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْعَلَقِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



DÉDICACES

Je dédie cette thèse à...

A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère et adorable mère

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon immense reconnaissance.

Merci pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que tu as endurée pour mon éducation et pour mon bien être.

Tes prières et ta présence à mes côtés ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de ma vie. Tu étais toujours mon refuge intarissable qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes ambitions se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance, de ma tendre affection, et de mon profond amour.

Puisse Dieu le tout Puissant te préserver, t'accorder santé, bonheur, et quiétude d'esprit, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon cher père

*Pour ton soutien inconditionnel dans mes choix, pour tout ce que tu m'as appris,
pour l'amour que tu m'as donné.*

Pour ton support moral.

Cette thèse me donne l'opportunité de te remercier.

A ma très chère sœur et ma meilleure amie

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels ,
d'amour, et d'attachement que j'éprouve à ton égard.*

*Tu étais toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments ; tu
m'as soutenu et comblé tout au long de mon parcours.*

*Tu trouveras dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection
indéfectible.*

Que Dieu te protège et t'accorde santé, bonheur et prospérité.

A mon cher oncle

*Tu étais un père pour moi, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,
le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

Que Dieu tout puissant, te protège et te procure bonheur et prospérité.

A tous les membres de la famille :

*L'attachement et l'amour que je vous porte sont sans limites. Je vous dédie ce
travail en témoignage de l'affection et le respect que j'ai pour vous. Puisse Dieu,
vous préserver et vous procurer toute la félicité et la prospérité.*

***A mes très chers amis Boutaina Agdi, Salma Znagui, Sagha Drissi
Jaouhari, Zaineb Hassani, et Othmane Ameer.***

*En souvenir des moments euphoriques et mélancoliques que nous avons partagés
et aux liens solides qui nous unissent.*

*Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel, vos encouragements, et votre
généreuse aide.*

*Avec toute mon affection et ma considération, je vous souhaite beaucoup de succès
et de félicité, autant dans votre vie professionnelle que personnelle.*

Que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

A tous ceux qui m'aiment.



REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Youssef SEKKACH
Professeur de Médecine Interne

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Jamal FATIHI

Professeur de Médecine Interne

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur et compétence. Nous avons été impressionnés par votre grande disponibilité et votre simplicité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été précieuses pour nous.

Nous avons pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limites.

En gratitude des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez accepter nos sincères remerciements et trouver l'expression d'un très grand respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur AMMOURI Wafa
Professeur de Médecine Interne

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de
votre grande compétence.*

Soyez assurée de notre reconnaissance et profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur ELOMRI Naoual
Professeur de médecine interne

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans ce travail l'Expression de notre grande attention et notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur JIRA Mohamed
Professeur de médecine interne

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger notre travail.*

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et de nos
respectueux sentiments.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviations

AAN	: Anticorps anti-nucléaires
AC	: Anticorps
ACR	: American College of Rheumatology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNcf	: Acide désoxyribonucléique chimérique foetal
Ag	: Antigènes
APL	: Anticorps anti-phospholipides
ARN	: Acide ribonucléique
BLyS	: Stimulateur des lymphocytes B
CD	: Cellules dendritiques
CDp	: Cellules dendritiques plasmacytoïdes
ChX	: Chromosome X
ChY	: Chromosome Y
CMF	: Cellules microchimériques fœtales
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène
CRP	: Protéine C réactive
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
ECT	: Extraits cellulaires thymiques

ENA	: Antigène nucléaire extractible
EP	: Epitope partagé
EPP	: Electrophorèse des protéines plasmatiques
EULAR	: Ligue européenne contre le rhumatisme
ELISA	: Enzyme linked immuno sorbent assay
FISH	: Hybridation fluorescente in situ
GVH	: Greffon contre hôte
HB	: Hémoglobine
HGV	: Hôte contre greffon
HLA	: Human leucocyte antigen
IF	: Immunofluorescence
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IL	: Interleukine
INFα	: Interféron α
LDH	: Lactates déshydrogénases
LES	: Lupus érythémateux systémique
LP	: Liver and pancreas
MF	: Microchimérisme fœtal
MFM	: Microchimérisme fœtal masculin
NETs	: Trappes extracellulaires de neutrophiles
NK	: Cellules tueuses naturelles

OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RNP	: Ribonucléoprotéines
SA	: Semaine d'aménorrhée
SAPL	: Syndrome des anti-phospholipides
ScS	: Sclérodémie systémique
SLEDAI	: Lupus erythematosus disease activity index
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRY	: Région déterminant le sexe Y
SS	: Syndrome de Sjörgen
STR	: Les répétitions tandem courtes
TGFα	: Transforming growth factor α
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
VGM	: Volume globulaire moyen
VS	: Vitesse de sédimentation



LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

Figure 1 : Chimère	10
Figure 2 : Microchimérisme : échange bidirectionnel de cellules fœtales et maternelles.....	12
Figure 3 : Détection des cellules microchimériques fœtales humaines dans divers organes.	17
Figure 4 : Polymorphismes HLA fœtaux : cible du microchimérisme.....	25
Figure 5 : Chromosome Y du fœtus : cible du microchimérisme.	25
Figure 6 : Mécanismes physiopathologiques du lupus.	34
Figure 7 : Approche diagnostique de LES et critères de classification pour diagnostic clinique.	40
Figure 8 : Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des LES.	56
Figure 9 : Chimérisme et réaction GVH.	63
Figure 10 : Chimérisme et réaction HVG : la réponse directe.	67
Figure 11 : Chimérisme et réaction HVG : le mimétisme moléculaire.	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des techniques utilisées pour identification du chimérisme	26
Tableau 2 : Critères de classification du LES proposés par l’American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997.	39
Tableau 3 : Classification OMS /International Society of Nephrology	43
Tableau 4 : Critères internationaux de classification du syndrome des anticorps Anti-phospholipides 2006	51



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBSERVATION CLINIQUE	4
MICROCHIMÉRISME FŒTAL	9
I. DEFINITIONS	10
II. GENERALITES	12
II.1 Moment de l'apparition du trafic fœto-maternel	13
II.2 Fréquence et persistance du microchimérisme fœto-maternel	14
II.3 Facteurs prédisposants au microchimérisme fœtal.....	15
II.4 Types et distribution des cellules fœtales microchimériques	16
II.5 Fonction proximale et évolutive du microchimérisme fœtal	18
III. MÉTHODES DE DÉTECTION.....	19
III.1 Typage des groupes sanguins.....	19
III.2 Caryotype	21
III.3 Réaction en chaîne par polymérase	22
III.4 Hybridation in situ fluorescente	24
MICROCHIMÉRISME ET AUTO-IMMUNITÉ	27
I. MALADIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNE.....	28
II. MALADIES THYROÏDIENNES AUTO-IMMUNES	30
LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE	32
I. DÉFINITION	33
II. EPIDÉMIOLOGIE.....	33
III. PHYSIOPATHOLOGIE	34
III.1 Facteurs immunologiques	35
III.2 Facteurs génétiques.....	36

III.3 Facteurs environnementaux	36
III.4 Facteurs hormonaux	37
IV. DIAGNOSTIC	38
V. CLINIQUE	41
V.1 Signes généraux.....	41
V.2 Manifestations ostéo-articulaires.....	41
V.3 Manifestations cutanéomuqueuses.....	41
V.4 Manifestations rénales	43
V.5 Manifestations cardiovasculaires	44
V.6 Atteintes pleuro-pulmonaires	45
V.7 Manifestations neuropsychiatriques	46
V.8 Manifestations ganglionnaires et spléniques	46
V.9 Atteintes digestives et hépatiques.....	46
V.10 Manifestations oculaires	47
VI. BIOLOGIE	48
VI.1 Manifestations hématologiques	48
VI.2 Protéines de l'inflammation.....	48
VI.3 Bilan immunitaire.....	48
VII.FORMES CLINIQUES :.....	51
VII.1 LES et syndrome des anti-phospholipides	51
VII.2 LES et grossesse	52
VII.3 Lupus néonatal.....	52
VII.4 Lupus induit.....	53
VII.5 Formes associées.....	53
VIII.MESURE DE L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE	54
IX. TRAITEMENT	54
IX.1 Mesures adjuvantes	55
IX.2 Médicaments	55

IX.3 Indications thérapeutiques	56
ANALYSE DE L'OBSERVATION	57
I. CELLULES CHIMÉRIQUES MASCULINES ET RÉACTION DU GREFFON CONTRE HOTE (GVH).....	61
II. CELLULES CHIMÉRIQUES, ANTIGÈNE H-Y (AG H-Y) ET RÉACTION HOTE CONTRE GREFFON (HVG).....	64
II.1 Modèle de réponse directe.....	64
II.2 Modèle du mimétisme moléculaire	65
III. MICROCHIMÉRISME, HLA ET MALADIE LUPIQUE.....	69
CONCLUSION	70
RÉSUMÉS	72
ANNEXE	76
BIBLIOGRAPHIE	81



INTRODUCTION

Le microchimérisme se définit par la persistance en faible quantité dans un organisme, de cellules ou d'ADN provenant d'un autre individu. La grossesse en est la principale cause. Le transfert cellulaire transplacentaire est un phénomène fréquent, bidirectionnel et physiologique, les cellules transférées peuvent persister à long terme (décennies) dans le sang ou divers tissus. Il peut donner lieu au microchimérisme fœtal (MF) (transfert fœto-maternel) ou maternel (transfert materno-fœtal) [1], [2].

La signification biologique de ce phénomène n'est pas entièrement comprise. L'afflux de cellules fœtales chez la mère pourrait avoir des conséquences immédiates et tardives. Une femme ayant eu, une ou plusieurs grossesses est ainsi l'hôte privilégié de plusieurs sources microchimériques. Les cellules fœtales pourraient, dans des conditions génétiques particulières, être néfastes et enclencher des réactions immunes contribuant à la prépondérance des femmes dans les maladies auto-immunes [3].

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire auto-immune d'étiologie inconnue pouvant toucher divers organes. Son étiopathogénie implique des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux qui sont associés à une dysfonction du système immunitaire avec rupture de la tolérance à certains antigènes du soi conduisant à la production des auto-anticorps impliqués dans l'atteinte d'un ou de plusieurs tissus dans l'organisme. L'implication du microchimérisme fœto-maternel dans la genèse du LES serait une approche physiopathologique plausible.

Ce travail s'appuie sur l'observation originale d'une patiente ayant présenté un LES de novo pendant une grossesse de sexe masculin survenue après 3 grossesses de sexe féminin menées à terme sans incident. Après la présentation

du cas clinique de la patiente nous exposerons à travers une revue de littérature les connaissances scientifiques fondamentales concernant le microchimérisme fœtal et le lupus érythémateux systémique puis nous discuterons les principales hypothèses pouvant soutenir la potentielle relation de cause à effet entre le microchimérisme fœtal masculin (MFM) et le lupus érythémateux systémique enfin nous mettrons la lumière sur les principales interrogations et perspectives quant au rôle passionnant du MF.



OBSERVATION CLINIQUE

Mme R. âgée de 40 ans, mariée, mère de 03 enfants était admise au service de Médecine Interne pour prise en charge d'un syndrome anémique associé à des polyarthralgies mixtes récentes sur une grossesse évolutive de 22 SA.

Mme R. n'avait pas d'antécédents médicaux particuliers. Sur le plan gynéco-obstétrical on notait :

- Ménarche à 13 ans
- 4 Gestations, 3 Parités :
 - Les 3 premières grossesses ayant été menées à terme et ayant chacune donné naissance par voie basse à un nouveau-né de sexe féminin, bien portantes à ce jour.
 - La grossesse en cours datait de 22 SA, de sexe masculin.
- Pas de prise antérieure de contraception œstroprogestative orale

L'histoire clinique avait commencé 2 semaines auparavant par l'installation subaiguë d'un syndrome anémique fait de palpitations, céphalées, acouphènes et fatigabilité inhabituelle. Simultanément étaient apparues des arthralgies symétriques d'allure mixte intéressant les métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, poignets et chevilles associées à une photosensibilité récente en l'absence d'autres signes extra-articulaires, de signes généraux, ce tableau ayant évolué dans un contexte de conservation de l'état général.

A son admission au service, Mme R. était consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, normotendue TA = 130/80 mmHg , pouls = 90 Batt/min, Sat O2 = 98% à l'air ambiant, apyrétique

L'examen clinique à l'admission objectivait une pâleur généralisée, des conjonctives décolorées avec un discret érythème facial et du décolleté.

A l'examen cardiovasculaire, les bruits du cœur étaient bien perçus en présence d'un souffle systolique fonctionnel. Les pouls périphériques étaient perçus et symétriques. L'auscultation pleuro-pulmonaire était sans particularités.

L'examen ostéoarticulaire retrouvait des douleurs à la pression des articulations douloureuses sans signes inflammatoires en regard, ni de déformation articulaire.

L'abdomen était souple sans organomégalie. L'examen neurologique était sans particularités et les aires ganglionnaires étaient libres.

L'examen gynéco-obstétrical ne décelait pas d'anomalies particulières.

La bandelette urinaire était négative

Sur le plan biologique on notait :

- Une anémie normocytaire régénérative, avec normalité de la formule blanche et des plaquettes. HB = 7.5 gr/dl, VGM = 99 µl, Réticulocytes = 259000/dl, Plaquettes = 154000/mm³, Globules Blancs = 7700/mm³

- Un syndrome hémolytique avec : Haptoglobine=0,02 g/l, élévation des LDH et de la Bilirubine non conjuguée.

- VS = 50 mm/H1, CRP= 2,2 gr/l, hypergammaglobuniémie polyclonale à l'EPP.

- Normalité de la fonction rénale normale, négativité de la protéinurie de 24h.

- Au bilan immunologique :

- Positivité du test de Coombs à autoanticorps chauds type Ig G.
- Positivité des Ac Antinucléaires (1/640) de fluorescence homogène.
- Positivité des anti-ADN natifs, négativité des antiECT.
- Négativité des Ac anti-phospholipides.
- Baisse du C3, et C4.

- Normalité du reste du bilan biologique par ailleurs

L'ensemble du tableau clinico-biologique correspondait ainsi avec le diagnostic d'une anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds dans le cadre d'un lupus d'apparition récente à manifestations cutanées, articulaires et hématologiques au cours d'une grossesse masculine de 22 SA.

Mme R. avait ainsi reçu une corticothérapie orale à base de prednisone 1 mg/kg/jr avec traitement adjuvant. L'hydroxychloroquine à 400 mg/jr avait aussi été prescrit en l'absence de contre-indications.

L'évolution était marquée par :

- Un contrôle rapide de l'hémolyse : la réascension du chiffre d'hémoglobine s'était amorcée dès la première semaine du traitement. La dégression de la corticothérapie s'est faite sur les 04 mois suivants, le sevrage cortisonique avait ainsi pu être obtenu sans récurrence.

- La disparition simultanée des symptômes articulaires et cutanés. Aucune nouvelle autre atteinte systémique n'avait été décelée au cours du suivi.

- Sur le plan obstétrical la grossesse avait pu être menée à terme sans complications, l'accouchement était programmé par voie haute et avait donné

naissance à la 38 SA à un nouveau-né de sexe masculin, de poids normal, bien portant. Une héparinothérapie prophylactique était prescrite pendant les 06 semaines suivant l'accouchement.

Mme R. est aujourd'hui régulièrement suivie en consultation, la maladie lupique est quiescente sous 1 comprimé d'hydroxychloroquine 200 mg. Aucune nouvelle poussée n'a été déplorée à ce jour (après 2 ans de recul).



MICROCHIMÉRISME FŒTAL

I. DEFINITIONS :

Femmes ou hommes, jeunes ou moins jeunes, nous sommes tous des chimères. La métaphore n'entend pas dénoncer notre condition de mortels. Elle témoigne d'une réalité biologique qui fait écho à la description d'Homère : il y a vingt-huit siècles, l'aède grec évoquait dans l'Iliade ces fabuleuses créatures hybrides, « lion par-devant, serpent par-derrière, chèvre au milieu ». (Figure 1)



Figure 1 : Chimère

Le terme chimère est couramment utilisé dans de nombreuses disciplines scientifiques pour décrire une entité composée de plusieurs parties provenant de sources multiples pour former un tout. En génétique, le chimérisme correspond à la présence de plusieurs génotypes différents dans un même organisme, sous diverses formes, cellules ou acide désoxyribonucléique (ADN). On distingue diverses sources de chimérisme que l'on peut qualifier de « iatrogène » ou de « naturel » [4].

Le terme « microchimérisme » a été introduit pour la première fois par Liégeois en 1977 pour décrire la présence de cellules d'origine fœtale dans la moelle osseuse de souris femelles en postpartum. Ces cellules expriment des marqueurs cytogénétiques hérités du père et sont capables de survivre et de proliférer sans entraîner de réaction du greffon contre l'hôte [5].

Les cas connus de chimérisme peuvent être classés principalement en trois catégories :

- Artificiels, c'est-à-dire survenant après une transfusion sanguine ou une greffe de moelle osseuse.
- Tétragamétiques, c'est-à-dire le cas de la fécondation de deux ovocytes par deux spermatozoïdes et la fusion des embryons qui en résulte, conduisant au développement d'un seul organisme
- Transplacentaires, c'est-à-dire résultant du passage du sang entre la mère et l'enfant, le chimérisme jumeau étant un cas particulier.

Ces cas spécifiques englobent la majorité des cas de chimérisme identifiés et sont qualifiés de "microchimérisme", défini comme une population cellulaire mineure contribuant à moins de 1% de la population cellulaire totale [6].

Un intérêt croissant a été porté pour le microchimérisme fœto-maternel dans la mesure où il a des implications réelles ou potentielles sur le comportement, la fertilité, la santé, dans les maladies auto-immunes, les réactions du greffon contre l'hôte et les complications des transfusions.

II. GÉNÉRALITÉS :

Pendant la grossesse, il existe un flux bidirectionnel de cellules fœtales et maternelles (Fig. 2) [7]. Ce passage transplacentaire des cellules est un phénomène fréquent et physiologique commençant vers la quatrième semaine de la grossesse [8].

Le transfert cellulaire se faisant dans les deux directions, deux types de microchimérisme sont rencontrés :

- Le microchimérisme fœtal (transfert foeto-maternel).
- Le microchimérisme maternel (transfert materno-foetal).

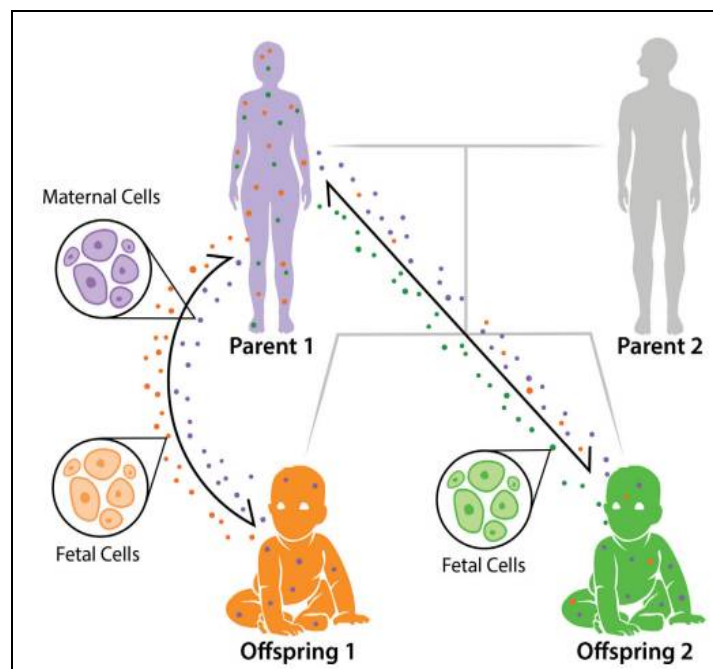


Figure 2 : Microchimérisme : échange bidirectionnel de cellules fœtales et maternelles [9].

Le microchimérisme fœtal (MF) représente la forme la plus courante de microchimérisme naturel, dans laquelle il y a transfert de cellules fœtales vivantes intactes de la circulation fœtale à la circulation maternelle ; il se produit dans toutes les grossesses et augmente avec l'âge gestationnel [10].

Les cellules fœtales peuvent persister pendant des décennies. On trouve des cellules fœtales microchimériques dans divers tissus et organes maternels, dont le sang, la moelle osseuse, la peau, le foie et dans le cerveau [9], [10].

Une meilleure compréhension de la capacité des cellules fœtales à traverser à la fois la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique, à migrer dans divers tissus et à se différencier en plusieurs types de cellules, a permis de mieux envisager leurs effets dans l'organisme d'une femme qui varient probablement en fonction des facteurs immunologiques et génétiques et du moment de la grossesse.

II.1 Moment de l'apparition du trafic fœto-maternel :

Le matériel génétique fœtal acquis par la femme enceinte est composé de cellules intactes (d'origine placentaire et/ou d'autres cellules fœtales) ainsi que de matériel génétique libéré par le placenta en croissance, y compris l'ADN [10]. L'acquisition par la mère de matériel génétique fœtal semble commencer dès le début de la grossesse, car des séquences génétiques fœtales ont été détectées dans le sang maternel dès la quatrième ou la cinquième semaine de gestation [11].

Au fur et à mesure de la grossesse, la concentration de cellules microchimériques fœtales (CMF) dans la circulation maternelle augmente avec l'âge gestationnel [12], [13].

II.2 Fréquence et persistance du microchimérisme fœto-maternel :

Des études quantitatives menées auprès d'une population de femmes ayant eu une grossesse à terme et en bonne santé montrent que les cellules fœtales représentent 0,6 à 7,6 cellules pour 10 000 cellules sanguines nucléées, tandis que l'ADN chimérique fœtal (ADNcf) représente environ 1,4 à 5,4 % de l'ADN total dans le plasma maternel [7]. La prévalence des CMF circulantes serait comprise entre 6 et 50 % dans le sang [14], [15]. Tandis que l'ADNcf est détectable dans toutes les grossesses [7].

La différence de quantité et de prévalence entre les CMF et l'ADNcf peut suggérer que le transbordement de cellules fœtales intactes est soit moins fréquent que l'excrétion de matériel génétique fœtal non cellulaire, soit qu'il reflète la séquestration des CMF dans les tissus maternels. La taille et la composition des populations étudiées, les différences dans les techniques d'échantillonnage, ainsi que la sensibilité et la spécificité des tests utilisés pour la détection peuvent expliquer la large gamme rapportée dans la prévalence des CMF [16].

Les cellules fœtales peuvent persister dans le sang, les tissus et les organes maternels pendant plusieurs décennies, voire toute la vie [17], [18]. Par conséquent, une femme peut être porteuse de cellules fœtales provenant de toutes ses grossesses antérieures.

De manière surprenante, une étude de Gammill et al. ont démontré que la parité ne semble pas affecter la prévalence ou la quantité de CMF circulantes [19]. Une explication potentielle proposée par les auteurs est que les CMF dérivées de différentes descendance peuvent rivaliser pour la prédominance

dans la circulation de la femme. Ils suggèrent que ce mécanisme peut ressembler à la compétition entre greffons observée chez les receveurs de greffe de moelle osseuse qui reçoivent des cellules souches de sang de cordon ombilical provenant de deux donneurs différents, une procédure connue sous le nom de double greffe de sang de cordon ombilical [20].

Gammill et al. suggèrent que dans le contexte du microchimérisme chez les femmes multipares, les cellules fœtales de chaque grossesse peuvent agir comme des greffons individuels et qu'un greffon fœtal peut rejeter d'autres greffons fœtaux, éradiquant ainsi les cellules fœtales des autres grossesses [19].

Cependant, il a également été suggéré que les CMF peuvent migrer vers la moelle osseuse maternelle, dans l'attente de signaux de lésions tissulaires, un phénomène qui pourrait potentiellement "faire de la place" pour les cellules fœtales de frères et sœurs plus jeunes entrant dans la circulation maternelle lors de grossesses ultérieures [21].

II.3 Facteurs prédisposants au microchimérisme fœtal :

Les facteurs prédisposants au développement du microchimérisme fœtal sont très débattus. Le trafic cellulaire fœto-maternel est plus important lorsque le placenta est anormal, après des procédures de diagnostic invasives et dans le cas de certaines complications de la grossesse, telles que l'aneuploïdie fœtale, la perte ou l'interruption de grossesse et la prééclampsie [22], ce qui implique qu'une plus grande quantité de microchimérisme devrait être établie.

Cependant, la perte fœtale précoce semble être la seule complication de la grossesse influençant de manière significative le microchimérisme. Khosrotehrani et al. ont émis l'hypothèse que la fausse couche permet à des types plus primitifs de cellules fœtales ayant une plus grande capacité de différenciation à pénétrer dans la circulation maternelle [23].

La relation HLA entre les cellules maternelles et fœtales semble pertinente pour déterminer les effets à long terme du trafic et de la persistance des cellules fœtales [24]. Bien que certains allèles HLA maternels soient plus fréquemment associés au microchimérisme fœtal [25], cette constatation est controversée [26], [27].

Il est également probable que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent aux effets du microchimérisme, peut-être en régulant la prolifération ou la différenciation des cellules fœtales [24].

II.4 Types et distribution des cellules fœtales microchimériques :

Des données de recherche récentes ont démontré le rôle prometteur des cellules microchimériques dans la réponse maternelle aux lésions tissulaires en se différenciant en de nombreuses lignées [10]. Des cellules porteuses d'un chromosome Y (chY) ont été identifiées dans de nombreux tissus, dont la peau, le foie, les reins et la moelle osseuse, chez des femmes en bonne santé et chez des femmes atteintes de maladies auto-immunes et d'autres maladies non immunitaires comme l'hépatite C, et le cancer du col de l'utérus [28]. Les CMF ont été détectées parmi divers sous-ensembles phénotypiques de cellules hématologiques dans la circulation maternelle, ainsi que dans divers organes, notamment le cœur, les poumons, le cerveau, le sein, la thyroïde, la vésicule biliaire, la rate, les ganglions lymphatiques, le col de l'utérus, l'endomètre, et le côlon [29], [30]. (Fig. 3)

Qu'il s'agisse de souches mésenchymateuses, des leucocytes, des érythrocytes nucléés, des trophoblastes, et des cellules progénitrices hématopoïétiques [17], [31]–[35], un plus grand nombre de cellules est retrouvé

dans les tissus maternels lésés [36]. Les cellules fœtales semblent aussi persister plus longtemps dans ces sites de lésions que dans les tissus indemnes. Cela suggère la possibilité que les cellules fœtales puissent cibler des tissus spécifiques et contribuer à la réparation ou à la fonction des tissus de différentes manières. Dans le cas du lupus érythémateux systémique, par exemple, il semble que les cellules fœtales microchimériques sont plus susceptibles d'être trouvées dans les cas sévères graves que dans les cas légers [37].

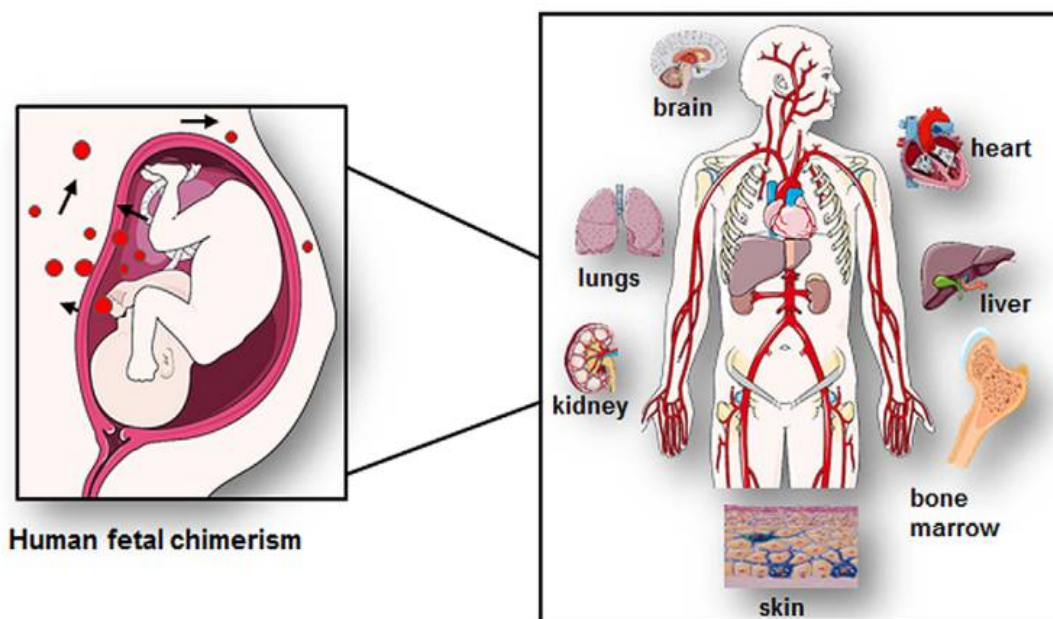


Figure 3 : Détection des cellules microchimériques fœtales humaines dans divers organes [38].

II.5 Fonction proximale et évolutive du microchimérisme fœtal :

D'un point de vue évolutif, les CMF devraient, en théorie, conférer des avantages, notamment à l'enfant. Boddy et al. émettent l'hypothèse que les CMF peuvent affecter la lactation, la thermorégulation maternelle et le lien mère-enfant [9].

Ils citent tout d'abord une étude montrant que les fibroblastes microchimériques fœtaux de souris se différencient en cellules épithéliales mammaires lorsqu'ils sont exposés à des hormones de lactation in vitro et une autre étude montrant que 56% des femmes pères en bonne santé sont porteuses de CMF dans leur tissu mammaire.

Deuxièmement, ils présentent des preuves que les CMF persistent après la grossesse dans le tissu thyroïdien maternel et spéculent sur le fait que les cellules fœtales peuvent réguler à la hausse la température corporelle maternelle chez les femmes ayant un nouveau-né.

Enfin, sur la base des preuves que les cellules fœtales dans les cerveaux des souris maternelles peuvent se différencier en neurones matures et que les CMF peuvent se trouver dans le cerveau humain féminin, ils proposent un rôle évolutif pour les CMF dans le renforcement du lien émotionnel entre la mère et l'enfant [39].

III.MÉTHODES DE DÉTECTION :

En 1893, George Schmorl a publié des résultats révolutionnaires démontrant la présence de cellules, apparemment d'origine placentaire, dans les poumons de 17 femmes qui étaient décédées d'éclampsie. Il a supposé que le transfert de cellules fœto-maternelles se produisait dans les grossesses normales, mais en plus grande quantité dans l'éclampsie, et il a été le premier à proposer un lien entre l'éclampsie et les facteurs placentaires [40].

Dans les années 1960 et 1970, les équipes de Walkowska et Schröder ont détecté des leucocytes, d'origine présumée foetale, dans la circulation maternelle. Ils ont utilisé des échantillons de sang provenant de femmes (caryotype XX), qui portaient chacune un fœtus masculin (caryotype XY) et ils ont isolé les lymphocytes d'origine masculine par coloration du chY [41]–[43]. La découverte du MF a représenté un changement de paradigme : auparavant, on pensait que le placenta constituait une barrière impénétrable entre la mère et le fœtus, empêchant ainsi la mère d'être infectée. L'existence du MF a réfuté cette idée et un nouveau champ de recherche lié à la grossesse s'est ainsi ouvert avec la découverte du MF.

III.1 Typage des groupes sanguins

De nombreux cas de chimérisme ont été initialement identifiés par inadvertance via la découverte de divergences de groupes sanguins lors de tests de routine.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois chez l'homme par Dunsford et al. [44] chez un donneur de sang qui s'est révélé avoir des populations de globules rouges de type A et de type O, vraisemblablement à la

suite d'un chimérisme provenant d'un jumeau. Parmi les principales techniques pratiquées :

- **Typage par test d'agglutination par antisérum commun aux banques de sang** : réalisé en introduisant des anticorps réactifs au contact des globules rouges de l'individu et en procédant à une agglutination visuelle pour déterminer si les cellules expriment l'antigène correspondant. En raison des limites de l'interprétation visuelle, il s'agit principalement d'une méthode efficace pour tester la composition en antigènes des principales populations de globules rouges [45].

- **Typage par agglutination sur colonne de gel** : une autre technique standard des banques de sang, a été signalée pour détecter les réactions d'agglutination à champ mixte chez un individu présentant une population de 10% de cellules mineures. Cette technique utilise des anticorps IgG ciblant des antigènes spécifiques et introduisant ensuite des microsphères fluorescentes recouvertes d'IgG antihumaines pour visualiser les cellules possédant l'antigène. Associée à la microscopie à fluorescence, cette technique a rapporté une sensibilité d'une cellule positive sur 10.000 cellules totales [6].

- **Typage par cytométrie de flux** : plus récemment, les études portant sur le chimérisme des groupes sanguins ont exploité la cytométrie de flux pour automatiser le processus de comptage des cellules marquées par fluorescence. Dans une étude de cas, une paire de jumeaux monochoriaux dizygotiques ont initialement déclaré des groupes sanguins de type AB et de type B. Les tests de cytométrie en flux effectués à l'âge de 3 mois ont révélé un chimérisme érythrocytaire de 8 % de type AB avec 12% de type B et 99% de type B avec 1% de type AB [46]. Dans une autre étude, deux nouveau-nés d'un ensemble de

triplés ont produit des réactions de terrain mixtes dans des réactions d'agglutination sur carte de gel et la cytométrie en flux a été utilisée pour établir la présence de populations de cellules de type A et de type O [47].

La cytométrie en flux représente une polyvalence et une sensibilité notables par rapport aux autres techniques d'analyse des antigènes sanguins, notamment la capacité de mesurer la prévalence des antigènes HLA sur les globules blancs. Le tri cellulaire activé par fluorescence s'appuie sur la cytométrie en flux et permet à l'investigateur de séparer les cellules en fonction de leur marquage fluorescent.

Cette méthode a été utilisée pour enrichir les cellules microchimériques dans les échantillons de sang en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de HLA avec des populations de cellules mineures aussi faibles que 0,01 %, ce qui permet non seulement de détecter ces cellules, mais aussi d'approfondir l'étude de ces cellules mineures [6].

III.2 Caryotype

Le caryotype est une technique cytogénétique courante utilisée pour l'examen des modifications génétiques grossières des chromosomes d'un individu, notamment l'aneuploïdie et les modifications structurales. Cette technique permet d'examiner les chromosomes d'un individu à la recherche de troubles génétiques, qui ont parfois conduit à la découverte de chimérisme.

Le caryotype permet d'identifier les différences majeures entre les caryotypes de cellules individuelles, notamment le nombre et le type de chromosomes sexuels. Cette approche a été précédemment utilisée pour l'identification et le diagnostic du chimérisme chez des individus présentant un mélange de cellules 46,XX/46,XY [6].

Bien qu'il s'agisse d'une technique efficace, cette approche est limitée à l'identification du chimérisme brut avec des différences chromosomiques telles que 46,XX/46,XY et ne permet pas de fournir des informations sur la source potentielle du chimérisme. En outre, cette approche ne fournit pas de preuve des allèles d'un individu, ce qui rend possible les cas de mosaïcisme causés par des événements de non-disjonction, d'être potentiellement diagnostiqués à tort comme du chimérisme [6], [48].

III.3 Réaction en chaîne par polymérase

L'une des méthodes les plus largement acceptées pour identifier le chimérisme par l'intermédiaire de l'ADN génomique est la réaction en chaîne par polymérase (PCR). La technique de la PCR repose sur les principes fondamentaux de la réplication de l'ADN où les brins d'ADN double brin sont dénaturés, les amorces sont cannelées à une séquence complémentaire, et l'extension est effectuée par une Taq polymérase thermostable. Ce processus, répété sur de multiples cycles, produit une croissance exponentielle des copies de la région d'intérêt, qui est détectée par une variété de techniques différentes, notamment l'électrophorèse sur gel ou les sondes Sybr Green et TaqMan pour la PCR quantitative en temps réel.

L'amplification du signal dans la PCR est une raison majeure de la popularité de cette technique pour la détection du microchimérisme. Pour un coût relativement faible, les chercheurs peuvent identifier une petite quantité de génome cible en amplifiant la quantité disponible pour la détection, ce qui améliore le signal de détection.

Il est nécessaire d'examiner un gène cible qui est unique à la population de cellules chimères ou qui présente une discordance connue dans les polymorphismes entre la population de cellules mineures et les cellules hôtes.

Cela a conduit à l'utilisation courante de gènes du chromosome Y tels que TSPY1 (DYS14) et la région déterminant le sexe Y (SRY) comme cibles pour identifier le microchimérisme chez les femmes.

Plusieurs études ont rapporté avoir obtenu une sensibilité d'une cellule mâle pour un million de cellules femelles avec cette technique[6]. D'autres études se sont concentrées sur le ciblage de la variation et des polymorphismes dans le génome pour identifier les cellules qui proviennent de zygotes distincts et de fournir des informations sur la source de ces cellules.

Les chercheurs sont en mesure d'exploiter les différences connues entre deux génomes pour identifier de petites populations qui présentent une caractéristique distinctive, comme le système HLA (human leukocyte antigen). À ce titre ,l'utilisation de tests PCR spécifiques de HLA a été mise en œuvre pour fournir la source de cellules microchimériques en caractérisant le profil HLA des membres de la famille afin d'identifier la source originale [3].

Dans certaines études, il a été possible de détecter des séquences HLA non héritées représentant le microchimérisme maternel, indépendamment du sexe de la progéniture (fig. 4). Bien qu'il s'agisse d'un avantage apparemment important par rapport à d'autres techniques, la nécessité d'obtenir des échantillons des deux zygotes pour établir des marqueurs HLA uniques pour l'analyse du chimérisme rend souvent son application difficile, voire impossible à appliquer.

Les répétitions tandem courtes (STR) sont bien établies dans les enquêtes médico-légales en tant que cible PCR pour élucider les sources potentielles de matériel génomique et ont également été exploitées pour l'analyse du chimérisme, bien qu'ils ont une sensibilité généralement plus faible que la PCR en temps réel [6].

III.4 Hybridation in situ fluorescente

Les techniques décrites ci-dessus se sont principalement concentrées sur l'identification globale de la présence de chimérisme dans un échantillon, composé de plusieurs cellules. Pour étudier la localisation des cellules donneuses au niveau des cellules individuelles parmi un fond de cellules hôtes, les chercheurs peuvent utiliser la technique cytogénétique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH).

La technique de test FISH utilise des sondes nucléotidiques marquées qui s'hybrident à une séquence génomique spécifique et sont ensuite détectées par la présence d'un signal fluorescent.

La FISH a apporté des avantages notables à l'étude de la biologie du chimérisme en permettant aux chercheurs d'identifier la localisation des cellules non hôtes dans les échantillons de tissus [6].

Comme pour la PCR, une technique courante dans les échantillons de tissus provenant de femmes consiste à utiliser une sonde pour une séquence spécifique du chromosome Y, qui est souvent couplée à une sonde spécifique du chromosome X en utilisant des combinaisons de sondes bicolores pour identifier les cellules mâles qui présentent les deux signaux et les cellules femelles qui présentent les deux signaux de sonde X (Fig. 5). La sensibilité de cette technique dépend du nombre de cellules examinées et peut être mesurée à l'aide des instruments de balayage automatisés.

L'identification des chimères peut conduire à de nouvelles découvertes et à des implications des cellules chimériques sur la santé et le comportement humains. Des progrès considérables ont été réalisés dans la vérification des hypothèses sur les avantages et les conséquences du microchimérisme grâce à l'amélioration des techniques à haute sensibilité [6].

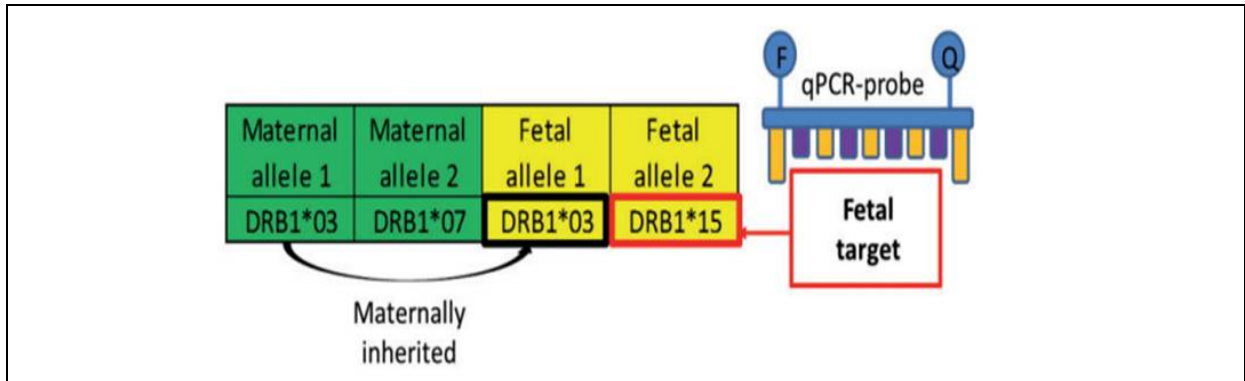


Figure 4: Polymorphismes HLA fœtaux : cible du microchimérisme [39].

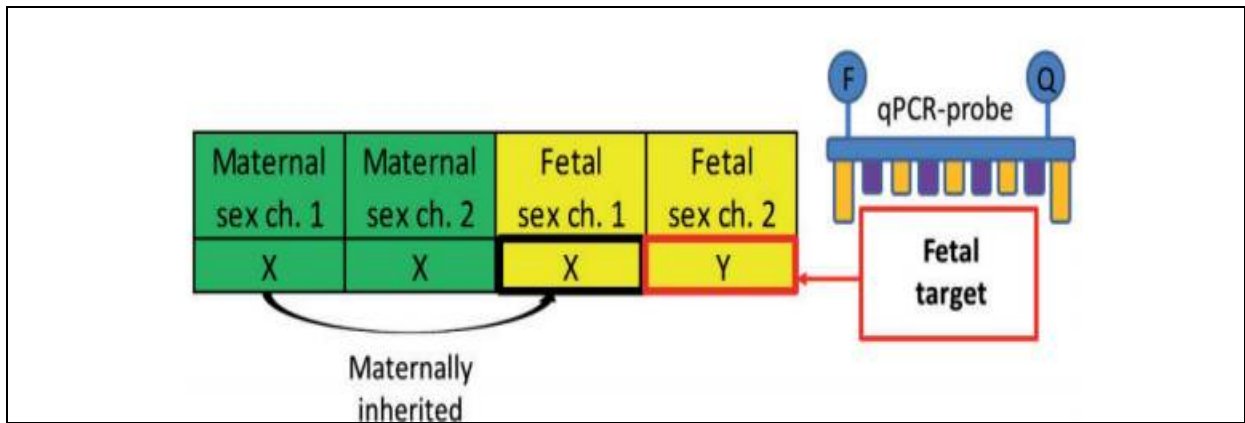


Figure 5 : Chromosome Y du fœtus : cible du microchimérisme [39].

Tableau 1 : Résumé des techniques utilisées pour identification du chimérisme [6].

Technique/criteria	Primary principle	Target	Detection limit per assay (%)	Advantages	Disadvantages
Traditional blood typing antiserum	Agglutination	RBC antigen	>10	Simplicity Availability	Limited to RBCs Sensitivity
Gel column agglutination	Agglutination	RBC antigen	10	Simplicity Availability	Limited to RBCs Sensitivity
Fluorescent microsphere	Fluorescent labeling	RBC antigen	0.01	Sensitivity	Requires fluorescent microscopy Limited to RBCs
Karyotyping	Microscopy	Chromosome	Limited by nuclei observed	Gross genetic differences	Time consuming Low throughput
Flow cytometry	Fluorescent labeling	Cell surface antigen	Limited by cells observed 0.05	Dynamic Various applications	Complex Availability May require additional samples
Real-time quantitative PCR	PCR amplification	DNA	0.0001	Simplicity Availability Sensitivity	Requires specific target
Short tandem repeat (STR) PCR	PCR amplification	DNA	1-5	Simplicity Availability	Sensitivity
Fluorescent in situ hybridization (FISH)	Fluorescent labeling	DNA	Limited by nuclei observed	Cell level analysis in tissue sections	Requires fluorescent microscopy or automated system



MICROCHIMÉRISME ET AUTO-IMMUNITÉ

Parmi les études sur le microchimérisme dans les maladies humaines, les affections auto-immunes ont fait l'objet d'une attention particulière. Dans la population humaine, environ 5 % des individus sont touchés par des maladies auto-immunes et on estime que 78 % des personnes touchées sont des femmes [6].

Il existe une association provocante entre le microchimérisme fœtal et la grande sensibilité des femmes pendant leurs années de reproduction à divers troubles auto-immuns [9], [49]. La plupart des études montrent un nombre accru de cellules microchimériques fœtales dans les tissus malades ou dans la circulation des femmes souffrant d'auto-immunité suggérant que l'allo-réactivité aux cellules microchimériques fœtales est un facteur important dans l'aggravation ou le déclenchement de l'auto-immunité [25].

En outre, plusieurs maladies auto-immunes sont plus prédominantes chez les femmes après les années de procréation et partagent une symptomatologie similaire à la maladie chronique du greffon contre l'hôte, une condition bien étudiée en médecine de transplantation, en raison du chimérisme. Ces caractéristiques suggèrent la contribution du microchimérisme dans l'étiopathogénie des maladies rhumatismales et les maladies thyroïdiennes auto-immunes [6].

I. MALADIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNES :

La relation du microchimérisme avec les maladies rhumatismales a été bien documentée. Plusieurs études auprès des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR), de sclérodémie systémique (ScS), de Syndrome de Sjörgen (SS), ou de lupus érythémateux systémique (LES) ont indiqué la plus grande prévalence et quantification du microchimérisme fœtal dans le sang périphérique et dans divers échantillons de tissus par rapport aux témoins sains [6].

Les gènes HLA sont de loin les plus forts risques génétiques pour la plupart des maladies auto-immunes incluant la PR et la ScS. Dans la PR, un motif d'acides aminés porté par la chaîne bêta de la molécule DR référencé comme l'épitope Partagé (EP) est porté par la majorité des patients. Cependant 20 % des patients n'ont pas cet EP. Il a été récemment montré que les allèles de susceptibilité pouvaient être transférés via le MF chez les patients atteints de PR. En effet, les patients qui n'avaient pas les allèles HLA de susceptibilité HLADRB1*01 et/ou DRB1*04 avaient du MF portant HLA-DRB1*01 ou DRB*04 pouvant servir de source alternative de molécules ou peptides HLA associés à la maladie. Cet effet n'était pas observé chez les sujets contrôles. De plus, aucune différence n'était observée entre les patients et les sujets contrôles lorsqu'il s'agissait d'allèles non associés à la PR. Pour la première fois, il a donc été mis en évidence la possibilité d'acquérir une susceptibilité génétique via les cellules microchimériques [6].

Le premier rapport sur le microchimérisme dans une maladie humaine était une étude quantitative du microchimérisme fœtal dans la ScS. La différence dans les niveaux quantitatifs d'ADN masculin au niveau de la circulation et des organes internes chez les femmes atteintes de ScS par rapport aux femmes saines était très significative.

Après avoir reconnu que le microchimérisme fœtal se produit également au cours d'une grossesse normale, l'hypothèse originale concernant cette maladie auto-immune incluait le postulat que la similitude HLA entre les cellules microchimériques et les cellules hôtes influencerait leur potentiel de pathogénicité, la compatibilité HLA de classe II de l'enfant (du point de vue de la mère) était plus fréquente chez les patients atteints de sclérodémie

systemique, ce qui a étayé la possibilité d'un microchimérisme en cause. Le risque de ScS ultérieure était presque multiplié par neuf pour les femmes qui avaient donné naissance à un enfant compatible pour le gène HLA-DRB1, codant pour les familles de molécules DR1 à DR14 et augmentait encore si la compatibilité était due à une homozygotie HLA-DRB1, en revanche aucune association n'a été observée pour les gènes HLA de classe I en comparant les patientes atteintes de ScS aux témoins [49], [50].

Chez les femmes présentant un syndrome de Sjörger, des cellules fœtales ont été identifiées dans les glandes salivaires labiales et dans le fluide de lavage bronchoalvéolaire (36% et 22%, respectivement) alors qu'aucune n'a été trouvée dans le sang périphérique ou chez les patients témoins [51]. Cette localisation des cellules non hôtes dans les régions d'inflammation, tout en restant indétectables dans le sang périphérique, illustre les limites des études qui ont exclusivement examiné le sang périphérique pour le microchimérisme [52].

II. MALADIES THYROÏDIENNES AUTO-IMMUNES :

L'hyperthyroïdie (Maladie de Basedow) et l'hypothyroïdie (Thyroïdite de Hashimoto) sont généralement considérées comme les plus répandues chez les femmes d'âge moyen, en particulier celles qui ont eu des enfants. Près des deux tiers des cas de maladie de Basedow nouvellement diagnostiquées chez les femmes ayant des enfants surviennent dans l'année qui suit l'accouchement [53].

Plusieurs études ont montré que le MF était plus fréquent dans le tissu thyroïdien des patientes atteintes de thyroïdite de Hashimoto et de maladie de Basedow par rapport aux tissus témoins [54], [55]. Dans les cas où des tentatives ont été faites pour phénotyper les cellules microchimériques, elles ont été décrites comme exprimant des marqueurs épithéliaux et lymphocytaires [55].

Il est intéressant de noter que la cytométrie en flux des échantillons provenant de femmes atteintes de thyroïdites auto-immunes a démontré que les cellules fœtales dans la thyroïdite de Hashimoto sont principalement des cellules T CD8+, alors que dans la maladie de Basedow, la majorité des cellules fœtales sont des cellules B [56].

On peut supposer que la cytotoxicité médiée par les cellules T pourrait être directement impliquée dans la thyroïdite de Hashimoto, alors que l'apparition de la maladie de Basedow pourrait dépendre de l'activation par les cellules T CD4+ de l'hôte [56]. En outre, le typage HLA des mères et de la progéniture a révélé que les femmes présentant un microchimérisme masculin détectable ont plus fréquemment les allèles HLA-DQA1*0501 DQB1*0201 ou DQB1*0301, qui sont connus pour être des allèles associés à la susceptibilité aux thyroïdites auto-immunes [6].

Les femmes ont un risque plus élevé que les hommes de développer des maladies auto-immunes et le risque de maladie auto-immune chez les femmes pares est significativement plus élevé après la première année post-partum. Cependant, ces résultats sont contradictoires, car certaines études ne signalent aucun lien entre la parité et les maladies auto-immunes ultérieures. Plusieurs complications de la grossesse sont associées à un nombre plus élevé de cellules fœtales détectables circulant dans le sang maternel, notamment la prééclampsie, les anomalies du caryotype et les fausses couches [9].



LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTEMIQUE

I. DÉFINITION :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype de la maladie auto-immune non spécifique d'organes. C'est une maladie chronique et fréquente, évoluant par poussées entrecoupées de rémissions qui se traduit par un syndrome clinico-biologique polymorphe, caractérisée par une atteinte systémique protéiforme, et par la production des auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau et particulièrement l'AC anti ADN natif. Son pronostic est lié à la sévérité des organes atteints et aux approches thérapeutiques adoptées.

II. EPIDÉMIOLOGIE :

Le LES est une affection répandue dans le monde entier, son incidence varie selon les pays de 0,3 à 23,2, avec une prévalence estimée entre 50-100 cas pour 100 000 habitants.

Il existe des disparités ethniques et géographiques de la maladie, Les descendants afro-américains suivis par les hispaniques, et les asiatiques des États-Unis ou vivants dans les territoires des Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets caucasiens. Les populations non-blanches vivants en Afrique ont une prévalence faible de la maladie.

Le LES affecte les femmes plus fréquemment que les hommes, Le rapport entre les deux sexes varie de 2/1 à 15/1 et peut se développer à tout âge avec une prédilection entre 30 et 70 ans chez les femmes et plus tardivement chez les hommes, bien que les ratios soient plus faibles aux deux extrêmes de l'âge [57].

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12%, atteignant 30% dans les familles où le propositus atteint de lupus érythémateux disséminé est de sexe masculin.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du lupus érythémateux systémique (LES) a été intensément étudiée mais incomplètement élucidée, on sait actuellement que de multiples mécanismes contribuent au développement du LES, l'interaction de la susceptibilité génétique avec des facteurs environnementaux potentiels conduit à une rupture précoce de la tolérance immunitaire avec une auto-immunité préclinique, jouant un rôle essentiel dans l'apparition et le développement de la maladie (Fig. 6) :

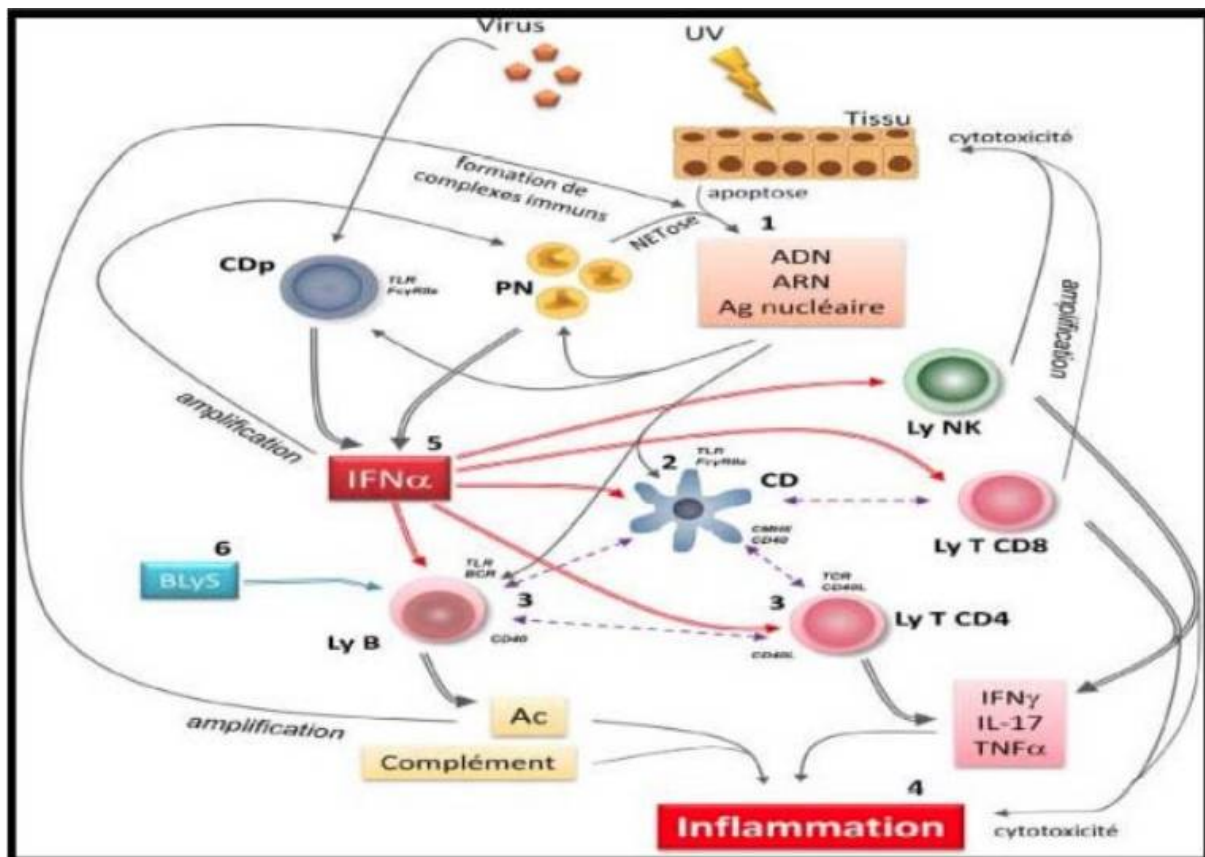


Figure 6 : Mécanismes physiopathologiques du lupique [58].

III.1 Facteurs immunologiques :

- Une apoptose excessive ou anormale et/ou une diminution de la clairance des débris nucléaires favorise l'accumulation des auto-antigènes (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires) dans le microenvironnement extra-cellulaire, une autre source importante des auto-antigènes (auto-Ag) est les trappes extracellulaires de neutrophiles (NETs).
- Les cellules dendritiques induisent l'activation de lymphocytes T autoréactifs via la présentation excessive des auto-Ag. La collaboration T-B facilite et contrôle l'activation et la sécrétion d'auto-Ac.
- Les différents co-sigaux activateurs (le ligand de CD40, BLyS, TLR 7 et 9 et IL-4, IL-10, IL-15, TGF α , IFN α ...), favorisent les interactions entre les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ et les lymphocytes B.
- Le développement des lésions tissulaires fait appel à plusieurs mécanismes : le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire.
- L'interféron α (IFN α) est la cytokine leader de la réaction auto-immune. Elle est produite par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp) et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Elle active de nombreuses cellules immunitaires.
- Le Stimulateur des lymphocytes B (BLyS), est la cytokine clé dans la physiologie des lymphocytes B. Elle augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures autoréactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes autoréactifs. Des boucles se mettent en place pour entretenir et amplifier la réaction auto-immune [58].

III.2 Facteurs génétiques :

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES. La concordance du LES chez les jumeaux monozygotes est de l'ordre de 25% à 50%, et chez les jumeaux dizygotes est d'environ 5%. L'augmentation de la fréquence du LES chez les apparentés du 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie des patients lupiques (4-6%) reflètent une transmission polygénique de la maladie [59].

Les études génétiques au cours de la dernière décennie, ont démontré que plus de 80 loci avec des variantes communes avaient une association confirmée avec le LES. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont les plus étudiés pour leur contribution au LES humain [60].

Il est aussi intéressant de noter que, dans certaines familles, si un lupus n'était pas authentique, d'autres membres de la famille sont atteints d'autres maladies auto-immunes, ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune [59].

III.3 Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs environnementaux ont été considérés comme des participants dans la genèse du LES, bien que peu d'entre eux aient été identifiés de manière définitive :

- La lumière UV (les UVB en particulier) exacerbe la maladie chez la majorité de personnes atteintes de LES, et chez certaines personnes, l'apparition clinique de la maladie est précédée d'une exposition exceptionnellement importante à la lumière UV [61].

- Les infections bactériennes et virales, telles que l'EBV, le CMV, le parvovirus B19, les rétrovirus endogènes humains [62].
- L'exposition professionnelle à la silice cristalline et le tabagisme : tous les deux augmentent le risque de développer un LES, en particulier chez les femmes afro-américaines [62].
- La carence en vitamine D est considérée comme un facteur de risque potentiel dans le développement du lupus [61].
- Les médicaments impliqués dans le lupus d'origine médicamenteuse comprennent l'hydralazine, la d-pénicillamine, la minocycline, le lithium et les agents bloquant le TNF α [62].

III.4 Facteurs hormonaux :

L'imputabilité des œstrogènes a été évoquée devant la forte prévalence de la maladie chez la femme jeune et la notion de poussée au cours de la grossesse. Les œstrogènes augmentent la réponse immunitaire à médiation cellulaire, un certain nombre d'études suggèrent un métabolisme périphérique des œstrogènes différent entre les hommes et les femmes affectés par le LES [63].

IV. DIAGNOSTIC :

Le lupus est une maladie multi-organes avec des modes de présentation extrêmement polymorphe. Le tableau 2 énumère les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1997 pour le LES. Ces critères facilitent une approche systématique du diagnostic en se concentrant sur les manifestations cliniques et biologiques les plus courantes du LES. Quatre des 11 critères doivent être remplis pour la classification du lupus systémique. Bien que, les critères de l'ACR offrent un outil hautement sensible et spécifique pour diagnostiquer le LES, basé sur des manifestations objectives de la maladie, les patients présentant une maladie légère peuvent passer à côté.

En 2012, les Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (annexe1), ont revu les critères de classification de l'ACR, augmentant ainsi la sensibilité mais pas la spécificité de la détection du LES par rapport aux critères de 1997 de l'ACR (Tableau 2) ;

En 2019, la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR), en collaboration avec l'ACR a publié une mise à jour des critères de classification du LES, qui comprend 10 domaines et 22 critères, chacun ayant un poids variant de 2 à 10. En plus d'un résultat positif du test ANA - un critère d'entrée obligatoire – un total de 10 est nécessaire pour classer un syndrome comme un LES.

Les critères EULAR/ACR 2019 (Fig. 7) et leur pondération numérique correspondante ajoutent une couche de complexité dans le diagnostic du LES ; par conséquent, leur application est plus pertinente pour les essais cliniques ou le diagnostic de cas difficiles [64].

Tableau 2 : Critères de classification du LES proposés par l'American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997.

Eruption malaire en « aile de papillon »
Eruption de lupus discoïde
Photosensibilité
Ulcérations buccales ou nasopharyngées
Polyarthrite non érosive
Pleurésie ou péricardite
Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j (ou +++) ou cylindres urinaires
Atteinte neurologique : convulsion, psychose
Atteinte hématologique : -anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose -ou leucopénie (moins de 4 000/mm ³) retrouvée au moins à deux reprises -ou lymphopénie (moins de 1 500/mm ³) à au moins deux reprises -ou thrombopénie (moins de 100 000/mm ³) en l'absence de cause médicamenteuse
Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou d'anti-Sm ou d'anti- phospholipides : -anti-ADN natif positif à un taux anormal -ou présence d'anticorps anti-Sm -ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine igG ou igM -ou présence d'une anti-prothrombinase -ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins six mois (VDRL+, TPHA-)
Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur : -titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence -ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus

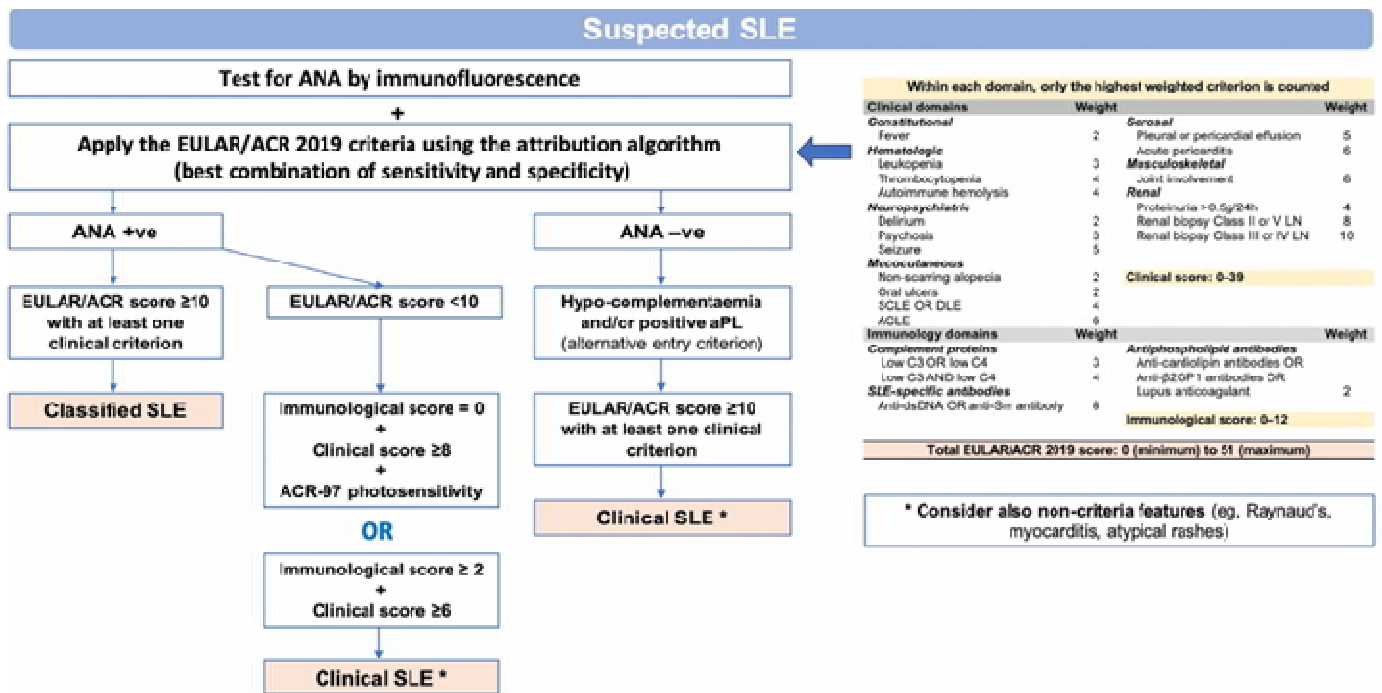


Figure 7 : Approche diagnostique de LES et critères de classification pour diagnostic clinique [59].

Le diagnostic du LES est clinique, étayé par des anomalies de laboratoire, notamment des tests sérologiques. Il n'existe pas de critères de diagnostic pour le LES et les critères de classification sont souvent utilisés comme tels, mais avec plusieurs mises en garde. Parmi les critères de classification, les critères EULAR/ACR-2019 présentent la meilleure combinaison de sensibilité et de spécificité, mais exigent un AAN positif comme critère d'entrée. Cependant, pour le diagnostic, certains patients peuvent être AAN-négatifs ; dans ce cas, des niveaux de complément bas et/ou des antiphospholipides positifs pourraient être utilisés comme critère d'entrée alternatif dans l'algorithme de classification. Pour les patients qui n'atteignent pas le seuil de classification (c'est-à-dire un score EULAR/ACR < 10), l'inclusion de la photosensibilité (définie comme dans les critères ACR-1997) ou une combinaison de caractéristiques immunologiques et cliniques peut encore être utilisée pour le diagnostic du LES [59].

V. CLINIQUE :

V.1 Signes généraux (95%) :

La fatigue, ne semble pas être corrélée à l'activité de la maladie en soi, mais plutôt à d'autres facteurs, tels que la dépression, le stress, l'anémie, le tabagisme, la sédentarité, et les troubles du sommeil.

La fièvre peut être une manifestation du LES en soi ou un symptôme lié à une infection induite par le LES ou à une réaction indésirable à un médicament du LES.

L'amaigrissement est fréquemment observé au cours du LES [62].

V.2 Manifestations ostéo-articulaires (95%) :

Les manifestations rhumatologiques sont fréquentes, polymorphes, inaugurales dans la moitié des cas, et épargnant volontiers le rachis, il peut s'agir de :

- Arthralgies et arthrite ;
- Myalgies et myosites vraies ;
- Ténosynovites et ruptures tendineuses ;
- Ostéonécroses aseptiques et ostéoporose peuvent compliquer le LES [65].

V.3 Manifestations cutané-muqueuses (80%) :

a. Lésions cutanées spécifiques ou « lupiques » : [66]

*Lupus érythémateux aigu :

- Forme localisée : érythème en vespertilio

- Forme diffuse : éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse, prédominant en zones photo-exposées. Lésions buccales érosives, localisées surtout sur les gencives, le palais, la muqueuse jugale, les lèvres.

*Lupus érythémateux subaigu :

Lésions cutanées annulaires, érythémato-squameuses, parfois psoriasiformes.

*Lupus érythémateux chronique :

- Lupus discoïde ;
- Lupus tumidus ;
- Lupus engelure ;
- Lupus profond ou panniculite chronique.

b. Lésions cutanées non spécifiques : [66]

*Lésions vasculaires :

- Syndrome de Raynaud (10-45%) ;
- Livedo (associé à un SAPL) ;
- Nécroses cutanées extensives.

*Lésions non vasculaires :

- Anéto-dermie ;
- Alopecie diffuse ;
- Urticaire et vascularite urticarienne.

V.4 Manifestations rénales (30-50 %) :

L'atteinte rénale survient souvent lors des premières années et revêt un intérêt pronostique majeure. Elle peut aussi être tardive : la recherche répétée d'une protéinurie s'impose tout au long de l'évolution. La biopsie, réalisée par voie percutanée ou transjugulaire, est indiquée devant une protéinurie supérieure à 0,5 g/j. L'étude histologique montre des anomalies principalement glomérulaires. Les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, sont distinguées des lésions inactives, irréversibles, causant une morbidité et une mortalité substantielles. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) /International Society of Nephrology reconnaît six classes [66] (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification OMS /International Society of Nephrology [65] :

Classe I	Glomérules normaux en microscope optique pas de dépôt en immunofluorescence (IF)
Classe II	Glomérulonéphrite mésangiale pure
Classe III	Glomérulonéphrite segmentaire et focale
Classe IV	Glomérulonéphrite proliférative diffuse : anse de fil de fer (Wire-loop), corps hématoxyliques de Gross, dépôt d'Ig et complément à IF
Classe V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
Classe VI	Glomérulonéphrite sclérose évoluée

V.5 Manifestations cardiovasculaires :

•Manifestations cardiaques (60%) :

L'atteinte cardiaque du lupus peut affecter les trois tuniques cardiaques ainsi que les coronaires [67] :

- La péricardite : est la complication la plus fréquente, L'approche diagnostique de la péricardite dans le LES ne diffère pas de celle des patients non auto-immuns, un diagnostic de certitude est obtenu par échocardiographie transthoracique. La tamponnade est rare mais possible.
- La myocardite : exceptionnelle, Elle peut se révéler par une insuffisance cardiaque congestive ou par des troubles du rythme et de la conduction.
- L'endocardite : la valvulopathie la plus caractéristique du LES est l'endocardite de Libman-Sacks, elle affecte principalement les valves cardiaques gauches, c'est une endocardite non infectieuse, verruqueuse et végétative. Elle est significativement associée à la présence d'APL et à la survenue d'accident vasculaire cérébrale.

Pour toutes ces raisons, la réalisation d'une échographie transthoracique ou transoesophagienne et d'un ECG doit être large.

•Athérosclérose :

Il existe, au cours du LES, une athérosclérose accélérée à l'origine d'une morbi mortalité significativement augmentée. Parmi les femmes jeunes, le risque relatif de développer une pathologie coronarienne (angor ou infarctus) est 2 fois plus élevé [67].

Les facteurs de risque cardiovasculaire habituels sont largement retrouvés parmi les populations lupiques et peuvent être induits ou aggravés par la corticothérapie. Le lupus participe indépendamment des autres facteurs à la genèse des lésions athéromateuses du fait de l'inflammation chronique systémique [68].

•**Atteintes vasculaires [65] :**

- L'hypertension artérielle est rapportée chez 15 à 70% des patients, soit secondaire à une insuffisance rénale, soit favorisée par une corticothérapie.

- Le syndrome de Raynaud se manifeste dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale.

- Les thromboses veineuses ou artérielles sont fréquentes quand le LES s'accompagne d'un SAPL. Les thromboses veineuses touchent tous les territoires dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux. Le risque embolique est élevé. Les artères de petit, moyen et gros calibre peuvent être concernées (accident vasculaire cérébral, nécrose cutanée).

V.6 Atteintes pleuro-pulmonaires (60%) :

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours du lupus. Il s'agit de [65] :

- Pleurésie : présente dans 30-50% des cas, souvent associée à une péricardite, elle est uni ou bilatérale, parfois récidivante et rarement révélatrice.

- Atteintes pulmonaires parenchymateuses : il peut s'agir d'une pneumopathie interstitielle diffuse chronique, pneumonie organisée, pneumonie aigue lupique ou d'hémorragie intra-alvéolaire.

- Syndrome des poumons rétractés ou « shrinking lung syndrome » : il est sous-estimé, associe une atteinte du nerf phrénique, des adhérences pleurales et une myosite diaphragmatique.

-Hypertension artérielle pulmonaire : secondaire à une thromboembolie chronique ou primitive moins fréquemment observée.

- L'atteinte diaphragmatique est souvent bilatérale

V.7 Manifestations neuropsychiatriques (60%) :

Les manifestations neuropsychiatriques du LES peuvent être causées par une vasculopathie, des auto-anticorps et des médiateurs inflammatoires et peuvent inclure des maux de tête, une méningite aseptique, une vascularite, un trouble du mouvement, un trouble convulsif, une dysfonction cognitive, une psychose, une maladie démyélinisante, une myélopathie, un trouble autonome et une neuropathie périphérique [64].

V.8 Manifestations ganglionnaires et spléniques (15%) :

-Des adénopathies juxta-centrimétriques et non douloureuses sont retrouvées chez approximativement 50 % des patients lupiques ;

-Une splénomégalie est retrouvée chez 10 à 46 % des patients lupiques [65].

V.9 Atteintes digestives et hépatiques (40%) [65]:

Le plus souvent, sont liées aux effets secondaires des traitements, peuvent inclure : l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la diarrhée ; relevant des causes variées (ulcère gastroduodéal, péritonite, infarctus mésentérique, pancréatite...).

Toutefois certaines manifestations sont liées à l'activité spécifique de la maladie :

- Ascite dans le cadre d'une sérite ;
- Pancréatite aiguë ;
- Entérite ou « vascularite » mésentérique lupique ;
- Hépatite (hépatite lupique) et stéatohépatite.

V.10 Manifestations oculaires (15%) :

Les manifestations oculaires comprennent : La kératoconjonctivite sèche (avec ou sans syndrome de Sjörger), la kératite, l'épisclérite, la sclérite, l'uvéite, la vascularite rétinienne, l'occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne, la rétinopathie et de nombreuses autres manifestations moins fréquentes [65].

VI. BIOLOGIE :

VI.1 Manifestations hématologiques :

Les manifestations hématologiques peuvent concerner les trois lignées [66], [69]:

- Une anémie : il peut s'agir d'une anémie inflammatoire, d'une anémie hémolytique auto-immune, ou d'autres causes d'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, microangiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique,...).

- Une leucopénie est présente chez environ 50 % des patients atteints de LES, résultant parfois d'une neutropénie et plus fréquemment d'une lymphopénie T liée à l'activité de la maladie ;

- Une thrombopénie périphérique (15 % à 25 %) peut accompagner les poussées, liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires ;

VI.2 Protéines de l'inflammation [66] :

- La vitesse de sédimentation (VS) suit les variations de l'activité de la maladie.

- La CRP reste basse, sa remontée doit faire rechercher une complication infectieuse ou sérite ;

- L'élévation du fibrinogène concorde avec une poussée, tandis qu'une baisse de l'haptoglobine traduit une hémolyse associée.

VI.3 Bilan immunitaire [65], [66]:

Les AC anti-nucléaires : constituent un marqueur biologique quasi constant du LES (98%), mais de faible spécificité. Ils sont dépistés par

immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis cellulaire (souche humaine Hep-2). La présence d'AAN ne constituant qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leur spécificité.

Les AC anti-ADN natifs : représentent un examen moins sensible (70 % à 85 %) que l'étude des AAN, mais beaucoup plus spécifique du LES, dont il constitue l'élément-clé du diagnostic biologique. Ils sont recherchés par IFI sur *Crithidia luciliae*, par enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA), ou par la méthode radio-immunologique de Farr, cette dernière est bien corrélée à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES.

Les AC anti- antigène nucléaire extractible (ENA) : sont dépistés par immunoprécipitation, Elisa ou Blot. Les anticorps observés essentiellement au cours du lupus sont :

- **Anticorps anti-Sm**, sont très spécifiques (pathognomoniques), mais inconstants 30%.
- **Anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP)**, présents dans 30 % des LES et continuellement par définition dans le syndrome de Sharp (une forme de connectivite mixte).
- **Anticorps anti-Ro/SSA**, et **Anticorps anti-La/SSB** moins fréquents, dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, rencontrés au cours du syndrome de Sjögren et/ou du LES, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néonatal.

Les AC anti-phospholipides : Fréquents lors du LES, leur présence peut être isolée ou compliquée de thromboses veineuses et/ou artérielles ou d'avortements à répétition.

Le groupe des anticorps anti-phospholipides (APL) comprend :

- Anti-coagulant circulant de type lupique.
- Anticorps anti-cardiolipines.
- Anticorps anti - β 2-glycoprotéine-I.

Trois méthodes principales permettent leur dépistage : les tests syphilitiques, les tests d'hémostase, les méthodes ELISA permettant un dosage direct des Ac anti-cardiolipines. La fausse sérologie syphilitique est retrouvée chez 10% des lupiques.

Des anticorps variés peuvent être présents, leur identification n'est pas systématique (anti-protéines P ribosomales, anti-ku, anti-nucléosomes, anti-C1q).

La détection de ces AC peut participer au diagnostic du LES en cas de suspicion, avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif.

L'hypocomplémentémie : est fréquente, en rapport avec :

- une consommation du complément activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, est liée à une activité de la maladie lupique entraînant une chute du CH50 et des fractions C3 et C4, corrélée aux atteintes rénales graves ;
- un déficit constitutionnel ;

Les facteurs rhumatoïdes : Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus souvent chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins d'atteintes rénales que les lupus sans facteurs rhumatoïdes.

VII. FORMES CLINIQUES :

VII.1 LES et syndrome des anti-phospholipides [65]:

L'association lupus et SAPL est à rechercher systématiquement, elle est classique, présente dans 40%-50% des LES. Le syndrome des anti-phospholipides désigne l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques primitives ou secondaires au lupus ; son diagnostic repose sur la présence d'au moins l'un des critères cliniques et au moins l'un des critères biologiques parmi les critères de classification révisés du SAPL (critères de Sydney), révisés en 2006 (Tableau 4).

Le SAPL peut se présenter sous une forme dramatique, parfois révélatrice, caractérisée par un tableau de défaillance multiviscérale avec des thrombi et des ischémies : c'est le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, rarissime, mais comporte un pronostic sombre.

Tableau 4 : Critères internationaux de classification du syndrome des anticorps Anti-phospholipides 2006 [65] :

Critères cliniques :
1. Thrombose vasculaire Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente) ;
2. Morbidité obstétricale
a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexpliquée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,
b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,
c. Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.
Critères biologiques :
1. Anticoagulant circulatoire lupique présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ;
2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents. Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.

VII.2 LES et grossesse [59], [66] :

La grossesse est considérée potentiellement redoutable au cours du LES, comportant des risques de complications graves ; de pré-éclampsie, de toxémie gravidique et de maladie abortive, en particulier, si le début de la grossesse coïncide avec une poussée de la maladie.

Toutefois, la plupart des femmes peuvent mener des grossesses réussies, conditionnées par une programmation de la conception en phase de rémission prolongée (plus de 6 mois), et une prise en charge multidisciplinaire dans un centre spécialisé.

Des facteurs nombreux peuvent impacter défavorablement la grossesse, sont les suivants : le LES actif, le lupus néphrétique actif antérieur ou actuel, l'hypertension ou une protéinurie supérieure à 1g /jour, la présence d'une activité sérologique ou d'AC APL, une morbidité antérieure d'origine vasculaire ou gravidique, et l'utilisation de la prednisone. En, revanche l'utilisation d'hydroxychloroquine et d'antiplaquettaire/anti-coagulant présente des effets favorables.

VII.3 Lupus néonatal :

Le lupus néonatal comporte un risque de bloc auriculoventriculaire complet, d'éruption cutanée néonatale transitoire, lié à la présence maternelle d'anticorps anti-Ro/SSA. Enfin, les risques de prématurité, de retard de croissance et de mortinatalité sont élevés chez les enfants de mère lupique [66].

Un suivi mensuel de la grossesse demeure essentiel avec une évaluation clinique et biologique complète. La surveillance obstétricale comprend une échographie fœtale à la recherche d'une hypotrophie fœtale, d'un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque fœtal et une mesure de la taille du placenta.

VII.4 Lupus induit [66] :

Il est consécutif à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement isoniazide, phénothiazines, quinidine, certains anticonvulsivants, bêtabloqueurs, minocycline, interféron α et anti-tumor necrosis factor (anti-TNF). Les oestroprogestatifs entraînent souvent des poussées lupiques et/ou de thromboses. Les lupus induits se manifestent par des atteintes générales d'importance variable et des signes rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont moins fréquentes. La positivité des AC anti-histones en l'absence des AC anti-ADN natif est caractéristique des lupus induits.

Les manifestations cliniques et biologiques sont réversibles généralement à l'arrêt du traitement.

VII.5 Formes associées :

La coexistence d'un LES et d'un SS est fréquente (10-30% des cas). L'association synchrone ou consécutive d'un LES et d'une autre connectivite soulève parfois des difficultés nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp (connectivite mixte), associe : un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'AAN (fluorescence de type moucheté, dirigé contre l'anti-RNP) [65].

Le lupus peut également s'associer à d'autres pathologies auto-immunes (dysthyroïdie, cirrhose biliaire primitive, myasthénie...);

Avec le temps, cette symptomatologie reste inchangée chez certains patients, alors que chez d'autres des manifestations spécifiques d'une maladie auto-immune définie apparaissent (lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite...).

VIII. MESURE DE L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE :

Un nombre important d'index a été développé pour mesurer objectivement l'activité de la maladie lupique. Cependant, le SLEDAI reste le score dont l'utilisation est la plus répandue dans l'évaluation de la gravité du lupus. Il permet de classer l'activité de la maladie comme inexistante, légère, modérée, élevée ou très haute. (Annexe 2)

Un index lésionnel séquellaire, considérant les répercussions viscérales et générales irréversibles, a été proposé par le SLICC. Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est concordant avec la survie des patients.

IX. TRAITEMENT :

Les indications sont à adapter à chaque cas, mais il est possible de dégager des grandes lignes thérapeutiques, des recommandations de gestion ont été publiées par l'EULAR en 2008 et ont été mises à jour en 2019 sur la base de nouvelles données émergentes. Les objectifs du traitement comprennent :

- La survie du patient à long terme.
- La prévention des lésions organiques.

- L'optimisation de la qualité de vie liée à la santé.
- Viser la rémission ou au moins une faible activité de la maladie et la prévention de poussées.

IX.1 Mesures adjuvantes :

- Repos strict au moment des poussées.
- Arrêt du tabac.
- Traitement des autres facteurs de risque souvent associés : l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies...
- Éviction des UV et des médicaments inducteurs du lupus.
- Régime : désodé, hypoglycémique...
- Contraception : éviction des œstrogènes.
- Identification et correction d'une ostéoporose.
- Mise à jour des vaccins.

IX.2 Médicaments :

- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et aspirine.
- Les antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine.
- Corticoïdes : par voie orale ou en bolus.
- Immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétil.
- Nouvelles thérapeutiques : AC anti-CD20, AC anti-CD22, AC anti-TNF alpha.

• On distingue 2 phases thérapeutiques :

- Une 1^{re} phase : dite de traitement d'induction ou d'attaque, d'environ 3-6 mois, qui vise à mettre la maladie en rémission ;

- Une 2^e phase : dite traitement d'entretien, durant 2-5 ans, dont l'objectif est de consolider la rémission et de limiter les risques de rechutes, qui restent cependant possibles, même plusieurs années après la rémission

IX.3 Indications thérapeutiques :

Les indications thérapeutiques dépendent de la sévérité de la maladie et de la nature de l'organe atteint. (Fig. 8)

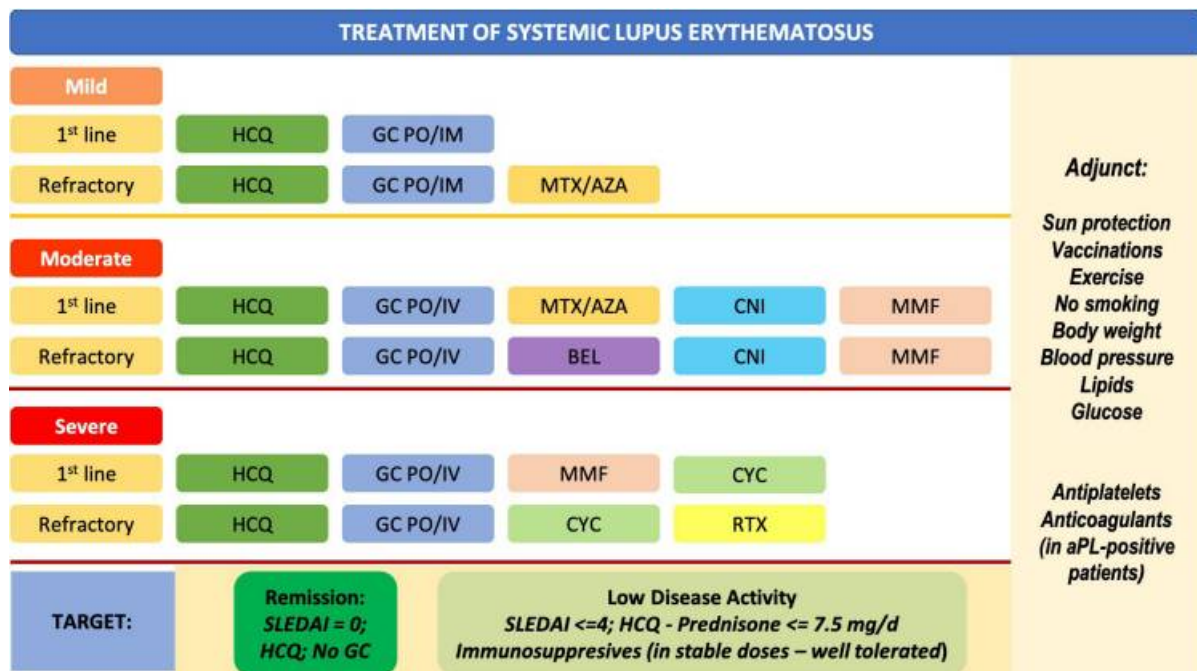


Figure 8 : Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge des LES [59].

APL, anticorps antiphospholipides ; AZA, azathioprine ; BEL, belimumab ; CNI, inhibiteurs de la calcineurine ; CYC, cyclophosphamide pulsé ; EULAR, Ligue européenne contre le rhumatisme ; GC, glucocorticoïdes ; HCQ, hydroxychloroquine ; MMF, mycophénolate mofétil ; RTX, rituximab ; SLEDAI, Lupus erythematosus disease activity index.



ANALYSE DE L'OBSERVATION

Notre travail s'appuie sur l'observation originale du déclenchement d'un LES au cours du troisième trimestre d'une gestation masculine, 4^{ième} après 3 gestations féminines antérieures menées à terme sans encombre. À travers cette coïncidence, nous nous sommes interrogés sur la possible contribution des cellules fœtales microchimériques dans la genèse de la maladie lupique sans pour autant avoir eu la possibilité technique de prouver cette relation de cause à effet chez notre patiente.

À la lumière des données de littérature rappelées précédemment, la grossesse est considérée comme une greffe semi-allogénique caractérisée par l'intervention de plusieurs mécanismes immunologiques complexes assurant une homéostasie materno-fœtale. Le passage des cellules fœtales à travers la barrière placentaire vers la circulation maternelle et leur ensemencement dans plusieurs tissus interpelle par rapport aux implications immunologiques maternelles de ces cellules microchimériques d'origine fœtale [70].

Aussi, de nombreux mécanismes connus pour maintenir la tolérance fœtale fonctionnent à l'interface mère-fœtus, notamment la production de molécules immunosuppressives, l'exclusion de cellules immunitaires, la réduction du dépôt de complément et le piégeage des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles [71]–[73]. De nombreuses études ont ainsi suggéré que le microchimérisme fœtal masculin (MFM) est associé au développement du LES.

Johnson et al. [74] ont rapporté le cas d'une femme décédée de complications de LES après deux grossesses masculines. La découverte de cellules microchimériques mâles au cours de l'examen autopsique a laissé supposer que le microchimérisme jouerait un rôle dans le déclenchement de la maladie.

Les résultats étaient particulièrement intéressants, la présence de cellules mâles était plus importante dans les organes et dans les tissus qui étaient impliqués dans le processus pathologique de la maladie par rapport aux organes sains. Leur absence dans les tissus non affectés qui avaient servi de contrôles internes (rate et la thyroïde) avait soulevé la possibilité que ces cellules fœtales étaient associées d'une manière ou d'une autre aux processus pathologiques qui évoluaient chez cette femme. Dans d'autres études réalisées dans le même laboratoire et portant sur du matériel d'autopsie de 11 femmes ayant des antécédents de grossesse connues et mortes de causes autres qu'une maladie auto-immune, aucune cellule mâle n'a été détectée dans les multiples organes étudiés. Chez la patiente atteinte de LES présentée par l'équipe, les cellules mâles sont apparues à la fois comme des cellules isolées dans la structure du tissu et comme des groupes de cellules. Cette disposition était expliquée par le potentiel inné de division des cellules fœtales et/ou d'induction de la différenciation par le recrutement de cellules progénitrices dans des zones de lésions tissulaires.

Bien que les résultats de cette étude de cas suggèrent que des cellules fœtales intactes sont présentes dans le tissu affecté par le LES de cette patiente, il est possible que des restes nucléaires d'origine fœtale soient aussi responsables de l'exacerbation des symptômes du LES chez une femme enceinte. Cela peut se produire par la formation des complexes antigène-anticorps entre les antigènes fœtaux et les anticorps maternels [74].

Des études similaires ont évalué l'association entre le MFM et le LES chez des femmes ayant donné naissance à un fils. Les cellules positives pour le chY étaient significativement plus nombreuses dans les organes atteints que dans les

organes témoins. Le chimérisme était plus fréquent dans les organes de patientes atteintes de LES ayant subi des lésions que dans les organes de contrôle normaux, quelle que soit l'origine de la lésion [75].

En corrélation avec les études précédentes, une équipe égyptienne a révélé un pourcentage de microchimérisme du chY significativement plus élevé chez les patientes atteintes de LES par rapport aux femmes en bonne santé et chez les femmes atteintes de lupus rénal par rapport à celles atteintes de lupus cutané [76]. Chez les patientes atteintes de lupus rénal, le microchimérisme du chY était fortement associé à l'activité de la maladie et aux indices de dommages ainsi qu'avec le nombre de grossesses, tandis que cette association était absente concernant le nombre de grossesses chez les femmes atteintes de lupus cutané. Une augmentation significative de l'activité de la maladie et des scores de sévérité a été détectée chez les femelles lupiques rénales microchimériques par rapport aux femelles lupiques cutanées microchimériques. Les témoins sains et les femmes atteintes de lupus cutané microchimériques ont connu une diminution significative du nombre de grossesses et d'avortements par rapport au groupe de lupus rénal microchimérique.

Ces résultats peuvent fournir une suggestion préliminaire que le microchimérisme du chY pourrait avoir un rôle pathogène dans le LES et qu'il pourrait être lié à l'inflammation, à l'étendue des dommages de la maladie et aux antécédents reproductifs [76].

Dans le cadre des maladies auto-immunes, le rôle du chY a été marginalisé et réduit à tort au développement sexuel et à la production d'hormones. La plupart des études, du fait du biais du genre des maladies auto-immunes, ont concentré leur attention sur le chromosome X (ChX), pourtant des nouvelles données ont mis l'accent sur le potentiel de régulation génétique du chY, en dehors de ses fonctions de détermination du sexe.

Une étude récente a révélé l'existence d'éléments génétiques au sein du chY qui exercent des propriétés régulatrices et a montré que ces effets sont dépendants du type de cellule et du fond autosomal. Cette étude a montré que la variation du polymorphisme naturel de chY a un impact sur la susceptibilité à la maladie auto-immune en interagissant avec les cellules immunitaires liées à la pathogenèse de la maladie [77].

Une autre étude axée sur les maladies cardiovasculaires chez les hommes a révélé un lien entre la susceptibilité à la maladie et les haplogroupes du chY, concluant que le polymorphisme du chY pourrait influencer la susceptibilité à la maladie en régulant les profils d'expression génique chez les hommes [78].

D'autres preuves du rôle du chY en tant que déterminant important de l'inflammation et modulateur de l'auto-immunité proviennent d'études menées chez les hommes et les rongeurs révélant des voies communes partagées entre les deux espèces.

3 modèles hypothétiques ont ainsi été proposés pour expliquer l'intervention du microchimérisme Y dans la physiopathologie du LES :

I. Cellules chimériques masculines et réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

Les cellules immunitaires microchimériques porteuses des gènes prédisposant au lupus, accentués par l'effet transgénique du chromosome Y, déclenchent ou aggravent la maladie selon le modèle théorique suivant : une cellule T microchimérique reconnaît des antigènes spécifiques de la mère et est activée dans certaines conditions. Elle induit ainsi une GVH. Cette réaction est qualifiée d'immunostimulante ou de GVH chronique conduisant à une activation polyclonale des lymphocytes B et serait responsable du LES humain (Fig. 9).

Les cellules chimériques masculines retrouvées dans un environnement imprégné par des hormones féminines, avec des conditions immunologiques différentes, sont effectivement capables d'induire une réaction immunostimulante, cependant au moins trois conditions sont nécessaires pour qu'une cellule chimérique induise une réaction GVH [79]:

- L'hôte doit accepter la présence de cellules chimériques.
- Les cellules chimériques doivent être des cellules T immunologiquement compétentes.
- Les cellules chimériques doivent reconnaître les cellules de l'hôte comme étrangères.

L'absence de développement de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-hôte peut être ajoutée comme une quatrième condition dans laquelle une cellule chimérique pourrait induire un LES chez l'homme, elle reste cependant difficile à démontrer.

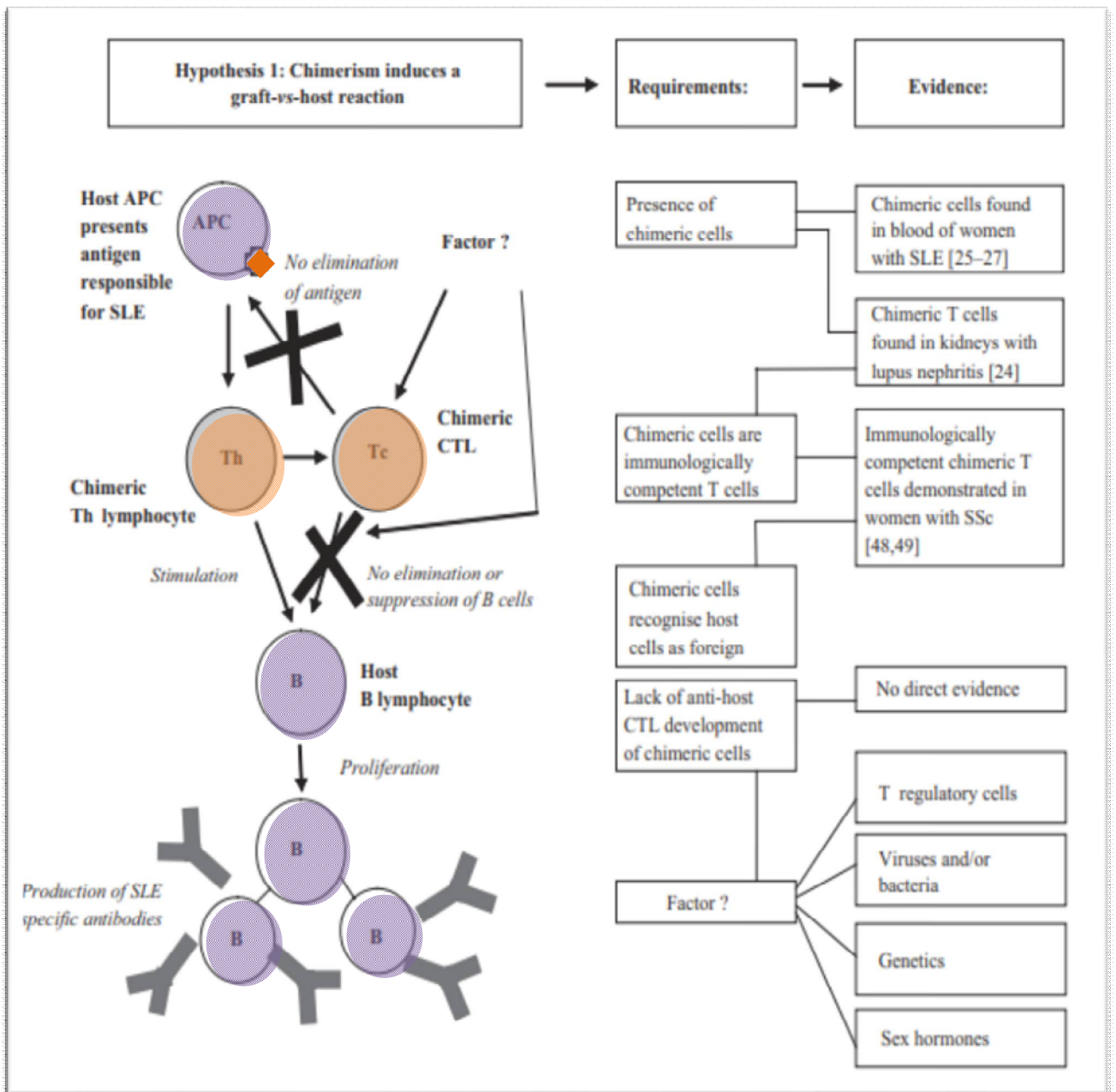


Figure 9 : Chimérisme et réaction GVH [79]. Couleurs : orange, cellule chimérique ; violet, cellule hôte.

II. Cellules chimériques, antigène H-Y (Ag H-Y) et réaction hôte contre greffon (HVG) :

Se basant sur les résultats des greffes entre les deux sexes, il a été remarqué un taux de rejet de greffe supérieur chez les femmes ayant reçu des organes ou des tissus à partir d'un donneur masculin par rapport à celles dont la différence de sexe a été respectée [80].

L'effet immunogène de l'Ag H-Y, un antigène d'histocompatibilité spécifique du sexe masculin, a été démontré dans un modèle de transplantation murin. Cet antigène présenté et reconnu par le système immunitaire de l'hôte va provoquer des réponses des cellules T et B chez les receveuses [81]. Une étude récente rapporte que le portage maternel d'allèles HLA de classe II limitant l'Ag H-Y diminue les chances de naissance vivante à long terme chez les femmes atteintes de pertes fœtales récurrentes après un garçon [82].

Dans le cas présent de notre patiente, ce premier contact, présumé avec l'Ag H-Y aurait pu être à l'origine d'une immunisation maternelle et aurait ainsi favorisé un dérèglement des cellules T maternelles et par la suite, le déclenchement de la maladie.

On suppose ainsi que les cellules fœtales masculines semi-allogéniques porteuses de l'Ag H-Y seraient la cible d'une réaction de type « hôte contre greffon » (HVG). Les antigènes des cellules chimériques reconnues comme étrangères induisent une réponse immunitaire conduisant à une réaction de type auto-immun selon deux modèles :

II.1 Modèle de réponse directe (Fig. 10) :

Dans la population de cellules chimériques issues de la grossesse, des cellules progénitrices sont présentes et ont la capacité de se différencier en une

variété de cellules. Ces cellules chimériques ont été trouvées sous forme de cellules parenchymateuses dans les tissus maternels et pourraient déclencher une réponse HVG maternelle similaire à un épisode de rejet aigu après une transplantation d'organe solide [18] :

L'hôte reconnaît la cellule chimérique dérivée du fœtus comme étrangère, car elle contient des antigènes paternels hérités. Pendant et après la grossesse, des anticorps anti-paternels de type HLA ont été trouvés chez environ 30 % des mères. La réaction HVG entraîne souvent l'élimination des cellules chimériques, les manifestations locales de la maladie peuvent être limitées, entraînant un épisode relativement court et limité du LES comme était le cas chez notre patiente [83].

Dans le cas d'une élimination incomplète des antigènes chimériques, en raison d'une réponse immunitaire inadéquate des cellules CD8⁺ ou des cellules tueuses naturelles (NK), les cellules chimériques stimuleraient continuellement le système immunitaire, entraînant une réponse chronique persistante de type auto-immun. Des études portant sur la réponse immunitaire humaine ont démontré qu'une signalisation anormale des lymphocytes T peut être vue chez les patients atteints de LES impliquant ainsi les Th1 et les Th2 dans la pathogenèse du LES humain [84]. L'évasion sélective de la tolérance des cellules Th2 spécifiques du donneur est la base du développement chronique d'une réponse HVG de type auto-immun [85].

II.2 Modèle du mimétisme moléculaire (Fig. 11) :

Les cellules chimériques expriment des antigènes qui présentent des similitudes avec l'hôte, mais qui en diffèrent suffisamment pour induire une réponse immunitaire. Les cellules chimériques induisent une réaction HVG, qui

est en soi auto-limitée, mais en raison de la réactivité croisée basée sur le mimétisme moléculaire entre les antigènes chimériques et les auto-antigènes de l'hôte, une auto-immunité se produit :

- Les antigènes à réactivité croisée sur les cellules chimériques peuvent stimuler les cellules T autoréactives naïves de l'hôte. Cette réaction commence lorsqu'une cellule chimérique présente à sa surface des antigènes reconnus comme étrangers par l'hôte. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) de l'hôte présentent ces antigènes étrangers aux lymphocytes T naïfs. Si ces antigènes étrangers partagent des épitopes avec le receveur, les cellules T de l'hôte sont amorcées pour les auto-épitopes. Une fois que ces cellules T sont donc amorcées, elles peuvent interagir avec les auto-antigènes.

- Les antigènes à réaction croisée sur la cellule chimérique peuvent stimuler les cellules B autoréactives de l'hôte. Normalement, une cellule B auto-réactive reconnaît un auto-épitope sur un auto-antigène et présente l'antigène à un lymphocyte Th, mais comme les cellules Th autoréactives sont fonctionnellement supprimées, le processus s'arrête ici. Cependant, si un antigène dérivé d'une cellule chimère contient des épitopes ressemblant à des épitopes étrangers, les cellules Th de l'hôte reconnaîtront les épitopes étrangers sur l'antigène et activeront les cellules B de l'hôte à proliférer, à se différencier et à sécréter des auto-anticorps dirigés contre les antigènes étrangers et les auto-antigènes.

Cependant, les preuves soutenant l'hypothèse de l'HVG sont difficiles à rassembler parce que les antigènes qui ont initialement induit la réactivité croisée peuvent être absents au moment de la maladie [79].

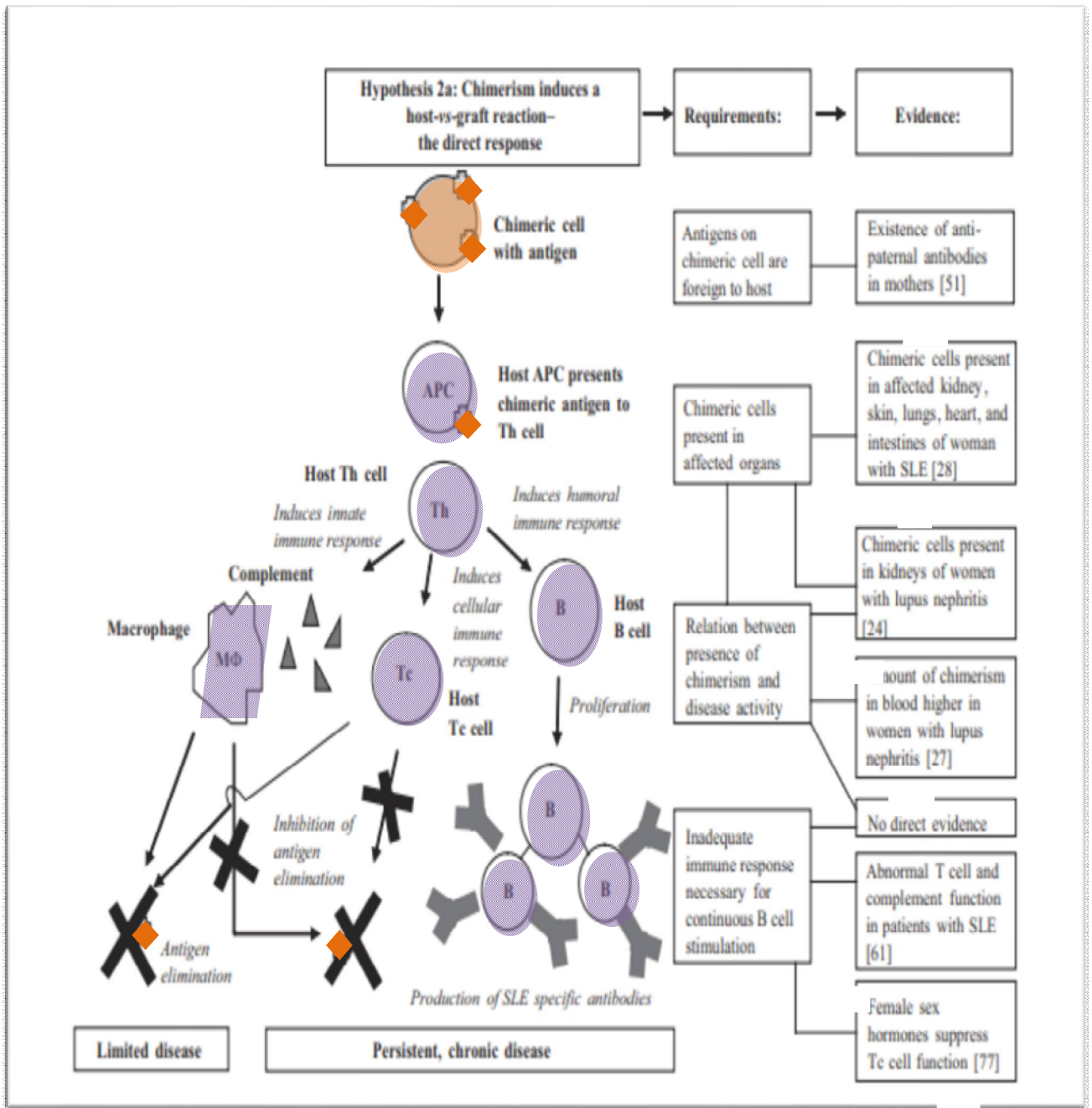


Figure 10 : Chimérisme et réaction HVG : la réponse directe [79].

III. Microchimérisme, HLA et maladie lupique :

En plus de l'hérédité mendélienne, les allèles HLA peuvent également être transmis entre la mère et son enfant pendant la grossesse via les cellules chimériques, une étude a constaté que transporter des séquences des acides aminés protectrices contre la PR à travers des cellules microchimériques fœtales à la maman augmente le risque de développer une PR de 17 fois [86], un mécanisme similaire pourrait être impliqué dans la pathogenèse du LES.



CONCLUSION

Le microchimérisme des cellules fœtales est un événement commun qui se produit au cours de toutes les grossesses humaines, il permet le transfert de cellules fœtales ayant des phénotypes différents dans les tissus maternels. La reconnaissance de ce trafic cellulaire bidirectionnel pendant la grossesse soulève des questions importantes sur l'interaction immunologique des cellules de la mère et de l'enfant et les conséquences qui s'ensuivent.

Si l'effet bénéfique de ce phénomène ne peut être négligé (plasticité des cellules microchimériques, capacité de renouvellement et de différenciation multiligne), son incrimination dans la genèse des maladies auto-immunes à prédominance féminine est fort probable.

À travers notre cas clinique, nous avons examiné comment le lupus, prototype de maladies auto-immunes, pourrait être plutôt une maladie allo-auto-immune conséquence du transfert des cellules microchimériques allogéniques, en passant en revue les différentes explications plausibles quant à l'éclosion de ce phénomène.

Ainsi, le destin d'un individu n'est pas uniquement déterminé par les caractères transmis par les gènes et/ou la pression de l'environnement, mais aussi par les caractères exprimés par les cellules microchimériques acquises de ses parents. Les femmes quant à elles pourraient, par le microchimérisme fœtal, recevoir des caractères exprimés par leur progéniture.

La collaboration entre les laboratoires avec le développement de tests standardisés et de panels de contrôle de qualité du microchimérisme contribuerait à améliorer la compréhension de ce phénomène biologique fascinant et impacterait plusieurs filières principalement celles qui s'intéressent à la médecine de transplantation et de régénération.



RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Microchimérisme Fœtal Masculin et Lupus Érythémateux Systémique : A propos d'un cas et revue de littérature.

Auteur : ALOUI Soukaina

Directeur de thèse : Pr. FATIHI Jamal

Mots clés : Microchimerisme fœtal – Lupus érythémateux systémique – Auto-immunité – Grossesse – Chromosome Y.

Pendant la grossesse, des cellules fœtales traversent le placenta vers la circulation maternelle. Ces cellules s'insinuent et persistent pour des décennies constituant une forme de microchimérisme naturellement acquis. Une contribution des cellules microchimériques fœtales dans la pathogenèse des maladies auto-immunes sous certaines conditions a été suggérée, notamment au cours du lupus érythémateux systémique (LES).

Notre travail avait pour objectif, à travers une observation originale, de présenter un aperçu sur les connaissances scientifiques principales relatives au microchimérisme fœtal et au LES, et de discuter les principales hypothèses soutenant la potentielle relation de cause à effet entre les deux. Le microchimérisme fœtal masculin pourrait ainsi intervenir dans la pathogenèse du LES en médiant une réaction de greffon contre hôte, ou d'hôte contre greffon, ou en exprimant des gènes pathogènes.

L'étude du rôle du microchimérisme dans la genèse des maladies auto-immunes est un domaine de recherche émergent dont une meilleure compréhension pourrait avoir des retombées positives notamment en médecine de transplantation et de régénération.

Abstract

Title: Male Fetal Microchimerism and Systemic Lupus Erythematosus : a case report and literature review.

Author: ALOUI Soukaina

Thesis Director: Pr. FATIHI Jamal

Keywords: Fetal microchimerism - Systemic Lupus Erythematosus - Autoimmunity - Pregnancy - Y chromosome.

During pregnancy, fetal cells cross the placenta into the maternal circulation. These cells insinuate themselves and persist for decades constituting a form of naturally acquired microchimerism. A contribution of fetal microchimerical cells in the pathogenesis of autoimmune diseases under certain conditions has been suggested, in particular during systemic lupus erythematosus (SLE).

The aim of our work was, through an original observation, to present an overview of the main scientific knowledge on fetal microchimerism and SLE, and to discuss the main hypotheses supporting the potential causal relationship between the two. Male fetal microchimerism could be involved in the pathogenesis of SLE by mediating a graft-versus-host or host-versus-graft reaction or by expressing pathogenic genes.

The study of the role of microchimerism in the genesis of autoimmune diseases is an emerging field of research, and a better understanding of it could have positive repercussions, particularly in transplantation and regeneration medicine.

ملخص

العنوان: الخيمرية الدقيقة للجنين والذئبة الحمامية الجهازية: حول حالة ومراجعة الأدبيات.

المؤلف: العلوي سكيينة

المشرف: ذ. فتحي جمال

الكلمات الأساسية: الخيمرية الدقيقة للجنين - الذئبة الحمامية الجهازية - المناعة الذاتية - الحمل -

كروموسوم Y

خلال فترة الحمل، تعبر الخلايا الجنينية المشيمة إلى الدورة الدموية للأم. تتسلل هذه الخلايا وتستمر لعقود من الزمن لتشكل شكلاً من أشكال الخيمرية الدقيقة المكتسبة بشكل طبيعي. تم اقتراح مساهمة الخلايا الخيمرية الدقيقة للجنين في التسبب في أمراض المناعة الذاتية في ظل ظروف معينة، ولا سيما في مرض الذئبة الحمامية الجهازية.

يهدف عملنا، من خلال ملاحظة أصلية، إلى تقديم لمحة عامة عن المعرفة العلمية الرئيسية المتعلقة بالخيمرية الدقيقة للجنين والذئبة الحمامية الجهازية، ومناقشة الفرضيات الرئيسية التي تدعم علاقة السبب والنتيجة المحتملة بين الاثنين. وبالتالي يمكن أن تشارك الخيمرية الدقيقة للجنين الذكر في التسبب في مرض الذئبة الحمامية عن طريق التوسط في رد فعل عسلوج التطعيم مقابل المضيف، أو رد فعل المضيف مقابل عسلوج التطعيم، أو من خلال التعبير عن الجينات المسببة للأمراض.

تعد دراسة دور الخيمرية الدقيقة في نشأة أمراض المناعة الذاتية مجالاً مستجداً للبحث. قد يكون لفهمه الأفضل آثار إيجابية، لا سيما في طب الزرع والتجديد.



ANNEXE

**Annexe 1 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique
selon le SLICC (adapté de Petri et al.[86] Arthritis Rheum 2012).**

Critères cliniques :	
1.	Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) : - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), - Lupus bulleux, - Nécrolyse toxique épidermique lupique, - Éruption maculo-papuleuse lupique, - Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2.	Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : - Lupus discoïde classique :o localisé (au-dessus du cou) o généralisé (au-dessus et en dessous du cou), - Lupus hypertrophique ou verruqueux, - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, - Lupus chronique muqueux, - Lupus tumidus, - Lupus engelure, - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	Ulcères buccaux : - Palatins, - Bouche, - Langue, OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.
4.	Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
5.	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
6.	Sérites - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	Atteinte rénale : - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : - Convulsions, - Psychose,

	<ul style="list-style-type: none"> - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques :	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardiopines (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β₂-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
<p>La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%</p>	

Annexe 2 : Index d'activité SLEDAI [87].

Valeur	Manifestations	Définition	Score
8	Convulsions	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses	
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse	
8	Syndrome organique	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.	
8	Œil (rétine, nerf optique)	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.	
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien	
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.	
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.	
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.	
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).	
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.	
4	Cylindres	Cylindres de globules rouges	
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.	
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h	
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection	
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.	
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales	
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaissement pleural.	
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.	
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire	
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire	
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse	
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³	
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.	

Caractéristiques :

Evalue l'activité de 24 présentations cliniques dans une période de 28 jours

L'atteinte des organes est pondérée de 1 à 8 (fourchette 0-105).

Graduation de la sévérité :

SLEDAI=0 Rémission

SLEDAI=1-4 Faible activité

SLEDAI=5-10 Activité modérée

SLEDAI >10 Activité élevée

Changements cliniquement importants :

Augmentation >3 = poussée

Diminution <3 = Amélioration

Changement ± 3 = Activité persistante



BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. C. Lambert, “Microchimérisme dans la sclérodermie: Dix ans après,” *Rev. Med. Interne*, vol. 31, no. 7, pp. 523–529, 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2009.07.017.
- [2] C. Boyon, P. Collinet, L. Boulanger, C. Rubod, J. P. Lucot, and D. Vinatier, “Fetal microchimerism: Benevolence or malevolence for the mother?,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 158, no. 2, pp. 148–152, 2011, doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.008.
- [3] N. C. Lambert, “Microchimerism and rheumatic diseases,” *Jt. bone spine*, vol. 79, no. 6, pp. 563–564, 2012, doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.015.
- [4] H. A. L. Id, “Microchimérisme et prédiction des complications de la grossesse chez les femmes primigestes Érika Vigorito To cite this version : HAL Id : dumas-01417236 Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée Microchimérisme et prédiction des complicati,” 2016.
- [5] C. Boyon, P. Collinet, L. Boulanger, and D. Vinatier, “Microchimérisme fœtal : un bien ou un mal pour le fœtus et sa mère ?,” *Gynécologie Obs. Fertil.*, vol. 39, no. 4, pp. 224–231, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.02.009>.
- [6] B. N. Johnson, E. A. Ehli, G. E. Davies, and D. I. Boomsma, “Chimerism in health and potential implications on behavior: A systematic review,” *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 182, no. 6, pp. 1513–1529, 2020, doi: 10.1002/ajmg.a.61565.

- [7] Y. M. D. Lo, T. K. Lau, L. Y. S. Chan, T. N. Leung, and A. M. Z. Chang, “Quantitative Analysis of the Bidirectional Fetomaternal Transfer of Nucleated Cells and Plasma DNA,” *Clin. Chem.*, vol. 46, no. 9, pp. 1301–1309, Sep. 2000, doi: 10.1093/clinchem/46.9.1301.
- [8] M. R. Thomas, R. Williamson, I. Craft, N. Yazdani, and C. H. Rodeck, “Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy,” *Lancet*, vol. 343, no. 8894, pp. 413–414, 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)91248-3.
- [9] A. M. Boddy, A. Fortunato, M. Wilson Sayres, and A. Aktipis, “Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb,” *BioEssays*, vol. 37, no. 10, pp. 1106–1118, 2015, doi: 10.1002/bies.201500059.
- [10] S. Shrivastava, R. Naik, H. Suryawanshi, and N. Gupta, “Microchimerism: A new concept Types of Microchimerism Role of Microchimerism in Autoimmune Disease Role of Microchimerism in Oral Diseases Microchimerism and oral lichen planus,” no. 2, pp. 2–5, 2020.
- [11] D. E. H. R. C. J. Loscalzo, “基因的改变NIH Public Access,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2011, doi: 10.1387/ijdb.082767hg.Naturally.
- [12] K. M. Adams Waldorf *et al.*, “Dynamic Changes in Fetal Microchimerism in Maternal Peripheral Blood Mononuclear Cells, CD4+ and CD8+ cells in Normal Pregnancy,” *Placenta*, vol. 31, no. 7, pp. 589–594, 2010, doi: 10.1016/j.placenta.2010.04.013.

- [13] Y. Fujiki, K. L. Johnson, H. Tighiouart, I. Peter, and D. W. Bianchi, “Fetomaternal Trafficking in the Mouse Increases as Delivery Approaches and Is Highest in the Maternal Lung¹,” *Biol. Reprod.*, vol. 79, no. 5, pp. 841–848, Nov. 2008, doi: 10.1095/biolreprod.108.068973.
- [14] H. S. Gammill, T. M. Aydelotte, K. A. Guthrie, E. C. Nkwopara, and J. Lee Nelson, “Cellular fetal microchimerism in preeclampsia,” *Hypertension*, vol. 62, no. 6, pp. 1062–1067, 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01486.
- [15] Y. M. D. Lo *et al.*, “Two-way cell traffic between mother and fetus: Biologic and clinical implications,” *Blood*, vol. 88, no. 11, pp. 4390–4395, 1996, doi: 10.1182/blood.v88.11.4390.bloodjournal88114390.
- [16] Y. M. D. Lo, J. Zhang, T. N. Leung, T. K. Lau, A. M. Z. Chang, and N. M. Hjelm, “Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 64, no. 1, pp. 218–224, 1999, doi: <https://doi.org/10.1086/302205>.
- [17] D. W. Bianchi, G. K. Zickwolf, G. J. Weil, S. Sylvester, and M. A. Demaria, “Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no. 2, pp. 705–708, 1996, doi: 10.1073/pnas.93.2.705.
- [18] K. Khosrotehrani, K. L. Johnson, D. H. Cha, R. N. Salomon, and D. W. Bianchi, “Transfer of Fetal Cells With Multilineage Potential to Maternal Tissue,” *JAMA*, vol. 292, no. 1, pp. 75–80, Jul. 2004, doi: 10.1001/jama.292.1.75.

- [19] H. S. Gammill, K. A. Guthrie, T. M. Aydelotte, K. M. A. Waldorf, and J. L. Nelson, “Effect of parity on fetal and maternal microchimerism: interaction of grafts within a host?,” *Blood*, vol. 116, no. 15, pp. 2706–2712, Oct. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-02-270942.
- [20] J. A. Gutman, S. R. Riddell, S. McGoldrick, and C. Delaney, “Double unit cord blood transplantation: Who wins-and why do we care?,” *Chimerism*, vol. 1, no. 1, pp. 21–22, 2010, doi: 10.4161/chim.1.1.12141.
- [21] A. Bayes-Genis *et al.*, “Chimerism and microchimerism of the human heart: evidence for cardiac regeneration,” *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. S40–S45, 2007, doi: 10.1038/ncpcardio0748.
- [22] D. W. Bianchi, “Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 42, no. 1, pp. 12–18, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.047.
- [23] K. Khosrotehrani, K. L. Johnson, J. Lau, A. Dupuy, D. H. Cha, and D. W. Bianchi, “The Influence of Fetal Loss on the Presence of Fetal Cell Microchimerism: A Systematic Review,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 11, pp. 3237–3241, 2003, doi: 10.1002/art.11324.
- [24] K. Sarkar and F. W. Miller, “Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 3, no. 6, pp. 454–463, 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.06.004>.

- [25] J. L. Nelson *et al.*, “Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma,” *Lancet*, vol. 351, no. 9102, pp. 559–562, 1998, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08357-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08357-8).
- [26] K. Khosrotehrani and D. W. Bianchi, “Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse,” *J. Cell Sci.*, vol. 118, no. 8, pp. 1559–1563, Apr. 2005, doi: 10.1242/jcs.02332.
- [27] C. M. Artlett, T. P. O’Hanlon, A. M. Lopez, Y. W. Song, F. W. Miller, and L. G. Rider, “HLA–DQA1 is not an apparent risk factor for microchimerism in patients with various autoimmune diseases and in healthy individuals,” *Arthritis & Rheum.*, vol. 48, no. 9, pp. 2567–2572, 2003, doi: <https://doi.org/10.1002/art.11235>.
- [28] K. L. Johnson and D. W. Bianchi, “Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: What are the consequences?,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 10, no. 6, pp. 497–502, 2004, doi: 10.1093/humupd/dmh040.
- [29] E. C. Rijnink *et al.*, “Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study,” *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 21, no. 11, pp. 857–864, Nov. 2015, doi: 10.1093/molehr/gav047.
- [30] K. L. Johnson, D.-K. Zhen, and D. W. Bianchi, “The Use of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) on Paraffin-Embedded Tissue Sections for the Study of Microchimerism,” *Biotechniques*, vol. 29, no. 6, pp. 1220–1224, Dec. 2000, doi: 10.2144/00296st01.
- [31] T. Ando and T. F. Davies, “Self-recognition and the role of fetal microchimerism,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 2, pp. 197–211, 2004, doi: 10.1016/j.beem.2004.03.002.

- [32] D. W. Bianchi, A. F. Flint, M. F. Pizzimenti, J. H. M. Knoll, and S. A. Latt, "Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 9, pp. 3279–3283, 1990, doi: 10.1073/pnas.87.9.3279.
- [33] P. C. Evans, N. Lambert, S. Maloney, D. E. Furst, J. M. Moore, and J. L. Nelson, "Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma," *Blood*, vol. 93, no. 6, pp. 2033–2037, 1999, doi: 10.1182/blood.v93.6.2033.406k18_2033_2037.
- [34] U. W. Mueller *et al.*, "Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women," *Lancet*, vol. 336, no. 8709, pp. 197–200, 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91731-O.
- [35] K. O'Donoghue *et al.*, "Identification of fetal mesenchymal stem cells in maternal blood: Implications for non-invasive prenatal diagnosis," *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 9, no. 7–8, pp. 497–502, 2003, doi: 10.1093/molehr/gag063.
- [36] X.-W. Tan, H. Liao, L. Sun, M. Okabe, Z.-C. Xiao, and G. S. Dawe, "Fetal Microchimerism in the Maternal Mouse Brain: A Novel Population of Fetal Progenitor or Stem Cells Able to Cross the Blood-Brain Barrier?," *Stem Cells*, vol. 23, no. 10, pp. 1443–1452, 2005, doi: 10.1634/stemcells.2004-0169.
- [37] M. Mosca *et al.*, "Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, no. 7, pp. 651 LP – 654, Jul. 2003, doi: 10.1136/ard.62.7.651.

- [38] S. Vadakke-Madathil and H. W. Chaudhry, “Chimerism as the basis for organ repair,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1487, no. 1, pp. 12–20, 2021, doi: 10.1111/nyas.14488.
- [39] H. E. S. Fjeldstad, G. M. Johnsen, and A. C. Staff, “Fetal microchimerism and implications for maternal health,” *Obstet. Med.*, vol. 13, no. 3, pp. 112–119, 2020, doi: 10.1177/1753495X19884484.
- [40] O. Lapaire, W. Holzgreve, J. C. Oosterwijk, R. Brinkhaus, and D. W. Bianchi, “Georg Schmorl on trophoblasts in the maternal circulation,” *Placenta*, vol. 28, no. 1, pp. 1–5, 2007.
- [41] J. Walknowska, F. Conte, and M. Grumbach, “Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer,” *Lancet*, vol. 293, no. 7606, pp. 1119–1122, 1969.
- [42] J. Schröder and A. de la Chapelle, “Fetal lymphocytes in the maternal blood,” *Blood*, vol. 39, no. 2, pp. 153–162, 1972.
- [43] J. Schröder, A. Thlikainen, and A. de la Chapelle, “Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery: Cytological aspects,” *Transplantation*, vol. 17, no. 4, pp. 346–354, 1974.
- [44] I. Dunsford, C. C. Bowley, A. M. Hutchison, J. S. Thompson, R. Sanger, and R. R. Race, “Human blood-group chimera,” *Br. Med. J.*, vol. 2, no. 4827, p. 81, 1953.
- [45] A. Mujahid and F. L. Dickert, “Blood group typing: from classical strategies to the application of synthetic antibodies generated by molecular imprinting,” *Sensors*, vol. 16, no. 1, p. 51, 2016.

- [46] R. Aoki, Y. Honma, Y. Yada, M. Y. Momoi, and S. Iwamoto, “Blood chimerism in monozygotic twins conceived by induced ovulation: case report,” *Hum. Reprod.*, vol. 21, no. 3, pp. 735–737, 2006.
- [47] Y. N. Chung *et al.*, “The first case of congenital blood chimerism in two of the triplets in Korea,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 32, no. 8, p. e22580, Oct. 2018, doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22580>.
- [48] D.-M. Niu, C.-C. Pan, C.-Y. Lin, B. Hwang, and M. Chung, “Mosaic or chimera? Revisiting an old hypothesis about the cause of the 46, XX/46, XY hermaphrodite,” *J. Pediatr.*, vol. 140, no. 6, pp. 732–735, 2002.
- [49] J. L. Nelson, “The otherness of self: Microchimerism in health and disease,” *Trends Immunol.*, vol. 33, no. 8, pp. 421–427, 2012, doi: [10.1016/j.it.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2012.03.002).
- [50] N. C. Lambert *et al.*, “Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: Cells or circulating DNA? A quantitative answer,” *Blood*, vol. 100, no. 8, pp. 2845–2851, 2002, doi: [10.1182/blood-2002-01-0295](https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0295).
- [51] M. Kuroki *et al.*, “Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of patients with Sjögren’s syndrome,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, no. 12, pp. 1041 LP – 1046, Dec. 2002, doi: [10.1136/ard.61.12.1041](https://doi.org/10.1136/ard.61.12.1041).
- [52] I. Toda, M. Kuwana, K. Tsubota, and Y. Kawakami, “Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with Sjögren’s syndrome,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, no. 3, pp. 248–253, 2001.

- [53] T. F. DAVIES, “The Thyroid Immunology of the Postpartum Period,” *Thyroid*, vol. 9, no. 7, pp. 675–684, Jul. 1999, doi: 10.1089/thy.1999.9.675.
- [54] C. Renné *et al.*, “Thyroid Fetal Male Microchimerisms in Mothers with Thyroid Disorders: Presence of Y-Chromosomal Immunofluorescence in Thyroid-Infiltrating Lymphocytes Is More Prevalent in Hashimoto’s Thyroiditis and Graves’ Disease Than in Follicular Adenomas,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 11, pp. 5810–5814, Nov. 2004, doi: 10.1210/jc.2004-1049.
- [55] T. Ando, M. Imaizumi, P. N. Graves, P. Unger, and T. F. Davies, “Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Graves’ Disease,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 7, pp. 3315–3320, Jul. 2002, doi: 10.1210/jcem.87.7.8656.
- [56] T. Lepez *et al.*, “Fetal Microchimeric Cells in Blood of Women with an Autoimmune Thyroid Disease,” *PLoS One*, vol. 6, no. 12, p. e29646, Dec. 2011, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029646>.
- [57] F. Rees, M. Doherty, M. J. Grainge, P. Lanyon, and W. Zhang, “The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 56, no. 11, pp. 1945–1961, 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kex260.
- [58] A. Mathian, L. Arnaud, and Z. Amoura, “Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 35, no. 8, pp. 503–511, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>.

- [59] A. Fanouriakis, N. Tziolos, G. Bertsias, and D. T. Boumpas, “Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, no. 1, pp. 14–25, 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
- [60] N. Oparina, M. Martínez-Bueno, and M. E. Alarcón-Riquelme, “An update on the genetics of systemic lupus erythematosus,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 31, no. 6, pp. 659–668, 2019, doi: 10.1097/BOR.0000000000000654.
- [61] L. Lisnevskaja, G. Murphy, and D. Isenberg, “Systemic lupus erythematosus,” *Lancet*, vol. 384, no. 9957, pp. 1878–1888, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60128-8.
- [62] G. Fortuna and M. T. Brennan, “Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management,” *Dent. Clin. North Am.*, vol. 57, no. 4, pp. 631–655, 2013, doi: 10.1016/j.cden.2013.06.003.
- [63] S. Jaillon, K. Berthenet, and C. Garlanda, “Sexual dimorphism in innate immunity,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 56, no. 3, pp. 308–321, 2019.
- [64] M. Kiriakidou and C. L. Ching, “Systemic Lupus Erythematosus,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, no. 11, pp. ITC81–ITC96, 2020, doi: 10.7326/AITC202006020.
- [65] Haute Autorité de Santé, “Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Lupus Systémique,” vol. 2017, pp. 1–89, 2020.

- [66] L. Arnaud and Z. Amoura, “Lupus érythémateux systémique,” *EMC - Trait. médecine AKOS*, vol. 7, no. 2, pp. 1–9, 2012, doi: 10.1016/s1634-6939(12)49764-2.
- [67] K. Tselios and M. B. Urowitz, “Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus,” *Curr. Rheumatol. Rev.*, vol. 13, no. 3, pp. 206–218, 2017, doi: 10.2174/1573397113666170704102444.
- [68] S. Y. Lim *et al.*, “Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea,” *Lupus*, vol. 27, no. 13, pp. 2050–2056, 2018, doi: 10.1177/0961203318804883.
- [69] A. Klein and Y. Molad, “Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases,” *Acta Haematol.*, vol. 144, no. 4, pp. 403–412, 2021, doi: 10.1159/000511759.
- [70] X. G. Lin *et al.*, “Pregnancy estrogen drives the changes of T-lymphocyte subsets and cytokines and prolongs the survival of H-Y skin graft in murine model,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 123, no. 18, pp. 2593–2599, 2010, doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.18.019.
- [71] A. Erlebacher, “Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no. 1, pp. 23–33, 2013, doi: 10.1038/nri3361.
- [72] A. Erlebacher, “Immunology of the Maternal-Fetal Interface,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 31, no. 1, pp. 387–411, Mar. 2013, doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.

- [73] S. A. Robertson, M. G. Petroff, and J. S. Hunt, *Immunology of Pregnancy*, vol. 2, no. January. 2015.
- [74] K. L. Johnson, T. E. McAlindon, E. Mulcahy, and D. W. Bianchi, “Microchimerism in a Female Patient with Systemic Lupus Erythematosus,” *Arthritis Rheum.*, vol. 44, no. 9, pp. 2107–2111, 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2107::AID-ART361>3.0.CO;2-9.
- [75] I. C. L. Kremer Hovinga, M. Koopmans, H. J. Baelde, E. De Heer, J. A. Bruijn, and I. M. Bajema, “Tissue chimerism in systemic lupus erythematosus is related to injury,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 12, pp. 1568–1573, 2007, doi: 10.1136/ard.2007.070516.
- [76] O. Abdulaziez, S. Abdulmaksud, S. Elbakry, S. Shawky, M. Mekawy, and K. Salah, “Y chromosome microchimerism in patients with systemic lupus erythematosus,” *Egypt. Rheumatol.*, vol. 34, no. 1, pp. 27–33, 2012, doi: 10.1016/j.ejr.2011.10.001.
- [77] L. K. Case *et al.*, “The y chromosome as a regulatory element shaping immune cell transcriptomes and susceptibility to autoimmune disease,” *Genome Res.*, vol. 23, no. 9, pp. 1474–1485, 2013, doi: 10.1101/gr.156703.113.
- [78] S. I. Khan, K. L. Andrews, G. L. Jennings, A. K. Sampson, and J. P. F. Chin-Dusting, “Y chromosome, hypertension and cardiovascular disease: Is inflammation the answer?,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 12, 2019, doi: 10.3390/ijms20122892.

- [79] I. C. L. Kremer Hovinga, M. Koopmans, E. de Heer, J. A. Bruijn, and I. M. Bajema, “Chimerism in systemic lupus erythematosus - Three hypotheses,” *Rheumatology*, vol. 46, no. 2, pp. 200–208, 2007, doi: 10.1093/rheumatology/ke1379.
- [80] M. H. J. Vogt *et al.*, “UTY gene codes for an HLA-B60-restricted human male-specific minor histocompatibility antigen involved in stem cell graft rejection: Characterization of the critical polymorphic amino acid residues for T-cell recognition,” *Blood*, vol. 96, no. 9, pp. 3126–3132, 2000, doi: 10.1182/blood.v96.9.3126.
- [81] X. Hu *et al.*, “The H-Y Antigen in Embryonic Stem Cells Causes Rejection in Syngeneic Female Recipients,” *Stem Cells Dev.*, vol. 29, no. 18, pp. 1179–1189, 2020, doi: 10.1089/scd.2019.0299.
- [82] A. M. Kolte, R. Steffensen, O. B. Christiansen, and H. S. Nielsen, “Maternal HY-restricting HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy,” *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 76, no. 5, pp. 400–405, 2016, doi: 10.1111/aji.12561.
- [83] I. C. L. K. Hovinga *et al.*, “Chimerism occurs twice as often in lupus nephritis as in normal kidneys,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 9, pp. 2944–2950, 2006.
- [84] F. Muhammad Yusoff, K. K. Wong, and N. Mohd Redzwan, “Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus,” *Autoimmunity*, vol. 53, no. 1, pp. 8–20, 2020, doi: 10.1080/08916934.2019.1693545.

- [85] M. Goldman, P. Druet, and E. Gleichmann, “TH2 cells in systemic autoimmunity: insights from allogeneic diseases and chemically-induced autoimmunity,” *Immunol. Today*, vol. 12, no. 7, pp. 223–227, 1991.
- [86] M. Petri *et al.*, “Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus,” *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 8, pp. 2677–2686, 2012.
- [87] V. Manifestations, “Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI),” *Dict. Rheumatol.*, pp. 209–209, 2009, doi: 10.1007/978-3-211-79280-3_1086.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 406

سنة : 2021

الخييرية الدقيقة للجنين والذئبة الحمامية الجهازية: (بصدد حالة واحدة ومراجعة الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرفه

السيدة سكينه العلوي

المزادة في 02 نونبر 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الخييرية الدقيقة للجنين؛ الذئبة الحمامية الجهازية؛ المناعة الذاتية؛

الحمل؛ كروموسوم Y

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد يوسف السكاش
مشرف	أستاذ في الطب الباطني السيد جمال فتيحي
عضوة	أستاذ في الطب الباطني السيدة وفاء عموري
عضوة	أستاذة في الطب الباطني السيدة نوال العمري
عضو	أستاذة في الطب الباطني السيد محمد جيرا أستاذ في الطب الباطني