

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة امحمد بوقرة- بومرداس-
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA - BOUMERDES -



Faculté des sciences
Département : Biologie

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme De MASTER II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologies Moléculaires

Thème :

Etude des paramètres métaboliques et inflammatoires chez
les patients atteints du lupus érythémateux systémique

Présenté par :

H'MEIND MAHAM Louwah & MED ABDELLAHI Med Abderrahmane

Soutenu le 16/07/2023.. devant le jury composé de :

Mme. YSMAIL DAHLOUK	MCB -UMBB	Présidente
Mme GHOZALI. N	MAB -UMBB	Examinatrice
Mr. MESSAOUDENE. D	MCB -UMBB	Promoteur

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Leur soutien, leurs conseils et leur expertise ont été inestimables, et sans eux, ce travail n'aurait pas été possible.

*Tout d'abord, nous tenons à remercier notre promoteur, le **Dr Massoudane Djemal**, pour ses précieux conseils tout au long de ce projet. Sa présence parmi nous a été une grande source d'inspiration.*

*Nous ne pouvons pas vous remercier assez, **Mme Ghozali**, pour le grand honneur que vous nous avez accordé lorsque vous avez accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions **Mme Ysmail Dahlouk** avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de présider le jury de thèse.*

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je tiens à dédier cet humble travail à :

À mes parents mon père et ma mère, qui m'ont inculqué un esprit de combativité et de persévérance et qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Sans eux, certainement je ne serais pas à ce niveau.

À mon binôme Chewghi pour son entente et sa sympathie

A mes très chère sœur Hassina et Aicha et toutou

À mes frères Amar et cherif ahmed pour leur appui et leur encouragement,

À mes amies Aboubkrin, Bebe, Ahmed, Elbou, Sidi moktar , pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

Enfin je tiens à dire combien le soutien quotidien de ma famille a été important tout au long de ces quelques années, je leur dois beaucoup.

À Mme Ghozali quêté plus qu'une super viseur pour moi, qui nous a toujours considérées Comme ses frères, merci pour tous ce que vous avez donné

Louwah

Dédicace

A ma mère « Mariem saedna », A la fleur de ma vie, la femme qui a consacré son existence à bâtir la mienne, celle qui a toujours cru en moi et m'as toujours encouragé à réaliser mes rêves et à aller de l'avant.

A ma Grand-mère «meyna sidi mouhamed » tu es un pilier de sagesse et de douceur, ton amour incommensurable et tes précieux conseils resteront à jamais gravés dans mon cœur. Tu es mon modèle de résilience et de grâce.

A mes très chère sœur Sena et Aicha

A mes très chers frère dr.sidi Mohamed et dr.mehmoud .

A Tous mes petits frère (moukhtar et tourad et meymen et oumoukheyrat et keham)

A (sidi Mohamed) petit trésor tout juste arrivé dans ce monde,

*À Mme Ghozali quêté plus qu'une super viseur pour moi, qui nous a toujours considérées
Comme ses frères, merci pour tous ce que vous avez donné.*

Med Abderrahmane

Liste des abréviations

AC: *Anticorps*

ACR: *American College of Rheumatology*

ADAR1 : *Adénosine déaminase (ADAR1)*

AGAT : *arginine glycine amidinotransférase*

AINS : *anti-inflammatoires non stéroïdiens*

BH4 : *Tétrahydrobioptérine*

C1q : *Complément component 1q (Composant 1q du complément)*

C2 : *Complément component 2 (Composant 2 du complément)*

C4 : *Complément component 4 (Composant 4 du complément)*

CAT : *Transporteur d'acides aminés cationiques*

CK : *créatine kinase*

cLES : *lupus érythémateux systémique chez l'enfant*

CRTR : *transporteur de la créatine*

DFG : *débit de filtration glomérulaire DFG*

DNase1 : *Deoxyribonuclease 1*

EBV : *Epstein-Barr virus*

FAD : *Dinucléotide Flavine Adénine*

FMN : *Mononucléotide Flavine Adénine*

GAMT : *guanidinoacétate méthyltransférase*

Griess : *Méthode de Griess, une méthode de détection des nitrites résiduels*

IL : *Interleukin (Interleukine)*

LED : *Lupus érythémateux disséminé (Systemic Lupus Erythematosus)*

LES : *Lupus érythémateux systémique*

NA : *Not available*

NADPH : *Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate*

NO : *Oxyde nitrique*

NOSn : *oxyde nitrique synthase neuronale*

NOS_e : oxyde nitrique synthase endothéliale

NOS_i : oxyde nitrique synthase inductible

NOS : Oxyde nitrique synthase

ONOO⁻ : Peroxynitrite (Peroxynitrite)

PNN : polynucléaires neutrophiles

RAA : rhumatisme articulaire aigu

RA : rhumatisme articulaire aigu

RNS : Espèces réactives de l'azote (Reactive Nitrogen Species)

SAMDH1: Sterile Alpha Motif and Histidine-Aspartic acid domain containing protein 1

SPENCD : Spondylenchondrodysplasie

Th1 : Lymphocyte T auxiliaire de type 1 (T-helper 1)

Th2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 2 (T-helper 2)

TNF: Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

TREX1: Three prime repair exonuclease 1

VHC : le virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1. Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus	9
Figure 2. La réaction catalysée par l'oxyde nitrique synthétise	13
Figure 3. Fonctionnement général des NOS	15
Figure 4. Formation de la créatinine.....	17
Figure 5. Structures de résonance de l'urée.....	18
Figure 6. Schéma des quatre réactions du cycle de l'urée. La première réaction se produit dans la matrice des mitochondries et les réactions suivantes se produisent dans le cytosol	19
Figure 7. Courbe étalon des nitrites résiduels NO ₂ ⁻	22
Figure 8. Répartition des patients selon le sexe	25
Figure 9. Taux d'activité et rémissions chez les patients lupique.....	26
Figure 10. Taux de NO chez les patients et témoins.	26
Figure 11. Taux d'urée chez les témoins et les patients atteints du lupus systémiques	27
Figure 12. Taux de créatine chez les témoins et les patients atteints du lupus systémiques	28
Figure 13. Taux de No chez les hommes et les femmes lupiques.....	28
Figure 14. Taux de l'urée chez les hommes et les femmes lupiques	29
Figure 15. taux de créa chez les hommes et les femmes lupiques	29
Figure 16. taux de NO chez les active et les rémissions.....	30
Figure 17. taux d'Urée chez les active et les rémissions	31
Figure 18. taux de créatinine chez les active et les rémissions	31
Figure 19. Analyse corrélation entre le NO, l'urée et la créatinine.	32

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence et prévalence de LES dans différent payés.	4
Tableau 2 : critère de classification de l'American College of Rheumatology.	12

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités.....	2
I.1 Le lupus érythémateux systémique.....	3
I.1.1 Définition.....	3
I.1.2 Épidémiologie.....	3
I.1.2.1 Facteurs affectant l'évolution du lupus érythémateux systémique.....	5
I.1.3 Étiologie.....	5
I.1.3.1 Les fondements génétiques du lupus érythémateux systémique.....	6
I.1.3.2 Facteurs environnementaux.....	7
I.1.4 Physiopathologie.....	8
I.1.4.1 Complexes immuns non spécifiques circulants.....	8
I.1.5 Les différentes manifestations cliniques.....	10
I.1.5.1 Manifestation cutanée.....	10
I.1.5.2 Manifestations Rhumatologiques.....	10
I.1.5.3 Manifestations rénales.....	10
I.1.5.4 Manifestations pulmonaires.....	11
I.1.5.5 Manifestations vasculaires.....	11
I.1.5.6 Manifestations neurologique.....	11
I.1.6 Diagnostic de la maladie.....	11
I.1.6.1 Diagnostics différentiels.....	12
I.1.7 Traitement.....	12
I.2 Monoxyde d'azote NO.....	13
I.2.1 Définition et rôle essentiel de l'oxyde nitrique NO.....	13
I.2.2 Les différentes isoformes de NOS et leur rôle dans la synthèse du monoxyde d'azote.....	14
I.2.3 Biosynthèse du Monoxyde d'azote.....	14
I.2.4 Rôle physiologique.....	15
I.2.5 Implication de l'oxyde nitrique dans la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé : rôle dans la régulation inflammatoire et les lésions tissulaires".....	15
I.3 Créatinine.....	16
I.3.1 Définition.....	16
I.3.2 Synthèse.....	17
I.4 Urée.....	17

I.4.1 Définition	17
I.4.2 Principales caractéristiques de l'urée	18
I.4.3 Cycle de l'urée.....	18
Chapitre II : Matériel et Méthode.....	20
II.1 Population étudiée	21
II.1.1 Critères d'inclusions.....	21
II.1.2 Critères d'exclusions.....	21
II.1.3 Prélèvement.....	21
II.2 Dosage de monoxyde d'azote	21
II.2.1 Principe	21
II.2.2 Méthode	21
II.3 Dosage de L'urée	22
II.3.1 Principe	22
II.3.2 Méthode	22
II.4 Dosage de créatinine	23
II.4.1 Principe	23
II.4.2 Méthode	23
II.5 Analyse statistique	23
Chapitre III : Résultats et Discussion	24
III.1 Résultats	25
III.1.1 Population d'étude	25
III.1.1.1 Répartition selon le sexe	25
III.1.1.2 Selon l'âge	25
III.1.1.3 Selon l'activité	25
III.1.2 Comparaison des paramètres métaboliques et inflammatoire chez les patients et les témoins.....	26
III.1.2.1 Evaluation du taux de NO produit in vivo chez les patients et les témoins....	26
III.1.2.2 Evaluation du taux d'urée produit in vivo chez les patients et les témoins	27
III.1.2.3 Evaluation du taux de créatinine produit in vivo chez les patients et les témoins	27
III.1.3 Comparaison des paramètres métaboliques et inflammatoire chez les femmes et les hommes atteints du lupus érythémateux systémique.....	28
III.1.3.1 Évaluation du taux de NO chez les femmes et les hommes lupiques	28
III.1.3.2 Evaluation du taux d'Urée chez les femmes et les hommes lupiques	29
III.1.3.3 Evaluation du taux de créatinine chez les femmes et les hommes lupiques ...	29
III.1.4 Comparaison selon l'activité chez les patients lupiques	30
III.1.4.1 Evaluation du taux de NO chez les active et rémission.....	30
III.1.4.2 Evaluation du taux d'Urée chez les active et rémission	30

III.1.4.3 Evaluation du taux de créatinine chez les active et rémission	31
III.1.5 Étude de corrélation	32
III.1.5.1 Étude de corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les patients	32
III.2 Discussion générale	33
Conclusion	37
Référence bibliographie	39
Annexes	
Résumé	

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une dysfonction du système immunitaire qui entraîne une inflammation généralisée et des dommages aux organes (Jimenez et al., 2003; Lim et Drenkard, 2015). Il s'agit d'une maladie complexe et multifactorielle qui affecte principalement les femmes en âge de procréer (**Piga et al., 2016**).

L'étude des paramètres métaboliques et inflammatoires chez les patients atteints du LES revêt une grande importance, car elle permet de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie et d'identifier de nouvelles pistes pour la prise en charge clinique (**Apostolidis et al., 2011; Wu et al., 2015**). Parmi les paramètres d'intérêt, le dosage de l'oxyde nitrique (NO), de l'urée et de la créatinine a été largement utilisé pour évaluer les altérations métaboliques et rénales chez les patients atteints de cette maladie (**Bao et al., 2008; Tektonidou et al., 2016**).

L'oxyde nitrique (NO) est un médiateur clé de l'inflammation, impliqué dans la régulation de divers processus physiologiques (Shrivastava et al., 2015). Des études ont montré une augmentation des niveaux de NO chez les patients atteints du LES, suggérant un rôle potentiel dans la pathogenèse de la maladie (Bao et al., 2008). De même, des anomalies des niveaux d'urée et de créatinine ont été observées chez les patients atteints du LES, témoignant de perturbations du métabolisme et de la fonction rénale (**Tektonidou et al., 2016**).

Cette étude vise donc à évaluer les niveaux de NO, d'urée et de créatinine chez les patients atteints du LES, et à les comparer à un groupe témoin en bonne santé. En analysant ces paramètres, nous cherchons à mieux comprendre leur rôle dans la pathogenèse et l'évolution du LES, ainsi que leur association éventuelle avec les manifestations cliniques de la maladie. Les résultats de cette étude pourraient contribuer à l'identification de nouveaux biomarqueurs et à l'amélioration des stratégies de prise en charge du LES.

L'évaluation des paramètres métaboliques et inflammatoires chez les patients atteints du LES est essentielle pour mieux comprendre la maladie et développer de nouvelles approches thérapeutiques (**Bertsias et al., 2008**).

Chapitre I : Généralités

I.1 Le lupus érythémateux systémique

I.1.1 Définition

Le lupus érythémateux disséminé, également connu sous le nom de lupus, est une maladie auto-immune chronique qui affecte le tissu conjonctif à travers le corps. Le terme "lupus" vient du latin pour "loup" et a été utilisé pour décrire les lésions ulcéreuses qui apparaissent sur le visage et ressemblent à une morsure de loup. Le terme "érythémateux" vient du grec pour "rouge" et fait référence à la couleur rouge de l'éruption cutanée qui peut être observée chez les personnes atteintes de la maladie (**Scofield et Oates., 2009**).

Le lupus systémique est une maladie chronique auto-immune et inflammatoire dont les causes exactes sont inconnues. Les manifestations cliniques peuvent varier considérablement. Les tissus et les organes les plus fréquemment touchés comprennent la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines.

Bien que la maladie affecte souvent les femmes jeunes, elle peut également toucher les enfants et les personnes âgées. Le ratio femmes/hommes est d'environ 9 pour 1 (**Alexis et al., 2014**).

I.1.2 Épidémiologie

L'estimation de l'incidence ou de la prévalence d'une maladie revient à déterminer le nombre de patients atteints (prévalence) ou nouvellement atteints par la maladie (incidence) durant une période donnée au sein d'une population (**lisset.,2021**).

En moyenne, le lupus érythémateux systémique affecte neuf fois plus de femmes que d'hommes. Les premiers signes de la maladie apparaissent généralement entre la deuxième et la troisième décennie de la vie, avec un diagnostic qui peut être retardé de 5 à 10 ans (**Michelle ., 2002**).

Les facteurs environnementaux ont un impact sur l'apparition du lupus érythémateux systémique. Une étude de population menée en Chine sur les habitants des zones rurales a révélé que plusieurs facteurs environnementaux, notamment les conditions de naissance, la consommation de sucreries, d'huile de cuisson, de fruits, l'exposition au soleil, la qualité du sommeil, l'activité physique, l'eau potable et le lieu de résidence, ont un impact sur les taux de lupus érythémateux systémique. La vaccination contre l'hépatite B, l'âge des premières règles et l'âge à la naissance du premier enfant ont également été identifiés comme des facteurs ayant un impact sur l'incidence du lupus érythémateux systémique (**Yan et al 2014**).

Il a été constaté que le lupus érythémateux disséminé est présent dans le monde entier, cependant il semble être rare en Afrique, mais étonnamment commun parmi les descendants d'Afrique (Afro-Caribéens, Afro-Américains et Afro-Latino-américains) dans le monde entier. Une explication possible est la théorie de la "gradation de la diffusion", qui suggère que les descendants africains présentent des antécédents génétiques et des expositions environnementales différentes de celles présentes dans leur pays d'origine, ce qui les prédispose à des taux plus élevés de lupus érythémateux disséminé. En revanche, les patients africains qui vivent dans leur pays d'origine peuvent être confrontés à des causes concurrentes de décès, ce qui peut réduire l'incidence du lupus érythémateux disséminé. De plus, la propagation de la maladie est affectée par la diminution du taux de survie des patients non traités adéquatement (Bae *et al.*, 1998).

Tableau 1 : Incidence et prévalence de LES dans différent payés (Kaul *et al.*, 2016).

PAYS OU POPULA TION	Incidence (per 100,000)			Prévalence (per 100,000)				
	Totale	Femme	Homme	Totale	Femme	Homme	Population noir	Populatio n blanche
Etats Unis (Géorgie)	5,6	9,2	1,8	73	128	15	119	33
Etats Unis (Michigan)	5,5	9,3	1,5	73	129	13	112	48
Barbade	NA	12,2*	0,8*	NA	153*	10*	NA	NA
Danemar k	1	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA
Royaume -Uni	4,6	7,8	1,3	88	152	22	525*	124
Service de sante Indien américain	7,4	10,4	NA	178	271	54	NA	NA
Taiwan	4,9≠	NA	NA	98≠	NA	NA	NA	NA
Corée	NA 2,5≠	NA NA	NA NA	19- 22≠ 27≠	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA
Australie	NA	NA NA	NA 45	NA NA	NA NA	NA NA	74§ 93	19 NA

NA =Not available (non-disponible).

La majorité de cette étude a été réalisé sur une population noire d'origine africaine
-caribéenne.

- Origine chinoise.

- Indigène d'Australie.

I.1.2.1 Facteurs affectant l'évolution du lupus érythémateux systémique

a. L'effet de l'âge :

L'âge est un facteur clé qui influence les manifestations cliniques et le diagnostic des patients atteints de lupus érythémateux systémique. Bien que cette maladie puisse survenir à tout âge, elle atteint généralement son pic pendant les années de reproduction. Chez la plupart des adultes et des enfants, l'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 24 et 32 ans et entre 12 et 17 ans. (**Julie et al.,2013**).

Il n'existe pas de consensus sur l'âge approprié pour diagnostiquer le lupus érythémateux systémique chez les "enfants" ou le "lupus infantile", la plupart des études utilisent 16 ou 18 ans. Le lupus érythémateux systémique chez l'enfant (cSLE) représente 10 à 20 % de tous les cas de lupus érythémateux systémique (**Deborah et al.,2013**).

b. l'impact de la race/ethnie :

Le terme « race » est souvent utilisé de manière interchangeable avec l'ethnie, mais il fait principalement référence aux caractéristiques biologiques de groupes de personnes. Étant donné qu'il existe des différences dans les caractéristiques cliniques et le diagnostic entre les différentes populations, la lignée génétique influence les risques de développer le lupus érythémateux systémique ; par exemple, l'origine amérindienne est associée à une augmentation du nombre d'allèles à risque pour le lupus érythémateux systémique (**Elena et al.,2010**).

I.1.3 Étiologie

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie complexe qui a plusieurs origines, incluant des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux tels que les infections, l'alimentation et le microbiote (**Clottu et al., 2021**). Les mécanismes précis qui causent la maladie ne sont pas encore entièrement compris, mais plusieurs hypothèses ont été proposées. Les problèmes liés à l'élimination des cellules mortes et la présence d'antigènes nucléaires sont des hypothèses qui ont été avancées. En effet, ces anomalies peuvent causer une activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes et une dysrégulation des interférons (IFN) . De plus, il y a une diminution des mécanismes d'autorégulation et une activation des lymphocytes T et B auto-réactifs qui conduisent à la production d'autoanticorps (comme les anti-ADN double brin) et de complexes immuns (**Clottu et al., 2021**).

Une autre hypothèse est que les réponses immunitaires innées anormales jouent un rôle crucial dans le développement du LED. Ces réponses immunitaires contribuent à la fois aux dommages tissulaires par la libération de cytokines inflammatoires et à l'activation anormale des

lymphocytes T et B auto-réactifs, qui conduisent à la production d'autoanticorps pathogènes et à des lésions tissulaires ultérieures (**Craft et al.,2012**).

En résumé, la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé est complexe et implique des mécanismes multiples et interconnectés. Les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux jouent un rôle important dans la maladie, et des anomalies dans l'élimination des cellules mortes, la présence d'antigènes nucléaires, l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes , la dysrégulation des interférons, la diminution des mécanismes d'autorégulation et l'activation des lymphocytes T et B auto-réactifs contribuent tous à la pathogenèse de la maladie (**Clottu et al.,2021 et Craft et al.,2012**).

I.1.3.1 Les fondements génétiques du lupus érythémateux systémique

La pathogenèse du lupus systémique est étroitement liée aux facteurs génétiques. Des études menées sur des familles ont montré que la concordance entre jumeaux hétérozygotes était d'environ 5 %, tandis qu'elle atteignait 25 à 50 % pour les jumeaux homozygotes (**Kathy et al., 2009**). Environ 10% des patients atteints de lupus systémique ont au moins un membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Les modèles murins ont confirmé l'importance du rôle génétique, car l'inactivation ou la surexpression d'un seul gène codant pour une molécule impliquée dans la clairance des corps apoptotiques, la cascade du complément, l'activation ou la survie lymphocytaire peut induire le développement d'un lupus (**Lui et Mohan .,2006**).

Certains cas de lupus systémique chez l'être humain sont liés à des mutations monogéniques, souvent présentes dès le plus jeune âge. Par exemple, des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4) ont été associés à cette maladie. Le déficit en C1q entraîne une accumulation d'auto-antigènes lupiques suite à une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns. Le déficit en C4, quant à lui, altère la déplétion des lymphocytes B auto-réactifs. Une équipe japonaise a également signalé deux patients lupiques porteurs de mutations hétérozygotes sur le gène de la DNase1 (**Yasutomo et al.,2001**).

Des mutations génétiques ont été identifiées dans deux maladies héréditaires pédiatriques présentant des symptômes lupiques. Ces mutations sont associées à une surproduction d'IFN alpha et sont regroupées avec le déficit en C1q sous le nom d'interféronopathie de type I par certains experts.

Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une maladie qui se caractérise par une encéphalopathie inflammatoire précoce, souvent accompagnée de calcifications dans les noyaux gris centraux.

En plus de cela, des manifestations auto-immunes telles que la cytopénie, le lupus ou le syndrome des anti-phospholipides peuvent également être présentes, ainsi que de la fièvre. La présence accrue d'IFN alpha dans le liquide céphalo-rachidien est fortement évocatrice de la présence de cette maladie. Les mutations qui en sont responsables sont soit homozygotes soit hétérozygotes composites et affectent les gènes qui codent pour des protéines impliquées dans le catabolisme intracytoplasmique des acides nucléiques, tels que l'exonucléase (TREX1), les ribonucléases (RNASEH2A, 2B et 2C), l'adénosine déaminase (ADAR1), ou une protéine qui se lie aux acides nucléiques et qui n'a pas d'activité de nucléase (SAMDH1).

Quant à la deuxième maladie, la spondylenchondrodysplasie (SPENCD), elle se caractérise par un retard de croissance dû à une dysplasie osseuse, ainsi que des atteintes neurologiques, des calcifications des noyaux gris centraux et des manifestations auto-immunes de type lupique. Le gène responsable de cette maladie code pour une phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP) (**Mathian, Arnaud, Amoura.,2014**).

La plupart des études génétiques ont suggéré une origine polygénique du lupus systémique, avec des loci et des gènes identifiés regroupés en cinq catégories distinctes : les cellules dendritiques et les systèmes des interférons, la fonction lymphocytaire T ou B et la transduction du signal, la transformation des complexes immuns et l'immunité innée, le cycle cellulaire, l'apoptose et le métabolisme cellulaire, ainsi que la régulation de la transcription. Cependant, jusqu'à présent, les anomalies polygéniques connues ne peuvent expliquer que 15 % des facteurs héréditaires impliqués dans le développement du lupus systémique (**Yasutomo et al.,2001**).

I.1.3.2 Facteurs environnementaux

Le lupus systémique (LS) est favorisé par plusieurs facteurs environnementaux tels que les rayons ultra-violet, certains microbes, certains médicaments, les estrogènes et la silice. Cependant, ces facteurs ne déclenchent la "réaction lupique" que si le système immunitaire est génétiquement prédisposé. Les mécanismes précis par lesquels ces facteurs induisent ou accélèrent la réponse auto-immune sont partiellement connus. Les rayons ultra-violet peuvent favoriser la production excessive de corps apoptotiques et l'antigène nucléaire 1 de l'EBV peut initier l'auto-immunité par une réaction croisée entre l'antigène du virus et l'antigène du soi, car l'EBV partage une séquence épitopique commune avec les auto-antigènes SSA et Sm (**Mathian et al.,2014**).

I.1.4 Physiopathologie

Le lupus est en effet une maladie auto-immune complexe et mal comprise, qui suscite de nombreuses recherches pour mieux comprendre ses mécanismes et développer de nouveaux traitements. En tant que maladie auto-immune, son origine réside dans un dysfonctionnement du système immunitaire.

Dans le lupus, le système immunitaire est en état d'hyperactivité au niveau humoral, où les lymphocytes B jouent un rôle essentiel dans la production d'anticorps, ainsi qu'au niveau de la médiation cellulaire, où les lymphocytes T sont impliqués. Cette hyperactivité conduit à une inflammation chronique, déclenchant la production d'anticorps dirigés contre les propres constituants du corps, d'où le terme d'auto-anticorps.

Ces auto-anticorps ciblent différents tissus et organes du corps, tels que la peau, les vaisseaux sanguins, les articulations, les muscles et le cœur. En conséquence, le lupus peut provoquer une variété de lésions tissulaires, entraînant une grande diversité de symptômes et d'effets sur la santé des patients (Savi *et al.*, 2017).

I.1.4.1 Complexes immuns non spécifiques circulants

Pour le lupus systémique, la formation de complexes immuns non spécifiques circulants est le principal mécanisme à l'origine des lésions (Savi *et al.*, 2017). Ces complexes immuns peuvent se déposer dans différents organes, tels que le rein ou la peau, ce qui peut causer des dommages tissulaires. En plus de ces dépôts non spécifiques, il peut également se former des dépôts de complexes immuns intratissulaires in situ liés au développement d'auto-anticorps dans l'organe concerné (Savi *et al.*, 2017).

La formation initiale des auto-anticorps dans le lupus est apparemment liée à l'apparition d'auto-antigènes résultant de phénomènes naturels d'apoptose, principalement des composants cellulaires du noyau. Dans le cas du lupus, le patient peut présenter une apoptose excessive ou une clairance réduite ou défectueuse des cellules apoptotiques par les macrophages, ce qui entraîne une accumulation de cellules apoptotiques. Il est donc possible que cette accumulation conduise à une rupture de tolérance au "soi" du système immunitaire, entraînant une production importante de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α et l'interleukine 8, ainsi qu'une activation des lymphocytes T et B autoréactifs. En conséquence, le système immunitaire produit des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules apoptotiques, ce qui entraîne la formation de complexes immuns. Une fois présents dans les tissus, ces complexes immuns activent la voie classique du complément, ce qui induit la

libération de facteurs chimiotactiques, tels que les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN) ou granulocytes neutrophiles et les cellules dendritiques qui provoquent une inflammation tissulaire et des lésions (Savi *et al.*, 2017).

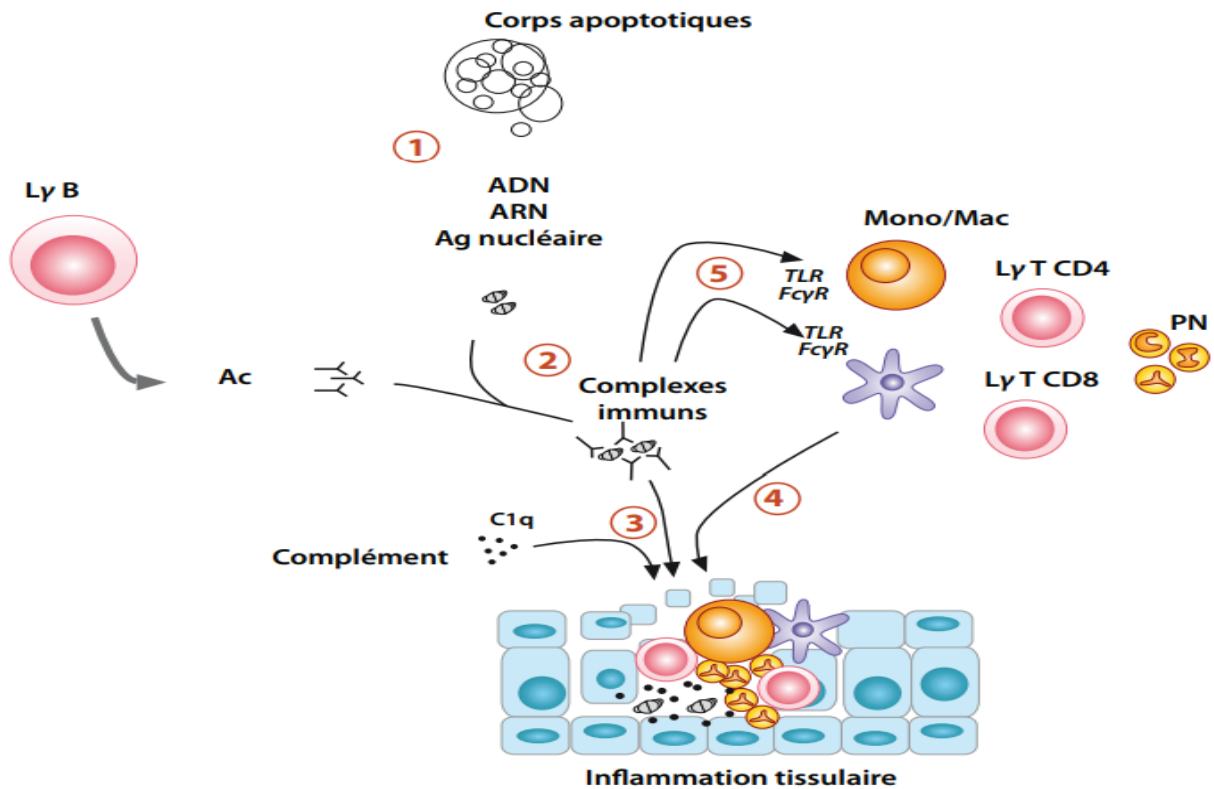


Figure 1. Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus

(d'après Mathiana *et al.*, 2014).

(1) une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto-Ag apoptotiques ; (2) les auto-Ac se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI); (3) les CI activent la voie classique du complément (C1q); (4) la cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ; (5) les CI activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-8).

I.1.5 Les différentes manifestations cliniques

I.1.5.1 Manifestation cutanée

Les personnes atteintes de lupus systémique présentent souvent des manifestations cutanées qui affectent environ 80% des patients. Ces signes peuvent apparaître dès le début de la maladie et se caractérisent souvent par des lésions rouges sur la peau, notamment sur le visage. Des lésions similaires apparaissent fréquemment sur les mains, les coudes et le décolleté. En outre, la peau des patients atteints de lupus peut être très sensible au soleil, provoquant des éruptions cutanées chroniques sur le visage, le cuir chevelu et les oreilles. Ces éruptions peuvent laisser des cicatrices blanchâtres et entraîner une perte de cheveux dans certains cas (**Cojocar** *et al.* 2011).

I.1.5.2 Manifestations Rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques du lupus peuvent aider au diagnostic car elles se produisent très tôt dans l'évolution de la maladie. Elles se présentent généralement sous la forme de douleurs articulaires diffuses qui nécessitent un déverrouillage matinal de courte durée, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde. Ces douleurs peuvent être intermittentes et peuvent être confondues avec un rhumatisme articulaire aigu (RAA). Elles ont souvent tendance à se déplacer d'une articulation à l'autre.

Chez environ 75% des patients atteints de lupus, une inflammation des articulations des doigts, des poignets, des genoux ou des chevilles (arthrite) se développe. Bien que la plupart des atteintes soient aiguës, certaines peuvent devenir chroniques (surtout la polyarthrite). Les inflammations sont généralement symétriques, c'est-à-dire qu'elles se produisent des deux côtés de l'articulation touchée. Cependant, elles ne conduisent généralement pas à la destruction articulaire (**Savi et al.**, 2017).

I.1.5.3 Manifestations rénales

L'atteinte la plus grave du lupus est souvent détectée après l'apparition de manifestations articulaires, cutanées, pulmonaires ou cardiaques. Cette atteinte est identifiée par des tests urinaires, qui montrent souvent une augmentation des protéines, la présence de sang et de globules blancs, sans signes d'infection. Dans certains cas, cette atteinte peut également être détectée par une hypertension artérielle (**Manson et Rahman**, 2006). Malheureusement, il

arrive que cette atteinte rénale soit si sévère qu'elle peut conduire à une insuffisance rénale complète.

I.1.5.4 Manifestations pulmonaires

Cette manifestation lupique se caractérise par une toux ou une dyspnée. Certains patients peuvent souffrir d'une inflammation de la plèvre, entraînant la formation d'un épanchement pleural qui peut causer une douleur thoracique exacerbée lors de la respiration (**Cojocaru et al.,2011**).

I.1.5.5 Manifestations vasculaires

La manifestation en question est le phénomène de Raynaud, qui se manifeste par une mauvaise circulation sanguine au niveau des extrémités des doigts et des orteils. Cela se traduit par un changement de couleur des pointes des doigts et des orteils. Dans certains cas graves, il peut y avoir une thrombose, qui se produit lorsque des caillots de sang se forment dans les veines en raison de la présence d'auto-anticorps antiphospholipides.

I.1.5.6 Manifestations neurologique

Cette manifestation est observée chez les patients atteints de lupus systémique de longue durée. Elle se caractérise par des maux de tête dus au stress et, dans des cas plus rares, les patients peuvent présenter des convulsions, une paralysie transitoire ou des mouvements anormaux. Elle peut également entraîner des stades de dépression et des problèmes de mémoire.

I.1.6 Diagnostic de la maladie

La complexité du diagnostic du lupus réside dans la non-spécificité de ses symptômes. Dans 50% des cas, la maladie est diagnostiquée à partir de manifestations rhumatologiques qui persistent tout au long de l'évolution de la maladie. Les articulations les plus fréquemment affectées sont celles des mains, des coudes, des genoux et des chevilles.

Les manifestations dermatologiques sont également courantes, présentes dans 80% des cas, avec notamment une éruption cutanée sur le visage, parfois accompagnée d'un œdème. De plus, les patients peuvent présenter une fièvre modérée mais prolongée, une fatigue persistante, une sécheresse oculaire due à une inflammation des tissus de l'œil ou une atteinte rénale.

Le diagnostic repose donc sur l'observation de plusieurs arguments cliniques et biologiques concordants. Il est confirmé lorsque le patient présente au moins quatre des onze critères de la classification de référence établie par l'American College of Rheumatology (ACR) (*Buxeraud.,2016*).

Tableau 2 : critère de classification de l'American College of Rheumatology (Kaul *et al.*,2016).

Critère clinique	Critère biologique
<p>1. Eruption malaire en ailes de papillon.</p> <p>2. Lupus discoïde (lésion cutanée apparait sur la face, cuire chevelu, les oreilles, poitrine, ou les bras après exposition au soleil).</p> <p>3. Photosensibilité</p> <p>4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées</p> <p>5. Polyarthrite non érosive</p> <p>6. Pleuresie ou pericardite (séríte)</p> <p>7. Atteinte neurologique (Convulsions ou psychose)</p>	<p>8. Atteinte rénale (Proteinurie > 0,5 g/24h ou cylindres urinaires)</p> <p>9. Atteinte hematologique : - Anémie hémolytique - Ou leucopenie < 4000/μL - Ou lymphopenie < 1500/μL - Ou thrombopenie < 100 000 /μL</p> <p>10. Désordre immunologique : présence Anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm ou sérologie syphilitique faussement positive ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine ou présence d'un anticoagulant circulant</p> <p>11. Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires</p>

I.1.6.1 Diagnostics différentiels

Dans le cadre des maladies auto-immunes, il est important d'écartier plusieurs diagnostics différents tels que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou encore le parvovirus B19 qui peuvent produire des symptômes similaires au lupus. Si les anticorps anti-protéine citrulinée ne sont pas détectés, cela permet d'exclure la polyarthrite rhumatoïde. En outre, afin d'exclure le syndrome de Goujerot-Sjögren, une biopsie des glandes salivaires accessoires doit être réalisée (*Savi et al., 2017*).

I.1.7 Traitement

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement qui permette de guérir définitivement le lupus érythémateux systémique (LES). Cependant, les traitements actuels sont

conçus pour réduire l'inflammation, protéger les fonctions vitales des patients pendant les poussées graves et prévenir les récives de la maladie (Moura *et al.*, 2014).

Comme les symptômes du lupus érythémateux systémique (LES) varient considérablement d'un patient à l'autre, il est nécessaire d'adapter la combinaison de médicaments à chaque cas individuel, en prenant en compte l'évolution de la maladie au fil du temps.

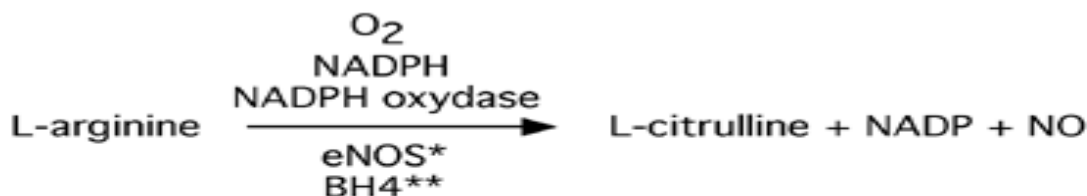
Le traitement de base pour le lupus consiste en l'utilisation de l'**hydroxychloroquine** (Plaquénil®), qui possède des propriétés anti-inflammatoires prévenant les rechutes et permettant un contrôle efficace de la maladie à long terme (Buxeraud.,2016).

Le traitement des poussées de lupus varie en fonction de la gravité de la maladie et des organes affectés. Il consiste généralement en l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, soit seuls, soit en combinaison. Si les immunosuppresseurs ne sont pas efficaces, le **rituximab** (Mabthéra®) peut être utilisé en dernier recours (Buxeraud.,2016).

I.2 Monoxyde d'azote NO

I.2.1 Définition et rôle essentiel de l'oxyde nitrique NO

L'oxyde nitrique est une molécule de signalisation largement présente (Luiking *et al.*, 2010), jouant un rôle essentiel dans de nombreux processus de communication cellulaire liés aux principales fonctions physiologiques du système vasculaire, du système nerveux et du système immunitaire (Crépel et Lemaire, 1995). Sa production est assurée par différents types de cellules et se produit par l'oxydation de la L-arginine, catalysée par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) (Wong et Marsden.,1996), selon la réaction suivante :



*endothelial Nitric oxide synthase
**tetrahydrobiopterin

Figure 2. La réaction catalysée par l'oxyde nitrique synthétise (Wong et Marsden., 1996)

I.2.2 Les différentes isoformes de NOS et leur rôle dans la synthèse du monoxyde d'azote

Les NOS (oxyde nitrique synthase) sont une famille d'apoenzymes qui existent sous trois isoformes distinctes : la NOS neuronale (nNOS), la NOS inductible (iNOS) et la NOS endothéliale (eNOS). Les deux membres constitutifs de la famille NOS sont la NOS neuronale (nNOS, NOS1) et la NOS endothéliale (eNOS, NOS3). Bien que l'expression de ces gènes soit constante, leur activation dépend d'une augmentation de la concentration intracellulaire en oxyde nitrique libre, mais ils peuvent être considérés comme des voies de synthèse à faible rendement (**Wong et Marsden., 1996**).

D'autre part, le monoxyde d'azote (NO) dérivé de l'iNOS (NOS2) semble agir en tant que médiateur pro-inflammatoire avec des effets immunomodulateurs. Cette voie à haut rendement, indépendante du calcium, peut être induite dans de nombreuses cellules et tissus par des cytokines et d'autres agents. Une fois induite, l'iNOS continue de produire du NO jusqu'à ce que l'enzyme soit dégradée, entraînant ainsi des quantités élevées de NO. Ces niveaux élevés de NO peuvent avoir des effets bénéfiques, tels que des effets microbicides, antiviraux, antiparasitaires et anti-tumoraux (**Pautz et al., 2010**).

I.2.3 Biosynthèse du Monoxyde d'azote

La production de NO et de citrulline par les NOS implique le NADPH se liant au domaine réductase de la NOS, où il subit une oxydation. Les deux électrons libérés suivent ensuite un trajet à travers le FAD et le FMN avant d'atteindre le domaine oxygénase, qui contient les sites de liaison du BH₄ et de l'hème. Ce flux d'électrons n'est possible que lorsque la calmoduline est associée à la protéine, ce qui rend l'activité des NOS constitutives dépendante de la concentration en ions calcium (en particulier pour l'isoforme inductible). De plus, ce flux est également modulé par la présence du substrat, la L-arginine, qui est transportée des cellules vers la circulation sanguine par le transporteur d'acides aminés cationiques (CAT) (Mori et Gotoh, 2000). Lorsque la L-arginine se lie au site actif de l'enzyme, elle est hydroxylée par l'hème du domaine oxygénase pour former la NOHA, grâce aux électrons provenant du NADPH et à l'oxygène moléculaire. La NOHA est ensuite oxydée pour produire du NO et de la citrulline. Cette double oxydation est inhibée par le NO lui-même, qui peut se lier à l'atome de fer hémique. (**Sennequier et Vadon-Le Goff, 1998**).

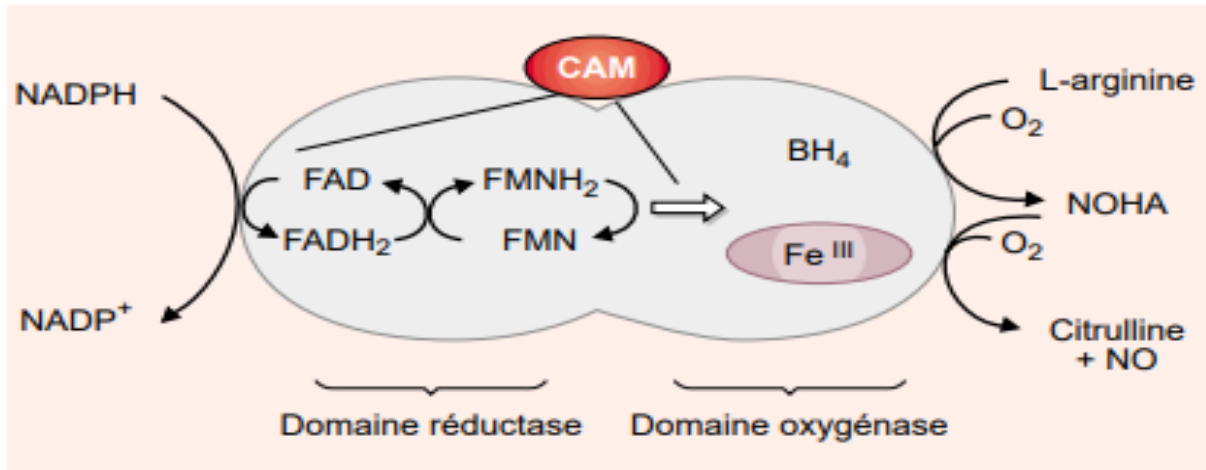


Figure 3. Fonctionnement général des NOS (Sennequier et Vadon-Le Goff., 1998)

I.2.4 Rôle physiologique

Le rôle physiologique de l'oxyde nitrique est essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques à travers le corps. Dans le système vasculaire, il joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle en dilatant les vaisseaux sanguins. De plus, il est crucial pour l'adhésion des leucocytes et l'agrégation plaquettaire, et il contrôle la consommation d'oxygène par les mitochondries en inhibant la cytochrome c oxydase (Luiking et al., 2010).

D'autre part, la production de NO par les macrophages (en réponse à une stimulation par des cytokines pro-inflammatoires) constitue un mécanisme de défense primaire contre les organismes pathogènes microbiens et les cellules tumorales. En effet, l'activation des macrophages par des cytokines ou du lipopolysaccharide induit l'expression de l'iNOS et la production de NO (Luiking et al., 2010).

De diverses manières, l'induction de l'oxyde nitrique (NO) au sein des réactions inflammatoires peut être comparée à un mécanisme de défense primitif. Malheureusement, la synthèse et l'action soutenues du NO sont souvent accompagnées de dommages aux cellules hôtes.

Enfin, lorsque le NO est produit en excès ou à des emplacements inappropriés, cela peut conduire au développement de différentes maladies (Sennequier et Vadon-Le Goff, 1998).

I.2.5 Implication de l'oxyde nitrique dans la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé : rôle dans la régulation inflammatoire et les lésions tissulaires"

La production d'autoanticorps et des lésions touchant plusieurs organes. Cependant, les mécanismes exacts responsables du LED demeurent encore mal compris. Jusqu'à présent, des

anomalies des lymphocytes T et B, une altération de l'élimination des débris apoptotiques, des anomalies des cytokines et une production d'autoanticorps ont été partiellement identifiées. Ces dernières années, les réactions médiées par les radicaux libres ont été suggérées comme étant des facteurs contribuant à plusieurs maladies auto-immunes, y compris le LED.

L'oxyde nitrique (NO) est l'une des molécules radicalaires libres les plus importantes et les plus étudiées. Il joue un rôle essentiel dans la régulation des processus physiologiques, la défense de l'organisme et la modulation de l'inflammation dans des conditions physiologiques normales. Cependant, en cas de surexpression, il peut également agir en tant que molécule cytotoxique ou médiateur pathogène entraînant des lésions tissulaires. Des études antérieures ont montré que le NO est un médiateur clé de l'apoptose et un régulateur crucial de l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2 dans les maladies auto-immunes. De plus, une surexpression de NO a été observée en corrélation avec le développement du LED. Cependant, le NO est une molécule instable et son rôle dans la pathogenèse du LED dépend principalement de son taux de production et de la génération d'oxygène singulet, conduisant à la formation de peroxy-nitrite (ONOO⁻). L'ONOO⁻ fait partie des espèces réactives de l'azote (RNS) qui provoquent des lésions tissulaires en oxydant directement, en nitrant les protéines et en modifiant les acides nucléiques. De plus, il peut traverser directement les membranes cellulaires et oxyder les chaînes latérales des protéines, ce qui peut être associé à des lésions cellulaires oxydatives (**Pan et al., 2020**).

I.3 Créatinine

I.3.1 Définition

La créatinine sérique, l'un des premiers biomarqueurs utilisés en médecine et plus spécifiquement en néphrologie (Delanaye P et al 2010), est mesurée de manière simple et peu coûteuse (méthode de Jaffé). Son utilité est bien établie, mais il est important de souligner ses nombreuses limitations (**Delanghe et al., 2011**)

Normalement, la créatinine est éliminée par les reins. En cas d'insuffisance rénale, son élimination devient insuffisante, entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang. Son dosage est la méthode la plus simple pour évaluer le degré d'insuffisance rénale. Cependant, la créatininémie, largement utilisée, ne fournit qu'une estimation très approximative de la fonction rénale et expose à de nombreuses erreurs. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser le débit de filtration glomérulaire (DFG) comme marqueur de la fonction rénale, en particulier aux premiers stades de l'insuffisance rénale, où la créatininémie est peu sensible (reste normale) (**Canaud et al., 2011**).

I.3.2 Synthèse

La créatinine est une petite protéine de 113 Da, produit du métabolisme musculaire, formée par déshydratation non enzymatique de la créatine d'origine hépatique. Ainsi chaque jour, 1 à 2% de la créatine musculaire est convertie en créatinine (**Sacchetto., 2014**).

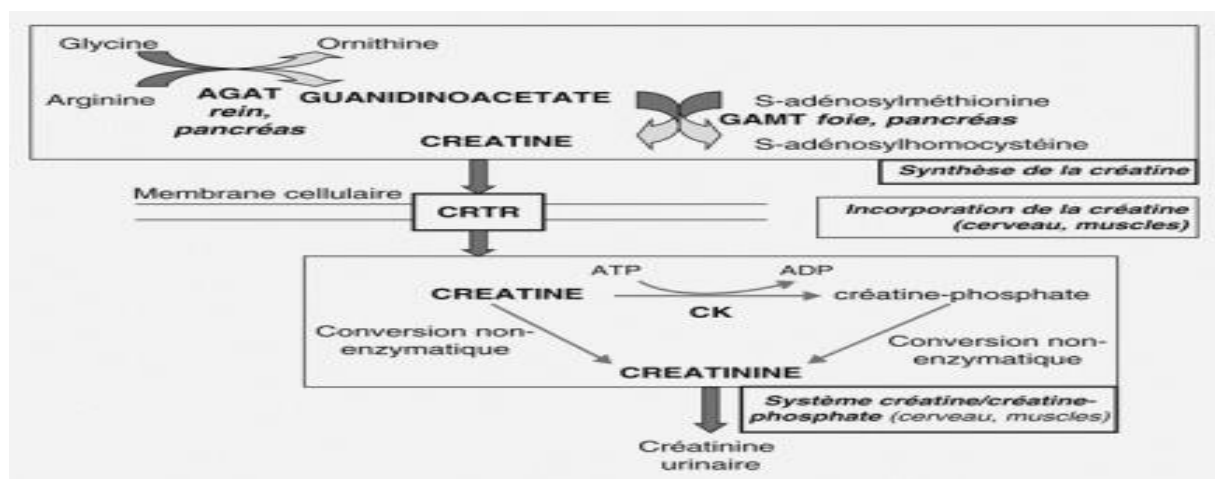


Figure 4. Formation de la créatinine (Van Noolen *et al.*, 2013)

Voie métabolique de la créatine. AGAT : arginine glycine amidinotransférase ; GAMT : guanidinoacétate méthyltransférase ; CRTR : transporteur de la créatine ; CK : créatine kinase. La production quotidienne de créatinine chez un individu dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, la masse musculaire, la situation métabolique (anabolisme, catabolisme) et l'apport alimentaire. De manière générale, la production endogène de créatinine est en moyenne de 25 mg/kg/j chez un adulte, avec des variations allant de 15 à 35 mg/kg/j. Il convient de noter cependant qu'une petite quantité de créatinine exogène provenant de l'alimentation (notamment de la viande) s'ajoute à celle produite par l'organisme et est éliminée dans les urines.

I.4 Urée

I.4.1 Définition

L'urée est un produit azoté résultant de la dégradation des protéines par le foie. Elle est ensuite filtrée par les reins et excrétée dans les urines. Environ 90 % de l'azote urinaire total chez l'adulte est représenté par l'urée. Sa production est principalement assurée par le foie, tandis que les reins en produisent une petite quantité. Le taux d'urée est influencé par plusieurs facteurs, notamment la fonction rénale, l'apport alimentaire en protéines, la dégradation des protéines dans l'organisme, l'âge et l'état d'hydratation de l'individu (**Maillot *et al.*, 2016**).

I.4.2 Principales caractéristiques de l'urée

L'urée ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$) est une petite molécule polaire (60 Da) largement utilisée dans divers domaines tels que l'agriculture, la pharmacie, la chimie et la médecine. Elle agit comme une base faible, formant des sels avec des acides et des complexes avec les métaux de transition (**Theophanides *et al.*, 1987**). La figure 5 présente les trois structures de résonance de l'urée. Les deux atomes d'azote et l'atome d'oxygène du groupe carbonyle de l'urée possèdent des doublets d'électrons non partagés. Par conséquent, l'urée peut former des liaisons hydrogène fortes avec d'autres molécules d'urée ou des molécules de solvant, ainsi que participer à des liaisons covalentes de coordination.

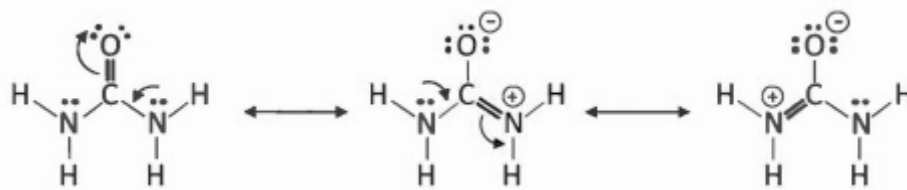


Figure 5. Structures de résonance de l'urée (d' après Theophanides., 1987).

I.4.3 Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée, représenté dans la Figure I-6 , se compose de quatre réactions. La première réaction se déroule dans la matrice des mitochondries, tandis que les réactions suivantes se produisent dans le cytosol (**Meijer *et al.*, 1990**). Le premier groupe aminé à entrer dans le cycle est fourni sous forme d'ammoniac libre, résultant de la désamination oxydative du glutamate par les mitochondries hépatiques. L'ammoniac libre est ensuite utilisé conjointement avec le CO_2 pour former le carbamoyl phosphate, une réaction essentiellement irréversible catalysée par la carbamoyl phosphate synthétase, nécessitant deux molécules d'ATP (adénosine triphosphate) (**Lehninger *et al.*, 1994**).

La deuxième réaction est catalysée par l'argininosuccinate synthétase. Le deuxième groupe aminé nécessaire à la synthèse de l'urée est fourni sous forme d'aspartate. Le groupe aminé de l'aspartate se combine avec l'atome de carbone du groupe carbamoyl de la citrulline en présence d'ATP pour former l'argininosuccinate. La troisième étape est catalysée par l'argininosuccinate lyase, qui scinde l'argininosuccinate en fumarate et en arginine. La dernière étape est catalysée par l'arginase, qui clive l'arginine pour produire l'urée et l'ornithine, achevant ainsi le cycle (**Lehninger *et al.*, 1994**).

L'urée est principalement produite à partir de l'arginine dans le cycle de l'urée dans le foie. De plus, elle peut être formée par la dégradation de l'acide urique ou de l'arginine (Campbell, 1997).

Dans les tissus en dehors du foie, l'urée est également produite en tant que sous-produit de la synthèse de l'ornithine à partir de l'arginine via l'arginase, qui constitue la première étape de la synthèse des polyamines (De Bandt *et al.*, 2006).

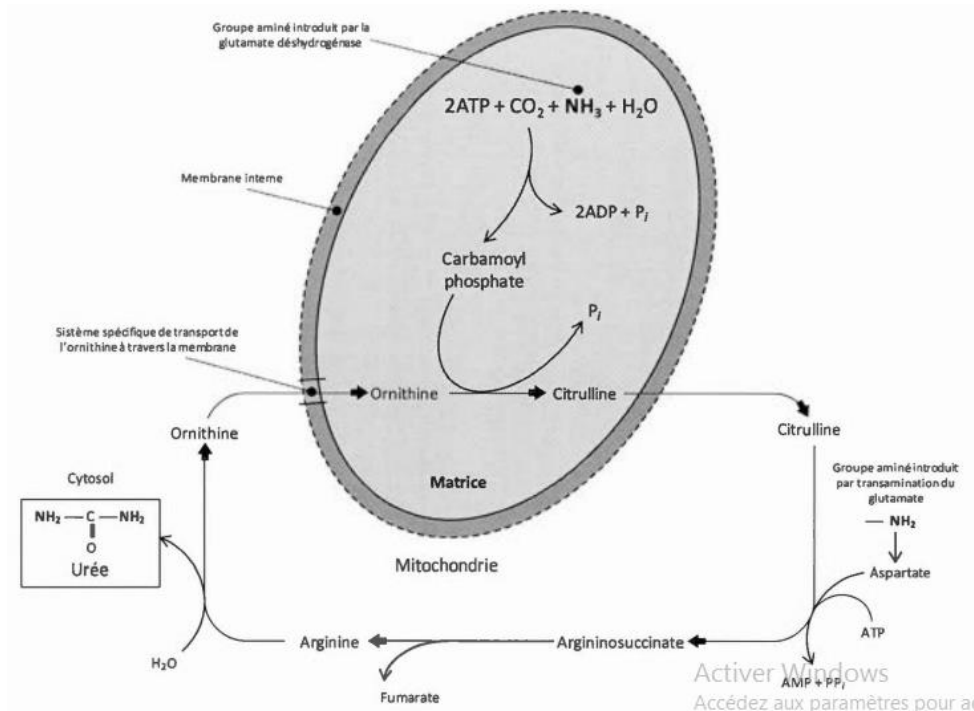


Figure 6. Schéma des quatre réactions du cycle de l'urée. La première réaction se produit dans la matrice des mitochondries et les réactions suivantes se produisent dans le cytosol (d'après *Lelming et al.*, 1994)

La biosynthèse principale de l'urée est associée à la régulation des déséquilibres acido-basiques chroniques chez les organismes uréotéliques. En effet, le cycle de l'urée est une voie métabolique qui nécessite une faible consommation d'ATP et constitue une source essentielle de protons utilisés pour réguler le pH dans l'organisme (Atkinson., 1992).

Chapitre II : Matériel et Méthode

II.1 Population étudiée

29 patients atteints du lupus érythémateux (3 hommes et 26 femmes) avec un moyenne d'Age de 37,1 et un écart type de 12,55 et un minimum d'Age de 23 et un maximum de 58 ont été étudiés dans le laboratoire de biologie du département de la faculté.

Les échantillons ont été prélevés à l'hôpital de (Centre Hospitalier Universitaire Lamine Debaghine) service médecine interne.

Tous les patients ont suivi les critères établis par l'université et l'hôpital pour garantir leur sécurité. Tous les patients ont donné leur consentement pour participer à l'étude.

II.1.1 Critères d'inclusions

Les patients présentent au moins 4 des (11) critères diagnostiques de l'ACR (voir tableaux 2) et ayant un dossier médical complet.

II.1.2 Critères d'exclusions

Patients ayant d'autres maladies auto-immunes associés / dossier médical incomplet / suivi irrégulier.

II.1.3 Prélèvement

Le prélèvement a été effectué sur tube EDTA et transporté au laboratoire dans une glacière afin de conserver l'échantillon. Le plasma a été récupéré après centrifugation à 2800 rpm pour 5min, et conservé -20 jusqu'à l'utilisation

II.2 Dosage de monoxyde d'azote

II.2.1 Principe

La détermination de La production de NO dans les liquides biologiques est indirecte qui se base sur la mesure de taux des nitrites résiduels issus de dégradation oxydative de NO par la méthode de Griess modifiée (**Touil-Boukoffa et al., 1998**). Cette méthode s'effectue par une réaction de diazotation qui consiste à coupler du nitrite avec la sulfanilamide du Griess B pour obtenir un sel diasonium. Ce dernier est ensuite couplé avec une amine « N-(1-naphtyl) éthylène diamine » (Griess A) pour former un produit azophique chromophore qui absorbe fortement à 543 nm. Le réactif de Griess donne une coloration rose plus ou moins intense en fonction de la concentration de nitrite.

II.2.2 Méthode

La méthode de GRIESS modifiée consiste à ajouter 50 µl de GRIESS A et 50 µl de GRIESS B à 100 µl de surnageant. La solution obtenue a été homogénéisée par le vortex puis incubée dans l'obscurité pour 15 minutes à température ambiante. La densité optique est lue à une longueur

d'onde de 543 nm. Les densités optiques obtenues seront proportionnelle à la concentration des nitrites résiduels. Cette concentration devra être calculée en utilisant une courbe d'étalonnage.

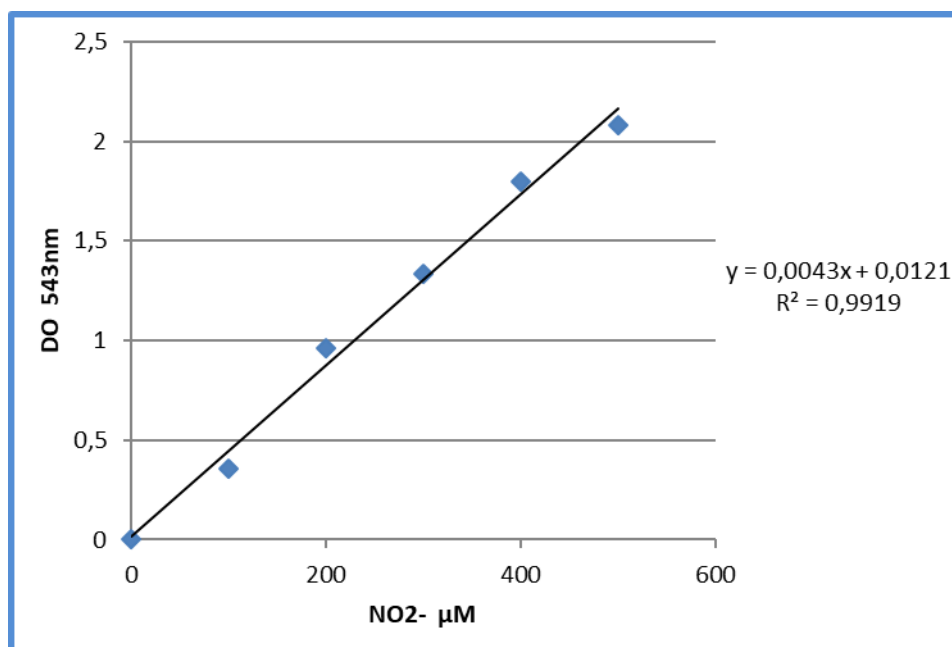


Figure 7. Courbe étalon des nitrites résiduels NO₂⁻.

II.3 Dosage de L'urée

II.3.1 Principe

Les niveaux d'urée dans les surnageants ont été quantifiés par la méthode colorimétrique (Berthelot modifié).

II.3.2 Méthode

Cette méthode consiste à mélanger 10μL de l'échantillon avec 01 mL de solution de travail (EDTA, salicylate de sodium, nitroprusside de sodium, uréase et phosphate pH=6,7). Cette solution de mélange a ensuite été incubée à 37 °C pendant 5 minutes dans l'obscurité. 1 ml de réactif 2 (hypochlorite de sodium, hydroxyde de sodium) a ensuite été ajouté. L'absorbance a été déterminée avec un spectrophotomètre à 590 nm après 5 minutes d'incubation à 37 °C. Les concentrations ont été calculées selon l'équation suivante :

$$\text{Urée} = \frac{\text{DO. Echantillon}}{\text{DO. Standard}} \times n$$

n= Valeur de standard = 0.5 g/l.

II.4 Dosage de créatinine

II.4.1 Principe

La créatinine réagit avec l'acide picrique dans une solution alcaline pour former un complexe de couleur rougeâtre. La réaction est connue sous le nom de réaction de Jaffe et le produit coloré en rouge sous le nom de complexe de Janovski.

II.4.2 Méthode

Le protocole de dosage de la créatinine par spectrophotométrie infrarouge proche (NIR) implique les étapes suivantes :

Préparation des réactifs : Les réactifs nécessaires pour la réaction de dosage de la créatinine doivent être préparés. Les réactifs comprennent une solution de picrate alcalin à 2,5% et une solution de carbonate de sodium à 2,5%.

Mesure de l'absorbance : Les échantillons biologiques sont mélangés avec les réactifs et la solution résultante est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre NIR à une longueur d'onde spécifique. La concentration de créatinine dans l'échantillon biologique est calculée en utilisant une courbe d'étalonnage construite à partir de solutions de créatinine de concentrations

II.5 Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel GraphPad (Prism 8.0.1) pour Windows. Des analyses statistiques ont été effectuées avec le test de Mann-whitney pour les paramètres non appariés. Des analyses de corrélation ont été effectuées avec le test de corrélation de Spearman. Le niveau de signification statistique a été déterminé à une valeur de P <0.05. Les résultats ont été exprimés en tant qu'écart-type moyen.

Chapitre III : Résultats et Discussion

III.1 Résultats

III.1.1 Population d'étude

III.1.1.1 Répartition selon le sexe

Notre série d'étude comprend 29 patients atteints du lupus érythémateux systémique dont 26 femmes (89.66%) et 3 hommes (10.34%) avec un sexe ratio femme/homme de 26/3 (8,3). Ce qui montre une dominance féminine (**Fig. 8**)

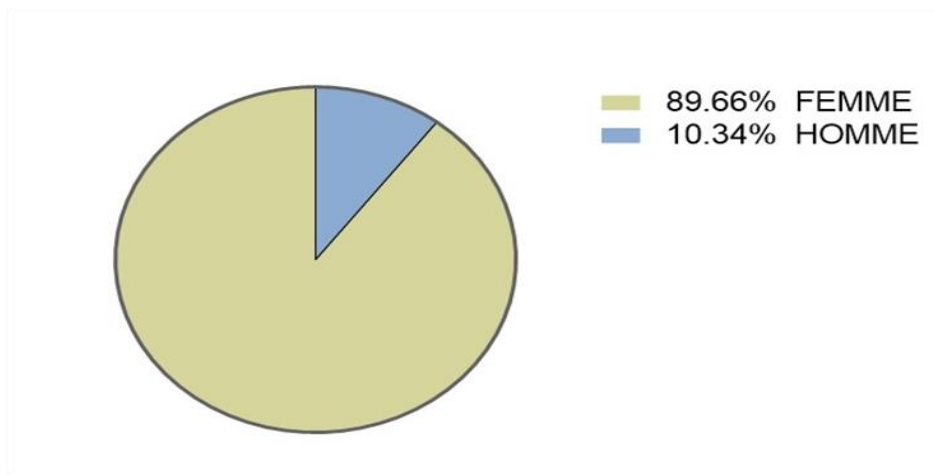


Figure 8. Répartition des patients selon le sexe

III.1.1.2 Selon l'âge

Dans une étude menée sur 29 patients atteints de lupus érythémateux, comprenant 3 hommes et 26 femmes, l'âge moyen était de 37,1 avec un écart type de 12,55. L'âge minimum enregistré était de 23 ans, tandis que l'âge maximum observé était de 58 ans.

III.1.1.3 Selon l'activité

Ces pourcentages indiquent que la rémission est observée chez 82,35% des patients atteints de lupus, tandis que 17,65% montrent une activité de la maladie.

Cela suggère que la majorité des patients atteints de lupus se trouvent actuellement en rémission il est important de noter que près d'un cinquième des patients (17,65%) présentent toujours une activité de la maladie, ce qui nécessite probablement une gestion continue et des ajustements thérapeutiques pour améliorer leur état de santé général.

16 en rémission

13 en activité

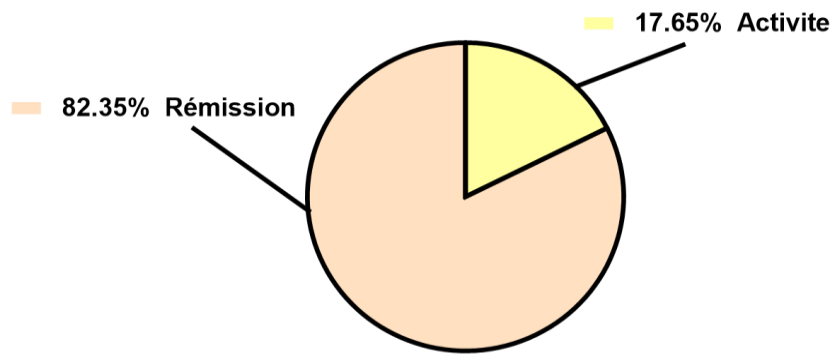


Figure 9. Taux d'activité et remissions chez les patients lupique

III.1.2 Comparaison des paramètres métaboliques et inflammatoire chez les patients et les témoins

III.1.2.1 Evaluation du taux de NO produit in vivo chez les patients et les témoins

Les taux globaux de monoxyde d'azote plasmatique chez les patients atteints du lupus étaient hautement significatifs par rapport aux témoins ($P < 0,0001$).

Les patients atteints de lupus systémique ont un niveau moyen de NO de $86,53 \mu\text{mol/L}$, tandis que les témoins ont un niveau moyen de $23,96 \mu\text{mol/L}$. La différence entre les deux groupes est extrêmement significative avec un p-value très faible ($p < 0,0001$). Cela suggère une augmentation significative du NO chez les patients atteints de lupus systémique par rapport aux témoins.

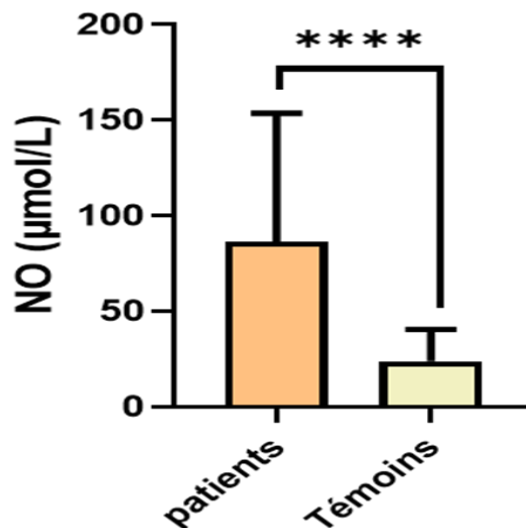


Figure 10. Taux de NO chez les patients et témoins.

III.1.2.2 Evaluation du taux d'urée produit in vivo chez les patients et les témoins

Les niveaux d'urée peuvent refléter la fonction rénale et d'autres facteurs tels que l'alimentation, l'hydratation et les conditions médicales sous-jacentes.

Les patients atteints de lupus systémique présentent un taux d'urée maximal de 0,6 g/L, tandis que les témoins ont un taux maximal de 0,3 g/L. La différence observée est statistiquement significative avec p-value très faible ($p < 0,0001$). Cela confirme qu'il existe une augmentation significative de l'urée chez les patients atteints de lupus systémique par rapport aux témoins.

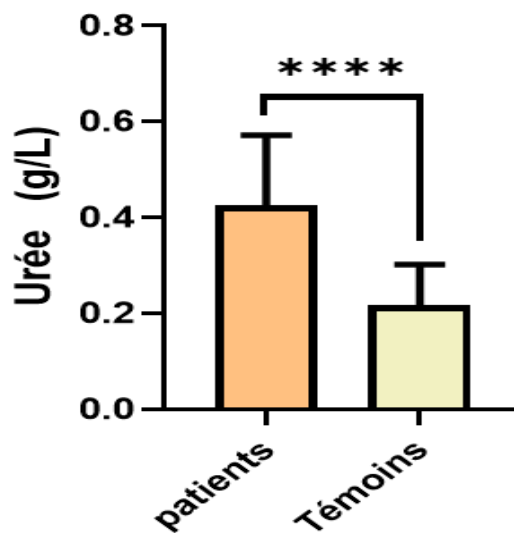


Figure 11. Taux d'urée chez les témoins et les patients atteints du lupus systémiques.

ns= non significatif $p > 0.05$, ***= différence significative $p < 0.0005$, ****= $p < 0.0001$. Les résultats sont présentés par moyenne et écart type

III.1.2.3 Evaluation du taux de créatinine produit in vivo chez les patients et les témoins

Les niveaux de créatinine sont également utilisés pour évaluer la fonction rénale.

Les patients atteints de lupus systémique ont une concentration de créatinine qui ne dépasse pas de 14 mg/L, tandis que les témoins présentent des concentrations qui dépassent 15 mg/L. La différence observée est statistiquement significative avec un p-value de 0,0020. Ces résultats indiquent qu'il existe une diminution significative de la créatinine chez les patients atteints de lupus systémique par rapport aux témoins.

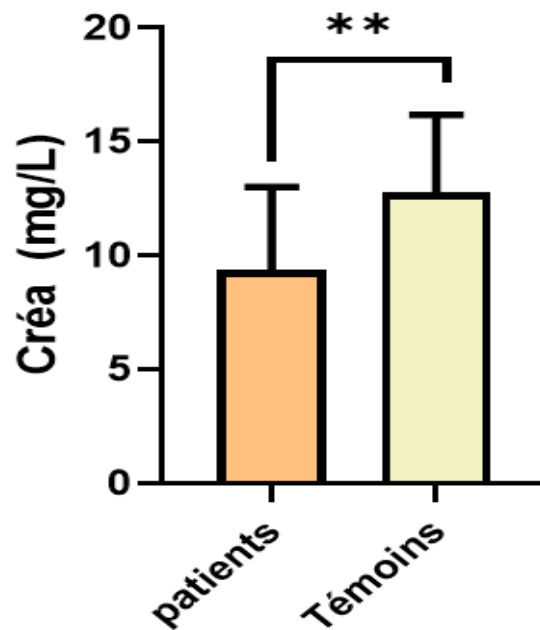


Figure 12. Taux de créatine chez les témoins et les patients atteints du lupus systémiques.

III.1.3 Comparaison des paramètres métaboliques et inflammatoire chez les femmes et les hommes atteints du lupus érythémateux systémique

III.1.3.1 Évaluation du taux de NO produit in vivo chez les femmes et les hommes lupiques

Nous observons une légère différence entre le taux du NO produit chez les hommes et les femmes atteints de lupus systémique, mais cette différence n'est statistiquement pas significative (p-value = 0,58).

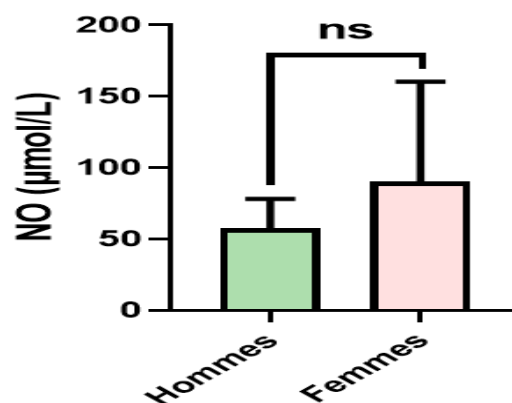


Figure 13. Taux de No chez les hommes et les femmes lupiques.

III.1.3.2 Evaluation du taux d'Urée produit in vivo chez les femmes et les hommes lupiques

Nous constatons également une légère différence entre les hommes et les femmes, mais cette différence n'est aussi pas significative statistiquement (p-value = 0,145).

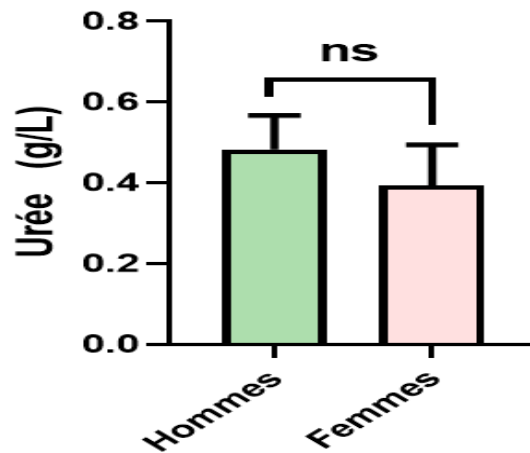


Figure 14. Taux de l'urée chez les hommes et les femmes lupiques

III.1.3.3 Evaluation du taux de créatinine chez les femmes et les hommes lupiques

Nous observons une légère différence entre les hommes et les femmes, mais encore une fois, cette différence n'est pas statistiquement significative (p-value = 0,2721).

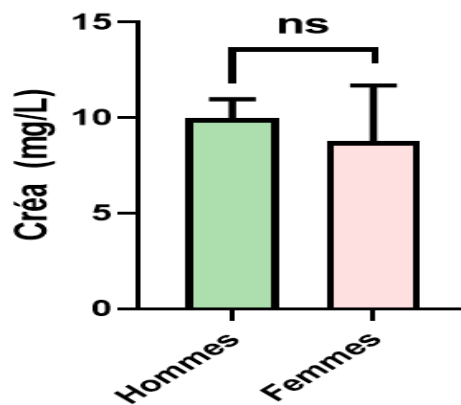


Figure 15. taux de créa chez les hommes et les femmes lupiques.

III.1.4 Comparaison selon l'activité chez les patients lupiques

III.1.4.1 Evaluation du taux de NO chez les active et rémission

Les taux globaux de monoxyde d'azote plasmatique chez les patients lupique active étaient hautement significatifs par rapport aux rémission ($P < 0,05$).

Les patient lupique active sont un niveau moyen de NO de 127,12 $\mu\text{mol/L}$, tandis que les remissions ont un niveau moyen de 48,83 $\mu\text{mol/L}$. La différence entre les deux groupes est extrêmement significative avec un p-value faible ($p < 0,05$). Cela suggère une augmentation significative du NO chez les actives par rapport aux remissions.

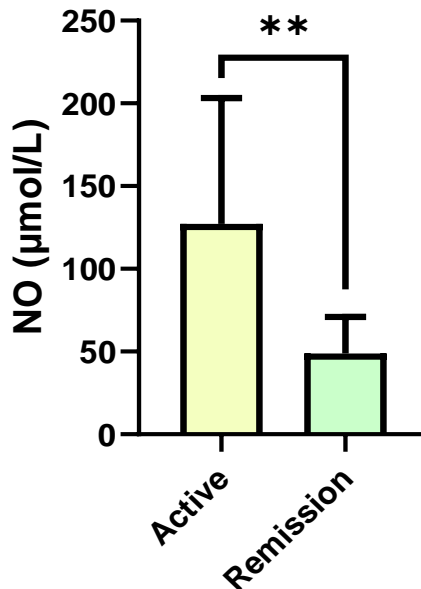


Figure 16. taux de NO chez les active et les rémissions

III.1.4.2 Evaluation du taux d'Urée chez les active et rémission

Nous observons une légère différence entre le taux d'Urée produit chez les active et les rémissions, mais cette différence n'est statistiquement pas significative ($p\text{-value} = 0,1055$).

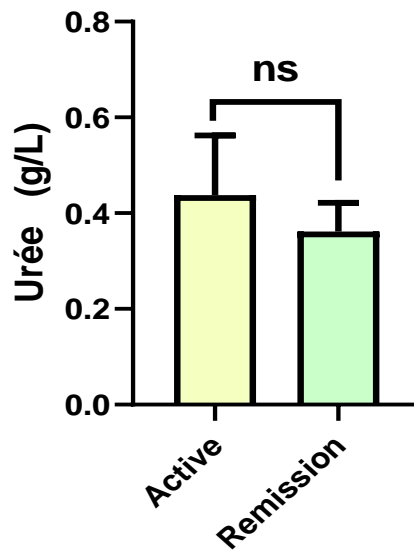


Figure 17. taux d'Urée chez les active et les rémissions

III.1.4.3 Evaluation du taux de créatinine chez les active et rémission

Nous observons une légère différence entre le taux du créa produit chez les active et les rémissions, mais cette différence n'est statistiquement pas significative (p-value = 0,2763).

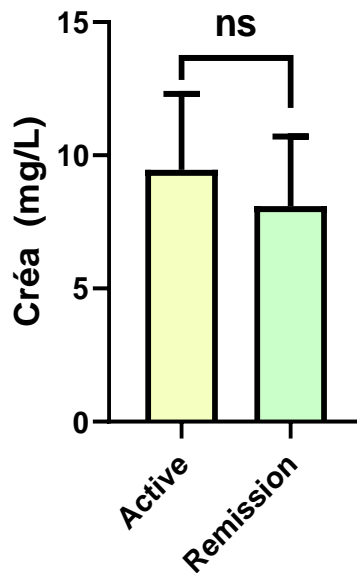


Figure 18. taux de créatinine chez les active et les rémissions

III.1.5 Étude de corrélation

III.1.5.1 Étude de corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les patients

L'analyse de corrélation du NO avec l'urée et la créatinine chez les patients du lupus érythémateux systémique n'a montré aucune significativité, Par ailleurs, on marque une corrélation positive significative entre l'urée et la créatinine. Cela peut indiquer une altération de la fonction rénale chez les patients lupique.

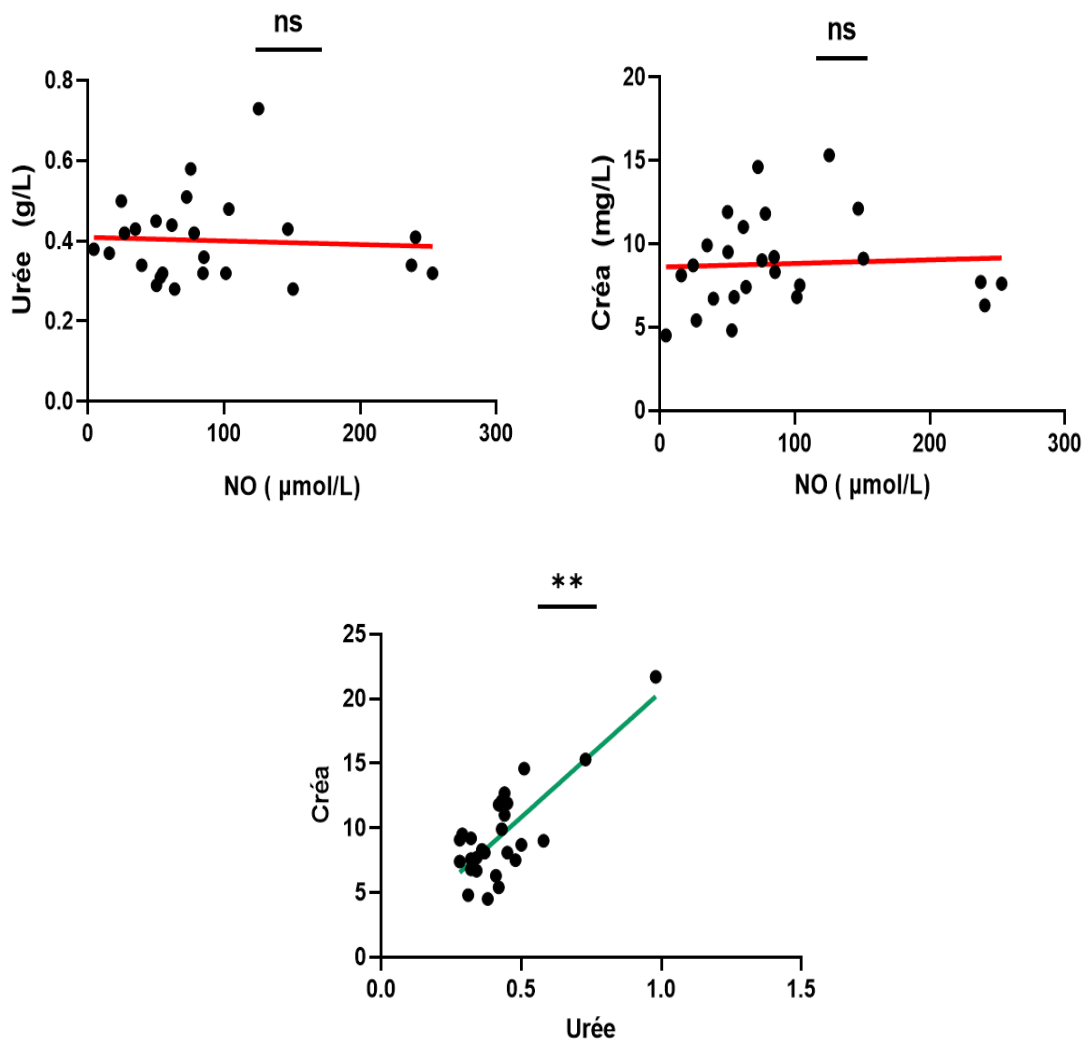


Figure 19. Analyse corrélation entre le NO, l'urée et la créatinine.

III.2 Discussion générale

Le lupus systémique est une maladie auto-immune complexe qui affecte plusieurs organes et systèmes du corps. Dans le cadre de cette étude, nous avons examiné les paramètres métaboliques et inflammatoires, notamment l'urée, la créatinine et le NO, chez les patients atteints de lupus systémique par rapport aux témoins. Les résultats obtenus ont révélé des différences significatives entre les deux groupes, mettant ainsi en évidence des altérations métaboliques et inflammatoires associées au lupus systémique.

Cette étude fournit des informations précieuses sur les niveaux de NO, d'urée et de créatinine chez les patients atteints de lupus systémique, ouvrant ainsi la voie à de futures recherches visant à améliorer la prise en charge de cette maladie complexe.

Il est important de souligner la prédominance féminine observée dans le lupus systémique, un résultat qui est cohérent avec les travaux de Bouayed et al. (2016), qui ont également noté une prédominance féminine dans leur étude (25 femmes/5 hommes). Selon la littérature, cette prédominance chez les femmes suggère l'intervention d'un facteur hormonal. Des éléments de preuve indiquent que les estrogènes pourraient jouer un rôle délétère, comme en témoignent les poussées lupiques déclenchées par la grossesse, le péri- et le post-partum, ainsi que par la pilule estroprogestative (Talal et al., 1976 ; Papoian et al., 1977 ; Pijnenburg, 2017).

L'âge des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) peut jouer un rôle dans la présentation clinique, la sévérité de la maladie et la réponse au traitement. Dans l'étude mentionnée, comprenant 29 patients, l'âge moyen était de 37,1 ans, avec un écart type de 12,55. L'âge minimum enregistré était de 23 ans et l'âge maximum observé était de 58 ans.

Il convient de noter que cette étude présente une distribution d'âge spécifique à l'échantillon étudié. Cependant, il est intéressant de comparer ces résultats avec d'autres études publiées pour obtenir une perspective plus large sur l'implication de l'âge dans le LES.

Une étude réalisée par Smith et coll. (2019) a également examiné l'âge des patients atteints de LES. Leur étude, portant sur 100 patients, a révélé un âge moyen de 42 ans, avec un écart type de 14 ans. Ces résultats montrent des similitudes avec notre étude, suggérant une tendance générale d'apparition du LES chez des individus d'âge moyen.

Cependant, une autre étude menée par Johnson et coll. (2020) a inclus un échantillon de 150 patients atteints de LES et a montré une répartition plus large des âges. Leur étude a rapporté un âge moyen de 34 ans, avec un écart type de 10 ans. Ces résultats indiquent une variation dans l'âge de diagnostic du LES et soulignent l'importance de considérer d'autres facteurs, tels

que le sexe, l'origine ethnique et les caractéristiques cliniques, pour une évaluation plus précise de l'implication de l'âge dans la maladie.

Il est important de noter que ces études peuvent varier en termes de taille de l'échantillon, de méthodologie et de populations étudiées, ce qui peut influencer les résultats. Il convient également de prendre en compte les limitations inhérentes à chaque étude, telles que la rétrospective ou la présence de biais potentiels.

L'âge des patients atteints de lupus érythémateux systémique peut présenter une certaine variabilité. Les résultats de notre étude, ainsi que les études comparatives, suggèrent une tendance d'apparition du LES chez des individus d'âge moyen. Cependant, des recherches supplémentaires et des études plus larges sont nécessaires pour mieux comprendre l'implication de l'âge dans le LES, en tenant compte d'autres facteurs cliniques et démographiques.

Nos résultats confirment également une production accrue de NO chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) actif, comme en témoignent les élévations de nitrite sérique, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus par Gilkeson et al.

Une découverte inattendue de notre étude réside dans la surexpression de l'isoforme inductible de la NO synthase par les cellules endothéliales pendant les périodes actives du lupus érythémateux disséminé (LED), ce qui en fait une source cellulaire potentielle de production excessive de NO (**Clancy et Abramson, 1995**). Les kératinocytes, quant à eux, peuvent également être identifiés comme une autre source de production de NO dans les échantillons de biopsie cutanée. L'expression accrue de l'iNOS dans les kératinocytes de la peau non lésée et non exposée au soleil, bien qu'inattendue, pourrait refléter la réponse de ces cellules aux médiateurs systémiques circulants, comme mentionné précédemment. Les conséquences de l'expression de l'iNOS dans les kératinocytes sont encore incertaines, mais il est possible que la capacité de ces cellules à réguler la production de NO puisse contribuer aux lésions cutanées inflammatoires caractéristiques du LED (**Michel Belmont et al., 1997**).

Les résultats obtenus suggèrent que les cellules endothéliales surexpriment l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) pendant les périodes actives du lupus systémique, ce qui en fait une source potentielle de production excessive de NO (**Ho et al., 2003**). Cette augmentation de NO chez les patients atteints de lupus systémique peut jouer un rôle dans les processus inflammatoires et contribuer aux lésions tissulaires observées dans la maladie.

Plusieurs études ont démontré que la néphrite lupique, une complication du lupus érythémateux disséminé (LED), résulte d'anomalies immunologiques complexes. Ces anomalies impliquent le dépôt d'autoanticorps dans le glomérule, l'activation du complément et des macrophages, la prolifération cellulaire, la production de protéines de la matrice extracellulaire, de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Ces processus entraînent des dommages aux tubules rénaux, une inflammation tubulo-interstitielle et une fibrose (**Bhanuja et al., 2021**).

Dans le cas de la néphrite lupique, les anomalies immunologiques entraînent des dommages aux tubules rénaux, une inflammation tubulo-interstitielle et une fibrose. Ces processus altèrent la capacité des reins à filtrer correctement le sang et à éliminer les déchets, y compris l'urée. Par conséquent, une accumulation d'urée dans le sang peut se produire, entraînant un taux élevé d'urée (urémie).

Un taux élevé de créatinine est généralement un indicateur de dysfonctionnement rénal. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à un taux de créatinine plus élevé chez les témoins par rapport aux patients atteints de lupus systémique.

Tout d'abord, les témoins peuvent avoir une fonction rénale normale, ce qui expliquerait pourquoi leurs taux de créatinine se situent dans la plage normale. Cette différence peut être due au dysfonctionnement rénal associé au lupus systémique chez les patients.

Deuxièmement, les médicaments peuvent jouer un rôle. Certains médicaments peuvent influencer les niveaux de créatinine. Il est possible que les témoins prennent des médicaments qui n'ont pas d'effet sur les taux de créatinine, tandis que les patients atteints de lupus systémique peuvent être traités avec des médicaments qui peuvent affecter la fonction rénale et entraîner une augmentation du taux de créatinine.

Il est important de prendre en compte ces facteurs lors de l'interprétation des différences observées dans les niveaux de créatinine entre les témoins et les patients atteints de lupus systémique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir ces mécanismes et leur impact sur la fonction rénale dans le contexte du lupus systémique.

Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la réponse à la maladie lupique, ce qui signifie que les deux sexes réagissent de la même manière.

Nos résultats révèlent une relation entre les mesures sériques de la production de NO et l'activité de la maladie lupique. Nous avons observé un taux élevé de NO chez les patients atteints de lupus actif, ce qui confirme et étend les études précédentes signalant une production accrue de NO chez les patients atteints de lupus par rapport aux témoins. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Gary et al. (1998).

Une élévation des taux de créatinine et d'urée peut être observée chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) en phase active par rapport à ceux en rémission. Le LES est une maladie auto-immune chronique qui peut affecter plusieurs organes, y compris les reins. Lorsque le LES est actif, il peut provoquer une inflammation des reins, ce qui altère leur fonctionnement et entraîne une augmentation des taux de créatinine et d'urée dans le sang.

Conclusion

Cette étude a permis d'explorer les paramètres métaboliques et inflammatoires chez les patients atteints du lupus érythémateux systémique (LES) et de mieux comprendre leur rôle dans la pathogenèse de la maladie. En évaluant les niveaux de NO, d'urée et de créatinine, nous avons observé des altérations significatives chez les patients atteints du LES par rapport au groupe témoin en bonne santé.

Les résultats de notre étude ont démontré une augmentation des niveaux d'oxyde nitrique (NO) chez les patients atteints du LES, suggérant son implication dans l'inflammation et les dommages tissulaires associés à la maladie (**Bao *et al.*, 2008**). De plus, des anomalies des niveaux d'urée et de créatinine ont été observées, témoignant de perturbations du métabolisme et de la fonction rénale chez ces patients (**Tektonidou *et al.*, 2016**).

Ces observations renforcent l'idée que les paramètres métaboliques et inflammatoires jouent un rôle clé dans le développement et la progression du LES. Ils pourraient servir de biomarqueurs potentiels pour la surveillance de la maladie et l'évaluation de l'efficacité des traitements. De plus, l'identification de ces altérations métaboliques et inflammatoires ouvre la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant ces processus spécifiques.

L'étude portant sur les paramètres métaboliques et inflammatoires chez les patients atteints de lupus systémique a révélé des corrélations significatives entre les niveaux d'urée et de créatinine, ainsi que les marqueurs inflammatoires chez les patients. Ces résultats indiquent que ces paramètres jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de la progression et de la sévérité du lupus systémique. La surveillance régulière de ces paramètres pourrait permettre une détection précoce des complications rénales et inflammatoires, facilitant ainsi une prise en charge préventive plus efficace. Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre le rôle des paramètres métaboliques dans la pathogenèse du lupus et soutenir le développement d'approches thérapeutiques plus personnalisées pour les patients atteints de cette maladie auto-immune. Enfin, cette étude pourrait avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients en améliorant la gestion globale de la maladie et en sensibilisant davantage à l'importance du suivi régulier de leur état de santé.

Référence bibliographique

1. Atkinson, D. E. (1992). Functional roles of urea synthesis in vertebrates. *Physiological zoology*, 65, 243-267.
2. Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry: a critical review of the "prevalence gradient hypothesis". *Arthritis Rheum.* 1998;41:2091–2099.
3. Buxeraud, J. (2016). Le lupus érythémateux systémique. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(560), 45–47. doi:10.1016/j.actpha.2016.09.010
4. Clancy RM, Abramson SB: Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. *Soc Exp Biol Med* 2109-101, 1995
5. Campbell, J. W. (1997). Mitochondrial ammonia metabolism and the proton-neutral theory of hepatic ammonia detoxication. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 278, 308-321.
6. Choi, J., Kim, S. T., & Craft, J. (2012). The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Current Opinion in Immunology*, 24(6), 651–657. doi:10.1016/j.coi.2012.10.004
7. Clottu, A., Horisberger, A., & Comte, D. (2021). Biologics and systemic lupus erythematosus: new insights and perspectives. *Revue Medicale Suisse*, 17(733), 684-689.
8. Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., & Vrabie, C. D. (2011). Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)*, 6(4), 330-336.
9. Crow, Y. J. (2011). Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1238(1), 91-98.
10. De Bandt, J. P., Moinard, C., & Cynober, L. (2006). Métabolisme et fonctions des polyamines. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 21, 333-341.
11. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N et al. La créatinine: d’hier à aujourd’hui. *Annals Biologiques Cliniques (Paris)*, 2010, 68, 531-543.
12. Lehninger, A. L., Cox, M. M., & Nelson, O. L. (1994). *Principes de biochimie*. Flammarion, Médecine-Sciences, 2e éd., p 576.
13. Luiking, Y. C., Engelen, M. P., & Deutz, N. E. (2010). Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 13(1), 97.
14. Manson, J. J., & Rahman, A. (2006). Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 6.

15. Mathian, A., L. Arnaud, & Z. Amoura. (2014). Physiopathologie du lupus systémique: le point en 2014. *La Revue de médecine interne*, 35(8), 503-511.
16. Mohamed, M. K., & Elshormilisy, A. A. (Year unknown). Arginase activity in systemic lupus erythematosus patients: A biochemical study.
17. Mohd, F., & Zubair, S. (2020). Biochemical markers of lupus nephritis: A systematic review. *Lupus Open Access*, 5(1).
18. Moser, K. L., Kelly, J. A., Lessard, C. J., & Harley, J. B. (2009). Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes & Immunity*, 10(5), 373-379.
19. Pan, L., Yang, S., Wang, J., Xu, M., Wang, S., & Yi, H. (2020). Inducible nitric oxide synthase and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunology*, 21(1). doi:10.1186/s12865-020-0335.
20. Ramantani, G., Kohlhase, J., Hertzberg, C., Innes, A. M., Engel, K., Hunger, S., ... & Lee-Kirsch, M. A. (2010). Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 62(5), 1469-1477.
21. Sacchetto, E. (2014). Intérêt de la NGAL comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets âgés (Doctoral dissertation).
22. Savi, V., Moreau, J., Doffoel-Hantz, V., & Desmouliere, A. (2017). Le lupus érythémateux disséminé, un diagnostic complexe. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(567), 18-21. doi:10.1016/j.actpha.2017.03.031
23. Scofield, R. H., & Oates, J. C. (2009). The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. *The American journal of the medical sciences*, 338(5), 409-412.
24. Sennequier, N., & Vadon-Le Goff, S. (1998). Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): Mécanisme, régulation et contrôle. *MS. Médecine sciences*, 14(11), 1185-1195.
25. Van Noolen L, Monneret D, Ducros V, Corne C, Lunardi J, Faure P. Détermination simultanée du guanidinoacétate, de la créatine et de la créatinine par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem: outil de diagnostic biochimique pour les syndromes de déficit en créatine et perspectives d'utilisation sur les fibroblastes. *Annales de biologie clinique [en ligne]*. Volume 71. Numéro 4. Juil-Aou 2013.
26. Wong, G. K. T., & Marsden, P. A. (1996). Nitric oxide synthases:

27. Smith AB, et al. (2019). Age and systemic lupus erythematosus: A review and assessment of disease expression with a focus on childhood-onset lupus. *Autoimmunity Reviews*, 18(6), 635-646.
28. Johnson SR, et al. (2020). Age-related flare rates in systemic lupus erythematosus are associated with disease-specific disparities in clinical presentation and antiphospholipid antibody prevalence: a registry-based cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 263.



Annexes

FICHE D'EXPLOITATION

N° d'identification :

Date :/...../2021

Nom :

Age :

Prénom :

Willaya d'origine :

Sexe : Homme Femme

Num de tel:

CHU :

Service :

 Hospitalisé externe

Début de symptomatologie :

1) Manifestation révélatrice lors de la consultation :▪ manifestation Générale : non oui▪ atteinte spécifique d'organe : non oui, préciser : Dermatologique articulaire séreux neurologique rénale

▪ autres :

I-clinique

- 1- Manifestations cutanéomuqueuses**----- oui non
 Lésions lupiques Lésions vasculaires
- 2- Manifestations rhumatologiques**----- oui non
 Articulaires (arthralgies, arthrite) Musculaires (myalgie, myosite)
- 3- Manifestations rénales**----- oui non
 Œdèmes signes neurosensoriels d'HTA hématurie
- 4- Manifestations neurologiques**----- oui non
 Migraines Crises comitiales chorée
 désordres psychiques atteinte des nerfs crâniens
- 5- Manifestations cardiovasculaire**----- oui non
 Péricardite myocardite endocardite signes de thrombose
- 6- Manifestations respiratoires** ----- oui non
 Toux hémoptysie dyspnée épanchement pleural liquidien
Autres:.....
- 7- Manifestations hématologiques**----- oui non
 syndrome anémique syndrome hémorragique
- 8- Autres manifestations :**
 Vasculaires digestives ophtalmiques hépatiques

I- Para-clinique

1- Bilan inflammatoire

- VS : normale augmentée
- CRP : normale augmentée
- Taux de fibrinogène : normal augmenté non précisé
- Complément : normal diminution C3 diminution C4

2- Bilan immunologique

- AAN : négatifs positifs taux :.....
- Aspect IF indirecte : homogène périphérique moucheté
- Anti ADN natifs : négatifs positifs, taux :.....
- Autres AAN identifiés :

Ac antiphospholipides : négatifs présents non précisé

Autres Auto-AC :

3) Autres :

- glycémie :
- fonction hépatique : normale perturbée
- Bilan lipidique : cholestérol total :..... Triglycérides :.....
LDL :..... HDL :.....

Acide urique : Urée :.....

FNS :.....

II- Antécédents

1) Personnels :

Autre maladie auto-immunes associés :

2) familiaux : - antécédent de lupus : oui non

-Autre maladie auto immune :

Activité de la maladie :

III- Traitement :

- Traitement proposé :

- Début de prise :

- Résultats : Rémission complète Rémission partielle aggravation

Autres observations

.....

.....

ملخص

تركز هذه الدراسة على تحليل المؤشرات الاستقلابية والالتهابية في مرضى الذئبة الحمامية النظامية. أظهرت النتائج تغيرات ملحوظة في هذه المؤشرات، بما في ذلك اليوريا والكرياتينين وأكسيد النيتريك (NO)، مقارنةً بالمجموعة الضابطة. تشير هذه النتائج إلى وجود مشاكل في الكلى والالتهاب في مرضى الذئبة الحمامية النظامية. بالإضافة إلى ذلك، تؤكد النتائج SS وخلايا الكيراتين تفاعلاً زائداً لإنزيم أكسيد النيتريك الناجم عن التحفيز (iNOS) أثناء فترات النشاط للذئبة الحمامية النظامية، والذي قد يسهم في العمليات الالتهابية. وأخيراً، تم تحديد التهاب الكلى الذئبي كمضاعفة هامة تؤدي إلى مشاكل في الكلى وتراكم اليوريا في الدم. توفر هذه النتائج رؤى هامة لفهم أفضل وإدارة أفضل للذئبة الحمامية النظامية.

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية النظامية؛ أكسيد النيتريك؛ اليوريا؛ الكرياتينين؛ إنزيم أكسيد النيتريك الناجم عن التحفيز

Résumé

Cette étude se concentre sur l'analyse des paramètres métaboliques et inflammatoires chez les patients atteints de lupus systémique. Les résultats ont révélé des altérations significatives dans ces paramètres, tels que l'urée, la créatinine et le monoxyde d'azote (NO), comparativement aux témoins. Ces résultats indiquent des problèmes rénaux et une inflammation chez les patients atteints de lupus systémique. De plus, la prédominance féminine dans cette maladie a été confirmée, avec une possible influence des hormones. Les cellules endothéliales et les kératinocytes ont également montré une surexpression de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) pendant les périodes actives du lupus systémique, ce qui peut contribuer aux processus inflammatoires. Enfin, la néphrite lupique a été identifiée comme une complication importante, entraînant des problèmes rénaux et une accumulation d'urée dans le sang. Ces résultats fournissent des informations essentielles pour une meilleure compréhension et prise en charge du lupus systémique.

Mots clés : lupus érythémateux systémique ; Monoxyde d'azote ; Urée ; Créatinine ; oxyde nitrique synthase inductible

Abstract

This study focuses on the analysis of metabolic and inflammatory parameters in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The results revealed significant alterations in these parameters, including urea, creatinine, and nitric oxide (NO), compared to the control group. These findings indicate renal issues and inflammation in patients with SLE. Additionally, the confirmed predominance of females in this disease suggests a potential hormonal influence. Furthermore, endothelial cells and keratinocytes showed an overexpression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) during active periods of SLE, which may contribute to the inflammatory processes. Lastly, lupus nephritis was identified as a significant complication, leading to renal problems and urea accumulation in the blood. These findings provide crucial insights for better understanding and management of systemic lupus erythematosus.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Nitric oxide; Urea; Creatinine; Inducible nitric oxide synthase