



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

Année 2023

Thèse N°: 230

Les autoanticorps : facteurs démographiques potentiellement influençant (âge et sexe)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 /07/2023

PAR

Mr. **Amine KHARBIBI**

Né Le 28 Octobre 1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Auto-anticorps – maladies auto-immunes – maladies de système – maladies
spécifiques d'organes – facteurs démographiques – âge – sexe.

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
Mr.	B. ADMOU Professeur D'immunologie	RAPPORTEUR
Mme.	A. BELKHOU Professeur de Rhumatologie	JUGES
Mr.	H. QACIF Professeur de Médecine interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأُوخِّلَنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادَتِكَ الصَّالِحِينَ.

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyenne à la Recherche et la Coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation

64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie

90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation

116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie

141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie

166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio–organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie–virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale

192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Raby	Pr Ass	Pédiatrie

220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie

247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



DEDICACES



*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a créé et donné cette intelligence, qui m'a toujours soutenue et fortifié
dans mon parcours scolaire. C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui, à lui
soit la gloire*

*Ce Moment Est L'occasion D'adresser Mes Remerciements Et Ma
Reconnaissance Et De Dédier Cette Thèse*

A Mes Très Chers Parents Mr. Ahmed KHARBIBI et Mme. Nadira BOURQIA

A ceux qui m'ont donné la vie

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous
porte la profonde gratitude que je vous témoigne. Nulle dédicace ne pourra
exprimer mes sincères sentiments, pour votre patience illimitée, votre
encouragement continu, votre grand amour, votre aide en témoignage de mon
profond amour et respect pour vos grands sacrifices. Vous avez été pour moi
tout au long de mes études le plus grand symbole de dévouement qui n'a ni cessé
ni diminué. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. J'espère ne jamais vous
décevoir, ni trahir votre confiance. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de
votre dévouement et de vos sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et
mon profond amour. Que Dieu, tout puissant, vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.*

*J'en profite pour te souhaiter cher papa un prompt rétablissement. Ta force et ta
résilience sont une inspiration pour nous tous.*

Je vous aime.

A mes très chères frère et sœur Marouane et Oumaïma

*Je vous remercie pour votre soutien et votre amour. J'espère avoir été à la
hauteur de votre estime et que ce travail soit le témoignage de la profondeur de
mes sentiments et de ma reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous accorde
un avenir prospère avec une vie pleine de bonheur et de succès.*

A mes chers grands parents maternels ;

*Que ce travail soit le témoin de mon affection et de mon attachement. Que Dieu
vous protège et vous accorde santé et longue vie.*

A la mémoire de mes grands parents paternels

*Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes. Puisse Dieu vous
réserver sa clémence et sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste
paradis auprès des prophètes et des saintes...*

A tous les membres de ma famille. A mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines.

Puisse Dieu le tout puissant réaliser tous vos rêves et vous accorder une vie pleine de bonheur et de prospérité.

A mes chers amis

À mes très chers amis, Karim BOUKELLA Abdessamad Ait Aïssa, Bassim Nadri, Hamza Koualil, Najib Ait Errouhi, Oussama Seriouï, Abdeljalil Chakir, Anas Khaldoun, Malik Belkyal, Mouhcine Hadari, Mohamed Fethallah, Selma Sidki, Nouha Baatoch, Hanaa Kassar, Najemeddin KHARBOUCH, Omar Khzami, Nawfal Benfdil, Assaad Faraji, Yahya Bouqdir, Ayman hani, Mohammed chettaoui.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des frères sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
PROFESSEUR B. ADMOU
PROFESSEUR EN IMMUNOLOGIE

Vous m'avez confié ce travail sans aucune réserve, je souhaite être digne de cet honneur.

Je vous remercie pour votre grande patience et votre soutien lors de la réalisation de ce travail.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre modestie ont toujours suscité en moi grande estime.

Veillez accepter l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Je tiens aussi à remercier les résidents du service d'immunologie pour leurs bienveillances et leurs contributions à la réalisation de ce travail.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE JURY DE THESE
PROFESSEUR L. ESSAADOUNI

Je vous suis infiniment reconnaissant du grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR A. BELKHOUI

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante. C'est pour moi un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR H. QACIF

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faite en acceptant de siéger parmi le jury. Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et l'estime que je porte à votre personne.



*LISTE DES
FIGURES*



Liste des figures

- Figure-1** : Répartition des patients selon le sexe.
Figure-2 : Répartition des AAN selon le sexe.
Figure-3 : Répartition des spécificités AAN selon le sexe.
Figure-4 : Répartition des AAN chez les deux sexes selon les tranches d'âge.
Figure-5 : Représentation du taux de positivité des anticorps anti-DNA natif selon le sexe.
Figure-6 : Répartition des anticorps anti-DNA selon les tranches d'âge.
Figure-7 : Répartition des ANCA selon l'aspect en IF et la cible antigénique.
Figure-8 : Répartition des ANCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
Figure-9 : Répartition des spécificités APL selon le sexe.
Figure-10 : Répartition des APL selon les tranches d'âge.
Figure-11 : répartition des ASCA selon le sexe.
Figure-12 : Répartition des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
Figure-13 : Répartition des anticorps anti-tTG selon le sexe.
Figure-14 : Répartition des anticorps anti-tTG selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
Figure-15 : Fréquence des différents types d'autoanticorps spécifiques du foie selon le sexe.
Figure-16 : Répartition des isoformes d'anticorps anti-M2 selon la cible antigénique.
Figure-17 : Répartition des autoanticorps associés aux hépatopathies chez les deux sexes selon les tranches d'âge.
Figure-18 : Répartition des autoanticorps associés au DT1 selon les tranches d'âge.
Figure-19 : Répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG selon les tranches d'âge.
Figure-20 : Répartition des anticorps anti-CCP selon le sexe.
Figure-21 : Répartition des anti-CCP selon les tranches d'âge.
Figure-22 : Principales spécificités des AAN et leurs associations cliniques au cours des maladies de système.
Figure-23 : Principaux autoanticorps associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes.
Figure-24 : Anticorps anti-nucléaires, aspects de la fluorescence.
Figure-25 : Différents types d'histones en immunoélectrophorèse.

Liste des tableaux

- Tableau I** : Répartition des autoanticorps spécifiques du Diabète de type 1 selon le sexe.
- Tableau II** : Répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG selon le sexe.
- Tableau III** : Fréquence des AAN dans les affections systémiques.
- Tableau IV** : Valeur diagnostic des anticorps anti-ADN natifs dans le LES.
- Tableau V** : Fréquence des différents auto-AC dans les différentes connectivites.
- Tableau VI** : Principaux anticorps antinucléaires, leurs cibles antigéniques et fréquence lors des différentes affections systémiques.
- Tableau VII** : Le sex-ratio (F/H) des AAN et anti-DNA natifs selon des séries de la littérature.
- Tableau VIII** : Positivité des ANA et des Ac anti-DNA La et tranche d'âge prédominante selon les différentes études.
- Tableau IX** : Le sex-ratio (F/H) des ANCA selon les différentes études.
- Tableau X** : Tranche d'âge de prédominance des ANCA selon les différentes études.
- Tableau XI** : Le sex-ratio (F/H) des APL selon les différentes études.
- Tableau XII** : Tranche d'âge de prédominance des APL selon les différentes études.
- Tableau XIII** : Le sex-ratio (F/H) des Ac anti-tTG selon les différentes études.
- Tableau XIV** : La tranche d'âge prédominante des APL selon les différentes études.
- Tableau XV** : différents types d'anticorps anti mitochondriaux et pathologies associées :
- Tableau XVI** : Le sex-ratio (F/H) des anticorps associés aux hépatopathies selon les différentes.
- Tableau XVII** : Tranches d'âge prédominant dans la répartition des anticorps associés aux hépatopathies selon les différentes études
- Tableau XVIII** : Sex-ratio F/H des anticorps associés au DT1 selon différentes séries.
- Tableau XIX** : Tranches d'âge prédominants des anticorps associés au DT1 selon différentes séries.
- Tableau XX** : sex-ratio F/H des anticorps anti-thyroidiens selon différent séries.
- Tableau XXI** : les tranches d'âge prédominantes des anticorps anti thyroïdiens selon différent séries.
- Tableau XXII** : Comparaison des données démographiques des différentes séries d'anticorps anti-CCP.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AAN	: Anticorps antinucléaire
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AKA	: Antikératine
AMA	: Autoanticorps anti-mitochondries
AMP_c	: Adénosine cyclique monophosphate
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
DID	: Diabète insulino-dépendant
DNA	: Acide désoxyribonucléique
EBV	: Epstein Bar virus
EIA	: Technique immunoenzymatique
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	: Anti endomysium
Fab	: Fragment antigen binding
Fc	: Fragment cristallisable
FITC	: Isothiocyanate de fluorescéine
GAD	: Glutamate acide décarboxylase
GS	: Gougerot Sjögren
HAI	: Hépatites auto-immunes
Hep 2	: Cellules du carcinome laryngé humaines
HLA	: Human leukocyte antigen
IAA	: Anticorps anti-insuline
ICA	: Islet cell antibody
IFI	: Immunofluorescence indirecte
kDa	: Kilo Dalton
LES	: Lupus érythémateux disséminé
LKM	: Liver kidney microsome
MC	: Maladie cœliaque
PAD	: Peptidyl-arginine désaminases
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
SARD	: Atteinte rhumatismale systémique auto-immune
TG	: Thyroglobuline
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Tyroïde stimulating hormone
tTG	: Anti-transglutaminase
ZNT8	: Anticorps anti transporteur de zinc



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type d'étude :	5
II. Lieu de l'étude :	5
III. Durée de l'étude :	5
IV. Population cible :	5
1. Critères d'inclusion :	6
2. Critères de non inclusion :	6
METHODOLOGIE	7
I. Paramètres étudiés :	8
1. Paramètres cliniques :	8
2. Paramètres immunologiques :	8
3. Saisie et analyse des données :	9
4. Considérations éthiques :	9
RESULTATS	10
I. Données démographiques :	11
1. Répartition selon le sexe :	11
2. Répartition selon l'âge :	11
II Résultats immunologiques :	12
1. Prévalence des auto-AC associés à des maladies non spécifiques d'organes :	12
2. Autres spécificités d'auto-anticorps:	15
3. Prévalence des auto-AC associés à des maladies spécifiques d'organes :	18
DISCUSSION	26
I. Les auto-anticorps :	27
1. Anticorps antinucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	28
2. Principaux autoanticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	29
II. Intérêt clinique de la recherche des autoanticorps :	30
III. Les autoanticorps associés à des maladies auto-immunes non, spécifiques d'organes et influence des facteurs démographiques (l'âge et le sexe).	31
1. Les auto-anticorps antinucléaires et leurs spécificités autoanticorps.....	31
1.1. Généralités :	31
1.2. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des AAN et anti-DNA :	45
2. Autres spécificités :	47
2.1. Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :	47
a. Généralités :	47
b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des ANCA :	49
2.2. Anticorps antiphospholipides (APL) :	50
a. Généralités:	50
b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL :	53

2.3. Les anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae ASCA :	55
a. Généralités :	55
b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des ASCA :	57
IV. Principaux autoanticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et l'influence des facteurs démographiques l'âge et le sexe :	58
1. Maladie cœliaque :	58
1.1. Définition :	58
1.2. Anticorps anti-transglutaminase (tTG):	58
a. Généralités:	58
b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des autoanticorps anti-transglutaminase :	59
2. Hépatites auto-immunes :	61
2.1. Définition :	61
2.2. Anticorps anti_muscle lisse:	61
2.3. Anticorps anti liver kidney microsome LKM:	63
2.4. Anticorps anti mitochondries (AMA) :	65
2.5. Anticorps anti antigène soluble du foie (anti-SLA) :	67
2.6. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes :	69
3. Diabète insulino-dépendant DT1 :	71
3.1. Définition :	71
3.2. Anticorps anti ilots de Langerhans :	71
3.3. Anticorps anti-GAD65 :	73
3.4. Anticorps anti-insuline (IAA) :	74
3.5. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps associés au DT1 :	75
4. Thyroïdite de Hashimoto :	77
4.1. Définition :	77
4.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (TPO):	77
4.3. Anticorps anti-thyroglobuline (Tg):	79
4.4. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps anti thyroïdiens :	80
5. Polyarthrite Rhumatoïde :	82
5.1. Définition :	82
5.2. Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) :	83
5.3. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticops anti-CCP:	84
RECOMMANDATIONS	86
CONCLUSION	89
RESUMES	91
BIBLIOGRAPHIE	98



INTRODUCTION



Les autoanticorps, sont des anticorps produits par le système immunitaire qui ciblent les propres tissus et cellules de l'organisme. Ces autoanticorps peuvent jouer un rôle dans le développement de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Hashimoto, la maladie cœliaque et d'autres[1].

On distingue :

- ❖ Les anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules (anticorps anti-nucléaire) :
 - Comme l'ADN des chromosomes : on parle d'anticorps anti-ADN natif.
 - De très petites molécules utiles pour le fonctionnement du noyau des cellules: Les ribonucléoprotéines du noyau par exemple les anticorps anti-Ro/SS-A, anti-SS-A/SS-B, anti-Sm ou anti-RNP.
- ❖ Les anticorps dirigés contre les molécules présentes dans le cytoplasme des cellules.
- ❖ Les anticorps peuvent également être dirigés contre d'autres composants de la cellule :
 - Les récepteurs à la surface des cellules de l'organisme.
 - Les constituants de la paroi cellulaire [1] [2].

Les auto-anticorps sont souvent utilisés comme marqueurs diagnostiques des maladies auto-immunes. Ils peuvent cependant être présents chez des individus en bonne santé, sans aucune manifestation clinique de maladie auto-immune. Dans ce contexte, les autoanticorps peuvent dans certains cas être considérés comme des biomarqueurs prédictifs de maladies auto-immunes ou comme des facteurs de risque[3].

D'autre part, la présence de ces autoanticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, dont :

- ❖ La génétique : certaines personnes sont génétiquement prédisposées à développer des autoanticorps. Ainsi, des mutations dans des gènes spécifiques peuvent augmenter le risque de développer des maladies auto-immunes.
- ❖ Environnement : divers facteurs environnementaux, tels que les infections, le stress, les produits chimiques, les rayonnements et les médicaments, peuvent déclencher une réponse immunitaire qui conduit à la production d'autoanticorps.
- ❖ Le Sexe : certaines maladies auto-immunes, sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.
- ❖ L'Âge : la prévalence de certaines maladies auto-immunes augmente avec l'âge, tandis que d'autres apparaissent plus souvent chez les jeunes adultes.
- ❖ Les facteurs hormonaux : les hormones peuvent influencer la production d'autoanticorps. Par exemple, des niveaux élevés d'œstrogènes peuvent augmenter le risque de développer des maladies auto-immunes chez les femmes.
- ❖ Facteurs épigénétiques: des études récentes suggèrent que les interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux peuvent jouer un rôle important dans la prédisposition à certaines maladies auto-immunes[4] [5].

Notre étude avait pour objectif principal de déterminer la fréquence des auto-AC selon l'âge et le sexe des patients et évaluer l'impact de ces deux facteurs démographiques sur la positivité des différents auto-AC.



*PATIENTS
ET
METHODES*



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive portant sur 2140 cas dont la recherche de différents auto-AC a été positive.

II. Lieu de l'étude :

L'étude s'est déroulée au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech à propos de cas colligés à partir de différents services cliniques du CHU :

❖ Médecine interne :	45%
❖ Rhumatologie :	20%
❖ Hépto-gastro-entérologie :	12%
❖ Pédiatrie B :	9%
❖ Dermatologie :	6%
❖ Néphrologie :	5%
❖ Neurologie :	3%

III. Durée de l'étude :

L'étude s'est déroulée sur une période de 2 ans, allant du 31/04 /2021 au 31/04/2023.

IV. Population cible :

L'étude a concerné une population adulte et pédiatrique, hospitalisée ou suivie en consultation au niveau des différents services cliniques sus-cités et ayant bénéficié de la recherche des autoanticorps dans le cadre de l'exploration de maladies auto-immunes.

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude les patients dont la recherche d'anticorps antinucléaires et celle des différentes spécificités auto-anticorps a été positive.

2. Critères de non inclusion :

Ont été exclus de cette étude, les patients ayant des résultats douteux, ainsi que les patients dont les données démographiques n'étaient pas disponibles.



METHODOLOGIE



I. Paramètres étudiés :

1. Paramètres cliniques :

Les données cliniques ont été recueillies à partir de la base de données du laboratoire d'immunologie et comportaient :

- ❖ Les caractéristiques démographiques des patients à savoir :
 - L'âge
 - et le sexe
- ❖ Les renseignements cliniques

2. Paramètres immunologiques :

Les paramètres immunologiques étudiés étaient basés sur la recherche des anticorps antinucléaires (AAN), complétés on fonction de la positivité par la recherche des anticorps anti-DNAn, et anticorps anti-antigènes nucléaires solubles dits aussi "extractibles nuclear antigens" (anti-ENA) : anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Jo1 :

La recherche des anticorps antinucléaires a été réalisée à l'aide de la technique d'immunofluorescence Indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lame Kallestad, Bio-Rad) avec un seuil de détection de 1/80 :

- ❖ Les anticorps anti-DNA natifs ont été recherchés moyennant une technique immunoenzymatique de type ELISA (DNA natif, AESKU, seuil : 16 UI/ml) ou et/ou par Immunofluorescence indirecte sur substrat de Crithidia Luciliae (Kallstad, Biorad, seuil : 1/10).
- ❖ La détermination des spécificités anti-ENA a été réalisée grâce à la combinaison d'une technique immunodot (D-Tek, AESKU) et immunoenzymatique de type ELISA (ENA profile, Biorad).

Selon la prescription médicale et les données cliniques des patients, les patients de l'étude ont bénéficié de la recherche d'autres spécificités auto-anticorps comme suit :

- ASCA par technique immunodot (BlueDot ASCA IGG/IGA, Aesku, seuil = 10) ;
- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA : p-ANCA, c-ANCA et x-ANCA) : recherchés par technique d'IFI (lames de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol et au formol, Bio-rad, seuil = 1 :20). La détermination des spécificités antigéniques ANCA-MPO et ANCA PR3 a été faite par technique immunodot (BlueDotANCA, Aesku, seuil=10) ou par technique ELISA (Alegria/Orgentec, seuil=5) ;
- Anticorps antiphospholipides (APL) IgG et IgM: détectés par technique ELISA I (seuil : IgG: 23, IgM : 11MPL).
 - La détection des auto-anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes (anti-LKM1, anti-LC1 et anti-Factin, anti-M2, anti-Gp210, anti-Sp100 et anti-SLA (Soluble Liver Antigen) a fait appel à la technique immunodot (Aeskulisa D-Teck, Germany).
 - La recherche des auto-anticorps associés au diabète de type 1 (DT1) a fait appel à des tests ELISA (Aeskulisa GmbH, Germany) avec différents seuils de détection :
 - Auto-anticorps anti-insuline (IAA): 18 IU/ml;
 - Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) : 30 IU/ml
 - Auto-anticorps anti-ilots de Langerhans (ICA): 30 IU/ml
 - Les Ac anti-CCP ont été recherchés à l'aide d'un test ELISA de deuxième génération (CCP-II, Aeskulisa seuil : 12 UI/ml).
 - La recherche du FR a été réalisée par néphélométrie (Seuil : 12 UI ml).

3. Saisie et analyse des données :

La saisie des données immunologiques et démographiques des patients de notre série ont été faites à l'aide du tableau Excel, avec calcul des pourcentages et des moyennes.

4. Considérations éthiques :

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



RESULTATS



I. Données démographiques :

Notre étude a inclus une population de 2140 patients ayant des auto-anticorps positifs toutes catégories confondues, sélectionnés à partir d'un total de demandes de recherche d'auto-anticorps des différents services de CHU Mohammed VI de Marrakech. Les caractéristiques démographiques des patients retenus ont été réparties comme suit :

1. Répartition selon le sexe :

Le sexe féminin représentait 63% de l'effectif total de notre échantillon, soit 1348 cas, avec un sex-ratio F/M de 1,71 (Figure-1).

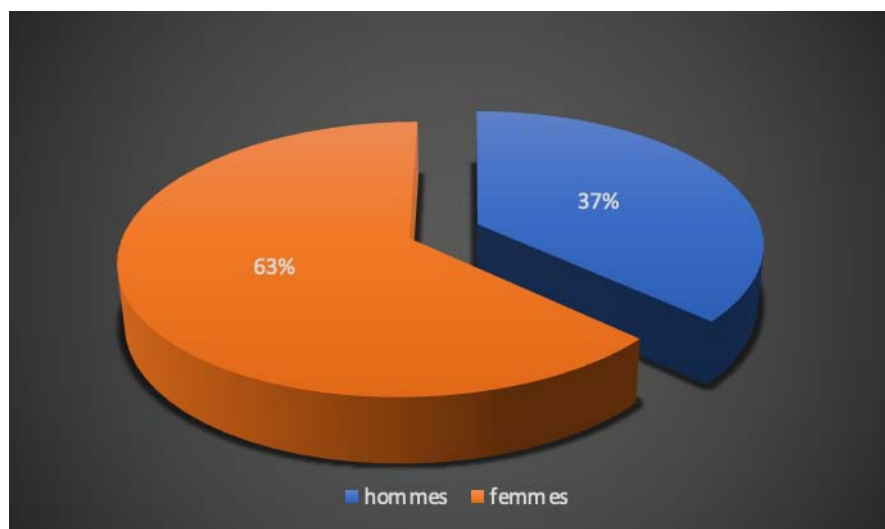


Figure-1 : Répartition des patients selon le sexe.

2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients était de $37,67 \pm 8,5$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 80 ans.

II. Résultats immunologiques :

1. Prévalence des auto-AC associés à des maladies non spécifiques d'organes :

1.1. Les anticorps antinucléaire et leurs spécificités :

a. Répartition des AAN selon le sexe

Les AAN ont été positifs chez 351 des patients inclus dans cette étude, soit 16,4% des cas, et 89% d'entre eux (n=311) étaient de sexe féminin (Figure-2).

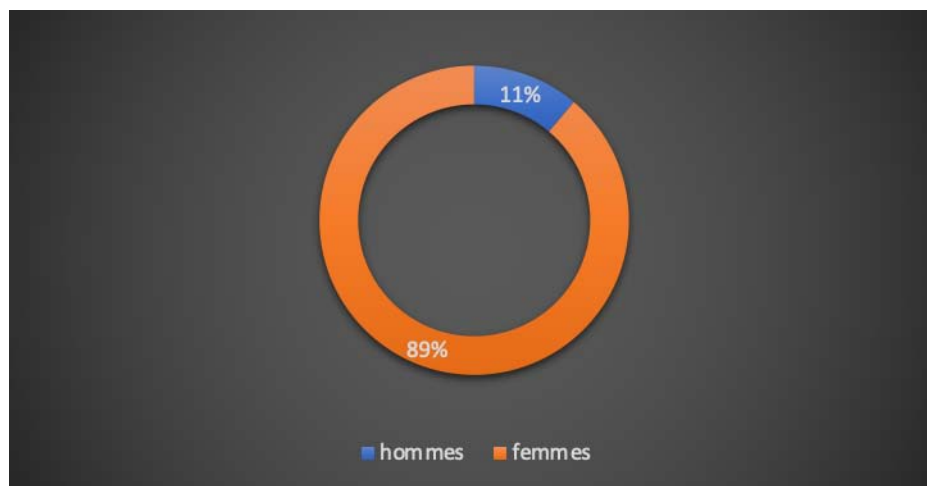


Figure-2 : Répartition des AAN selon le sexe.

b. Répartition des spécificités des AAN selon le sexe

La répartition des différentes spécificités d'AAN selon le sexe montre une positivité quasi-exclusive chez le sexe féminin comme le cas des anticorps anti-SSa/Ro52, Sm, Sm / RNP, Scl70, Rib-P, CENP-B, Jo-1, anti-nucléosome, anti-DNAn, RNP, anti-histone PM-Scl, MI2, Ku, PL et PL12, ou une prédominance majeure chez le même sexe comme les anticorps anti-SSa/ Ro60, SSa/Ro52, anti-DNAn, RNP, anti-histone et PM-Scl. (Figure-3)

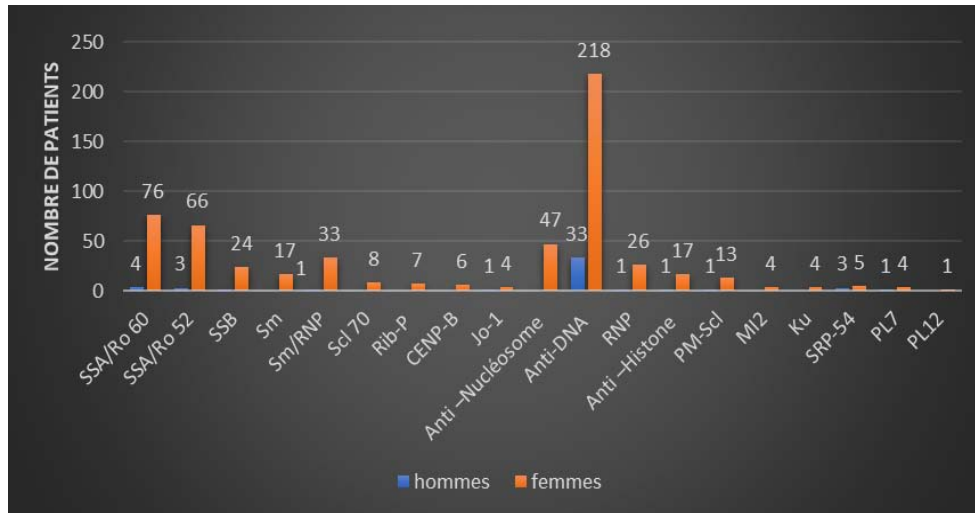


Figure-3 : Répartition des spécificités AAN selon le sexe.

c. Répartition des différents AAN selon les tranches d'âge :

Nous avons noté une prédominance de la positivité des AAN chez la tranche d'âge 40-49 ans, avec 22,5%, suivie de celle 30-39 ans, avec 20,5% (figure-4)

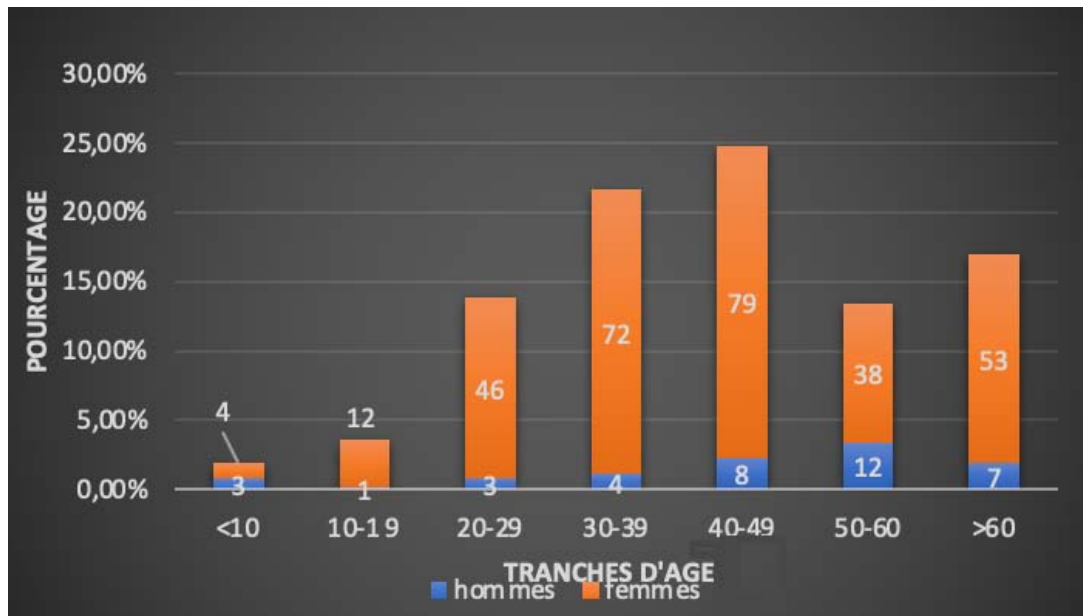


Figure-4 : Répartition des AAN chez les deux sexes selon les tranches d'âge.

1.2. Les anticorps anti-DNA natifs :

a. Répartition des anticorps anti-DNA natifs selon le sexe :

Les anti-DNA natif étaient positifs chez 251 patients, soit 11,7% des cas, majoritairement chez les femmes, avec 87% des cas (n =218), avec un sexe ratio F/H=6,6 (figure5).

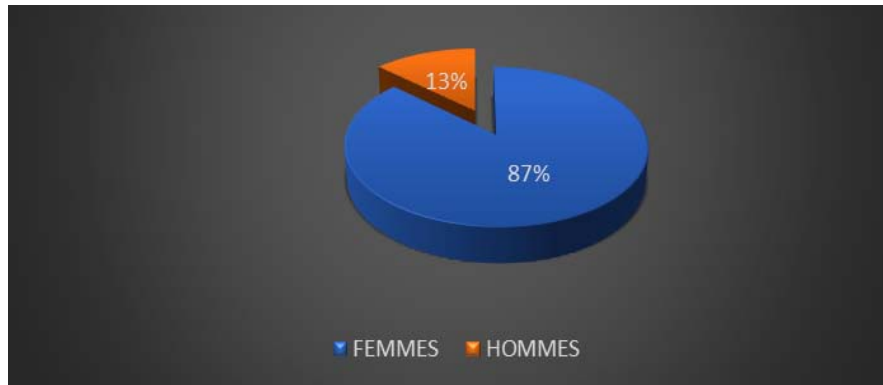


Figure-5 : Représentation du taux de positivité des anticorps anti-DNA natif selon le sexe.

b. Répartition des anticorps anti-DNA selon les tranches d'âges et le sexe des patients :

La positivité des anticorps anti-DNA natif a été relevée chez toutes les tranches d'âge avec une fréquence plus élevée à partir de 30 ans (figure-6).

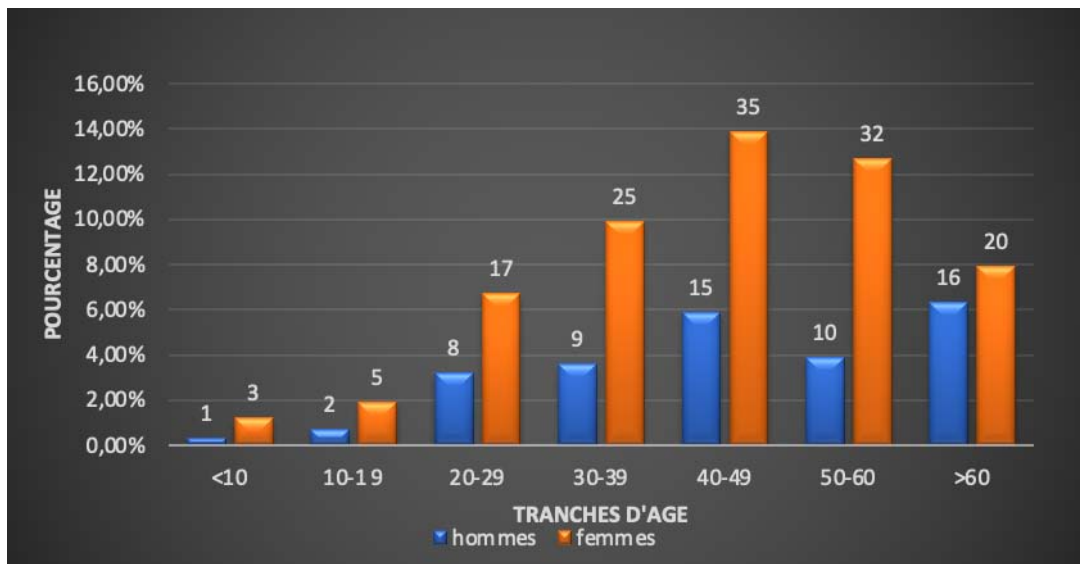


Figure-6 : Répartition des anticorps anti-DNA selon les tranches d'âge.

2. Autres spécificités d'auto-anticorps:

2.1. Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

a. Répartition des ANCA selon l'aspect en IF :

La recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect p-ANCA dans 64% des cas (n=22) et un aspect c-ANCA dans 28% (n=10), et un aspect atypique dans 8% des cas (n=4).

(Figure-7)

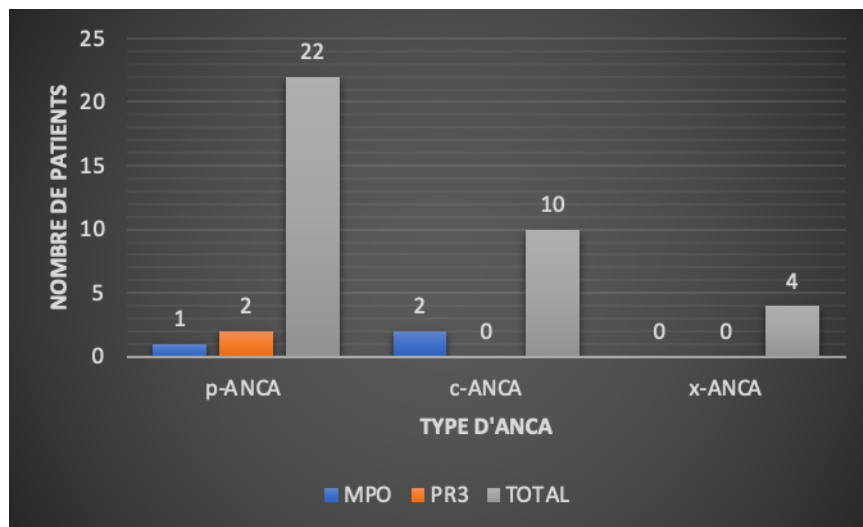


Figure-7 : Répartition des ANCA selon l'aspect en IF et la cible antigénique.

b. Répartition des ANCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

Les ANCA étaient positifs chez 41 patients de notre série, soit 1,9%, dont 27 femmes (66%) et 14 hommes (34%) avec un sexe ratio F/H= 1,9. La répartition des cas d'ANCA par tranches d'âge montre la positivité exclusive des ANCA au cours des deux premières décades et sa prédominance au-delà des cinquantes chez le sexe féminin. En contrepartie, cette positivité prédominait chez le sexe masculin dans les tranches d'âge de 20-29 et 40-49 ans (Figure-8).

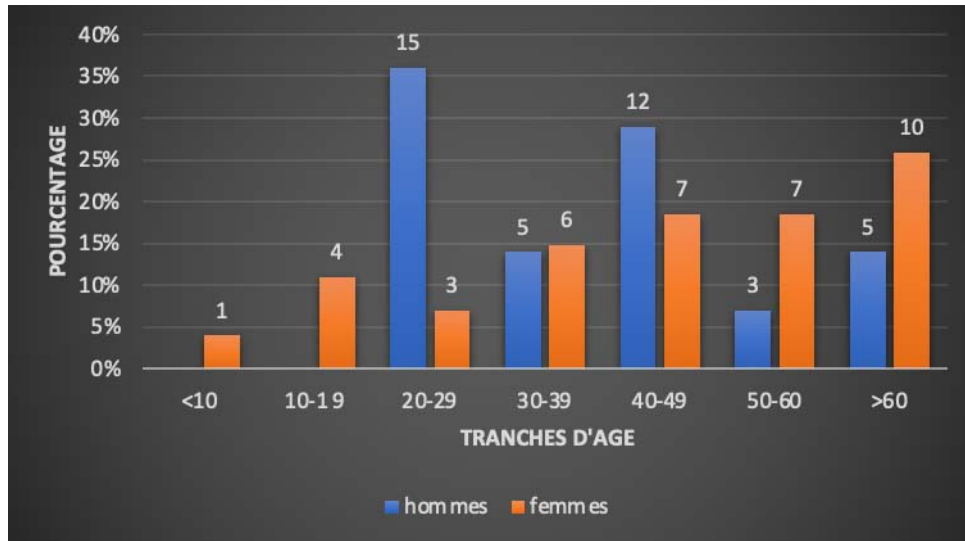


Figure-8 : Répartition des ANCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

2.2. Les anticorps antiphospholipides :

a. Répartition des APL selon le sexe :

La recherche des APL était positive chez 109 des patients (5,09%) répartis comme suit :

- 76 patients avec anticorps anti-B2GPI, sexe ratio F/H =2,08 ;
- 17 patients avec anticorps anti-cardiolipine, sexe ratio F/H =2,4 ;
- 16 patients avec anticoagulant circulant. Sexe ratio F/H =2,2.

Les patients APL étaient majoritairement des femmes n=80 avec un sexe ratio F/H=2,75

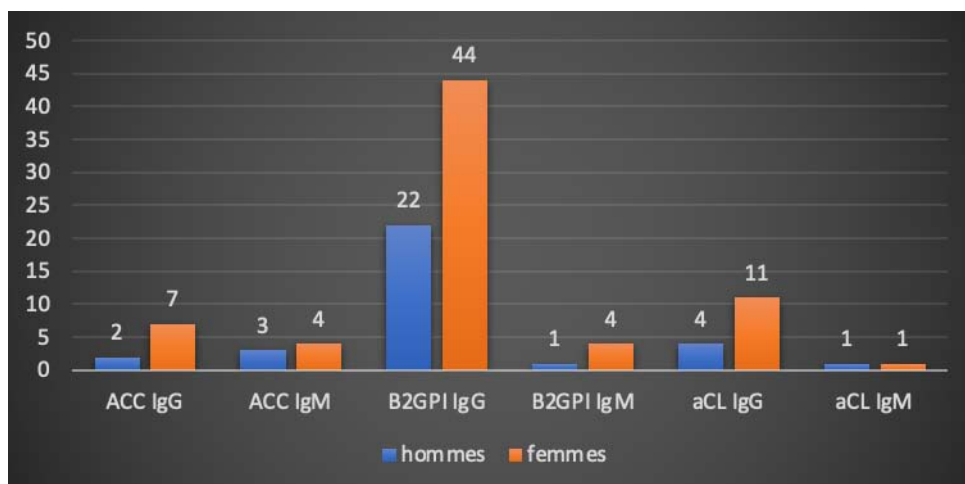


Figure-9 : Répartition des spécificités APL selon le sexe.

b. Répartition des APL selon les tranches d'âge :

La répartition par tranches d'âge montre une prédominance chez les femmes à partir de l'âge de 10 ans. (Figure-10)

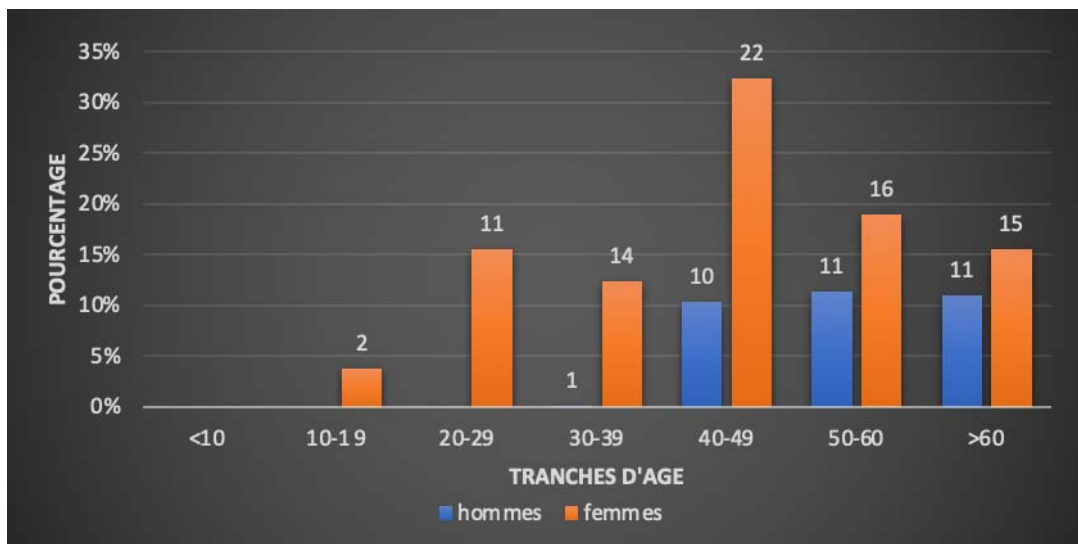


Figure-10 : Répartition des APL selon les tranches d'âge.

2.3. Les anticorps s anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) :

a. Répartition selon le sexe :

Les anticorps ASCA ont été positifs chez 109 des patients soit (5%), et 55% (n=60) d'entre eux étaient de sexe masculin (Figure-11).

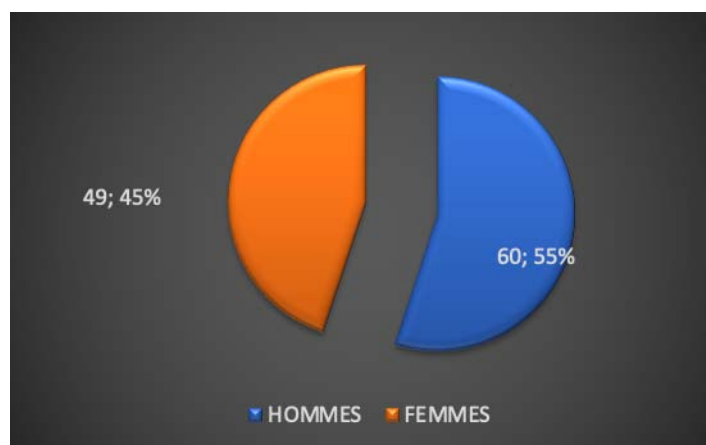
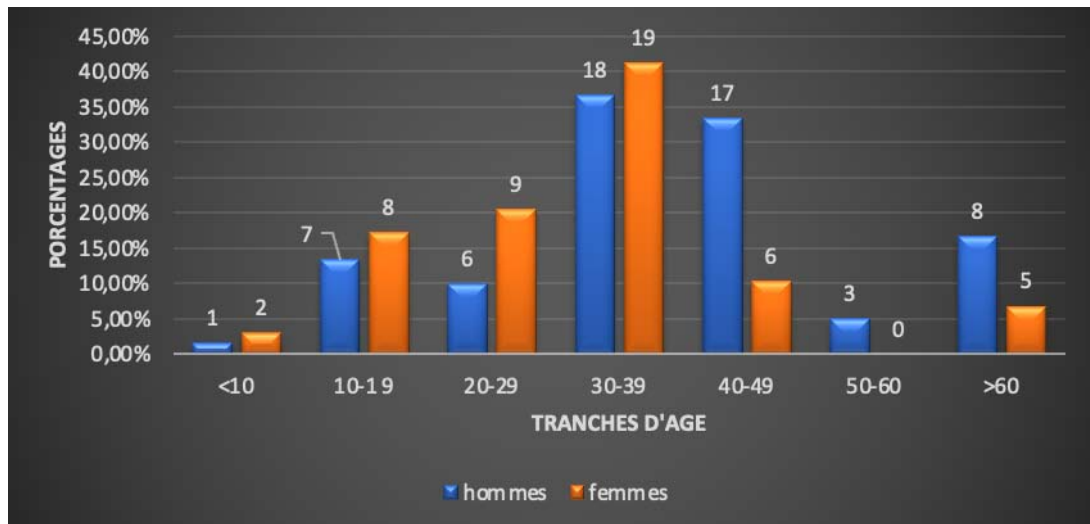


Figure-11 : répartition des ASCA selon le sexe

b. Répartition des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

La répartition des patients ASCA positifs par tranches d'âge a montré presque une égalité des sexes chez la tranche 39–39 ans, puis une nette prédominance chez les hommes au-delà de 40 ans (Figure–12).



Figure–12 : Répartition des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

3. Prévalence des auto-AC associés à des maladies spécifiques d'organes :

3.1. Les anticorps anti transglutaminases (tTGA) :

a. Répartition selon le sexe :

Les TGA étaient positifs chez 58 des patients (2,7%), dont 62% étaient de sexe féminin (n=39), avec un sexe ratio F/H de 1,625 (Figure–13).

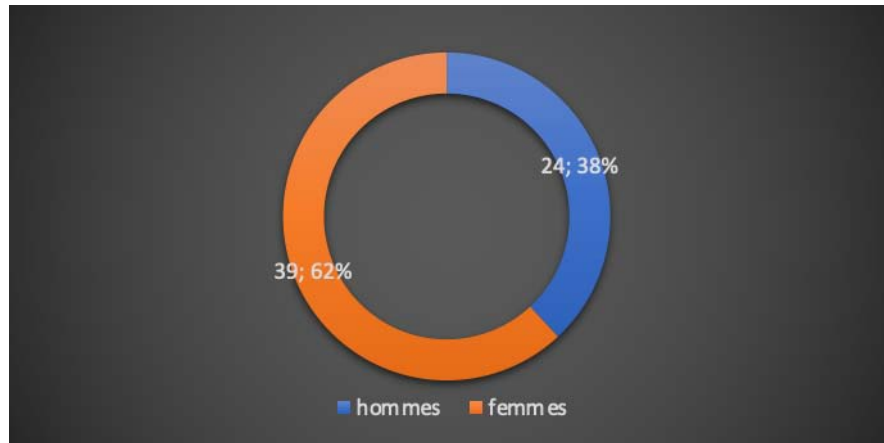


Figure-13 : Répartition des anticorps anti-tTG selon le sexe.

b. Répartition des tTGA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

Répartis selon les tranches d'âge, nous avons noté une prédominance féminine chez la population âgée de 10 à 30, avec cependant une prédominance masculine chez la tranche de moins de 10 ans, puis une relative égalité des sexes à partir de 30 ans (Figure-14).

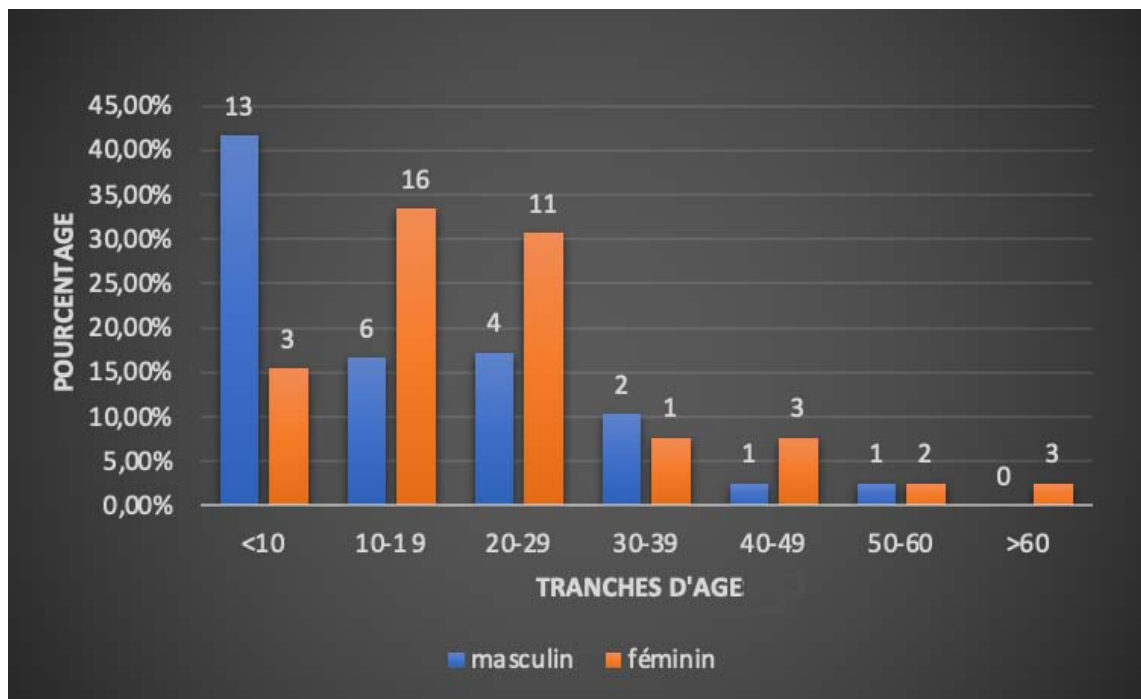


Figure-14 : Répartition des anticorps anti-tTG selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

3.2. Les anticorps spécifiques du foie :

Les autoanticorps spécifiques du foie étaient positifs chez 52 patients de notre étude (2,4%), incluant les anticorps anti-mitochondrie de type M2, anti SLA (antigène soluble du foie), anti muscle lisse (F-actine), anti cytosol (LC), anti LKM1 (Liver Kidney microsome), anti-Sp100 et anti-gp 210.

a. Fréquence des différents types d'autoanticorps spécifiques du foie selon le sexe :

La fréquence des auto-anticorps associés aux hépatopathies retrouvés chez notre population sont répartis selon le genre dans la (Figure-15), objectivant une large prédominance féminine pour l'ensemble de ces auto-anticorps.

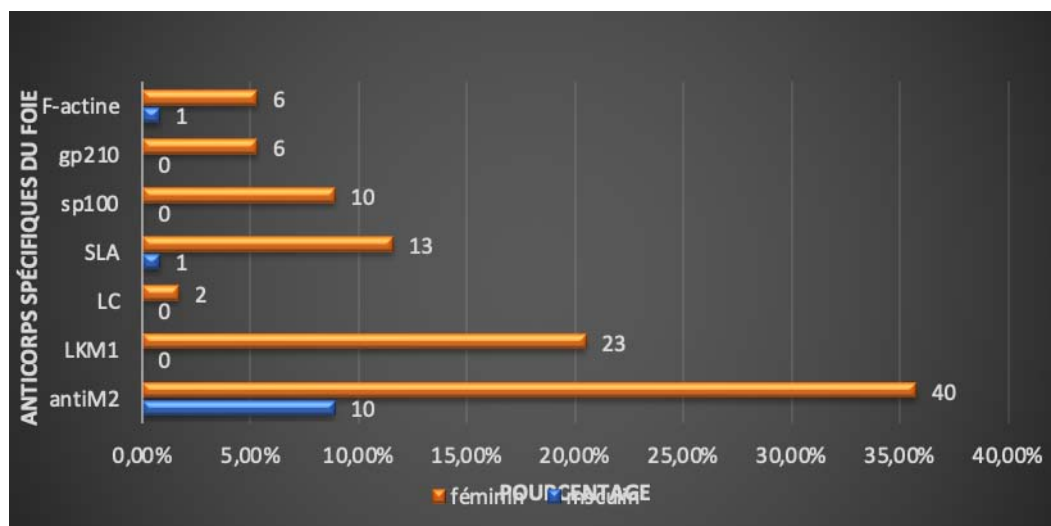


Figure-15 : Fréquence des différents types d'autoanticorps spécifiques du foie selon le sexe.

La fréquence des trois principaux isoformes des anticorps anti-M2, dominée par la spécificité M2nPDC est rapportée dans la (Figure-16).

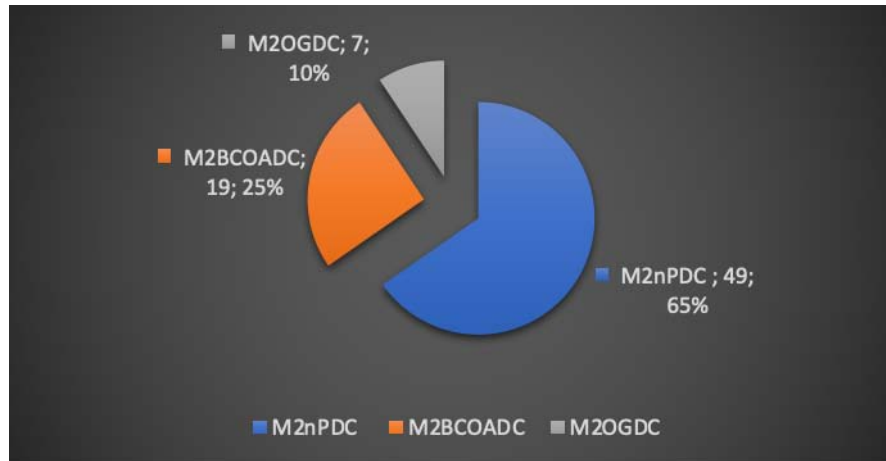


Figure-16 : Répartition des isoformes d'anticorps anti-M2 selon la cible antigénique.

b. Fréquence des différents types d'autoanticorps associés aux hépatopathies selon les tranches d'âge :

Répartis selon les tranches d'âge on note une prédominance des anticorps anti-M2 à partir de 30 ans, tandis que les anti-LKM1 prédominent au-deçà.

Les anticorps anti-SLA ont été détectés chez les tranches d'âge entre 10 et 39 ans avec une tendance à la diminution avec l'âge chaque décade.

Toutefois la fréquence des anticorps anti-sp100, anti-gp210 et anti-F-actine était relativement basse avec une tendance à l'élévation surtout à partir de 30 ans.

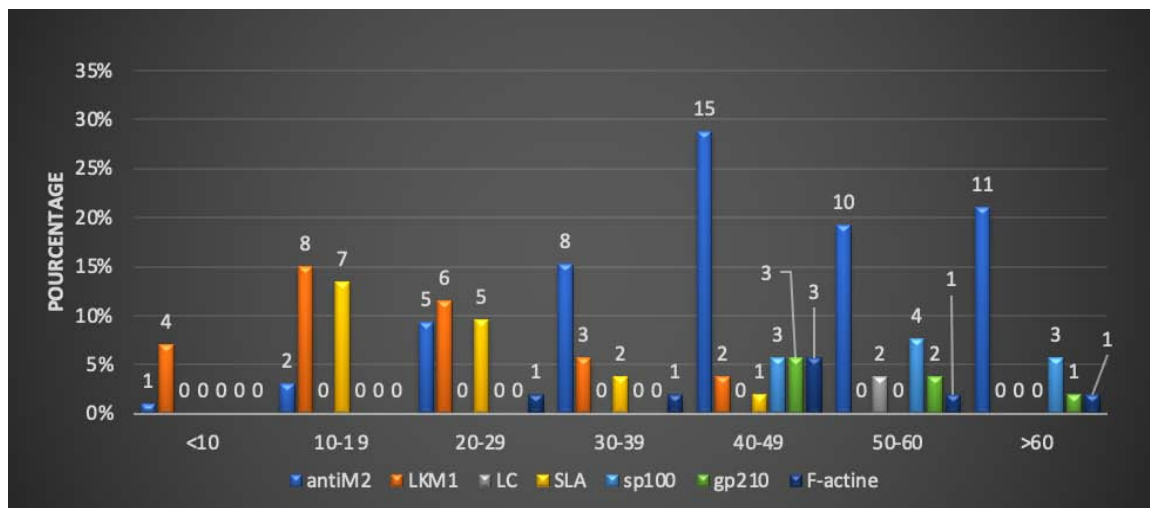


Figure-17 : Répartition des autoanticorps associés aux hépatopathies chez les deux sexes selon les tranches d'âge.

3.3. Anticorps associés au Diabète type 1 (DT1) :

La recherche des auto-anticorps généralement associés au DT1 a porté sur les anti-glutamic acid decarboxylase (GAD65), anti-ilots de Langerhans ICA et anti-insuline IAA.

a. Répartition selon le sexe :

La positivité de ces autoanticorps a été notée chez 205 des patients, soit 9,5% des cas. La répartition selon le genre a montré une prédominance féminine pour les AC anti-GAD65 et anti-ICA contre une prédominance masculine pour les AC anti-IAA (tableau I.)

Tableau I : Répartition des autoanticorps associés au DT1 selon le sexe.

Autoanticorps	Nombre de sujets positifs de sexe féminin	Nombre de sujets positifs de sexe masculin	Sex-ratio F/H
Anti-GAD	64 ; 68%	31 ; 32%	2,06
Anti-IAA	21 ; 32%	43 ; 68%	0,48
Anti-ICA	32 ; 70%	14 ; 30%	2,28

b. Répartition selon les tranches d'âge :

Répartis selon les tranches d'âges on note une prévalence élevée des anticorps associées au DT1 chez les patients âgés de moins de 30 ans, avec une recrudescence chez les plus âgés.

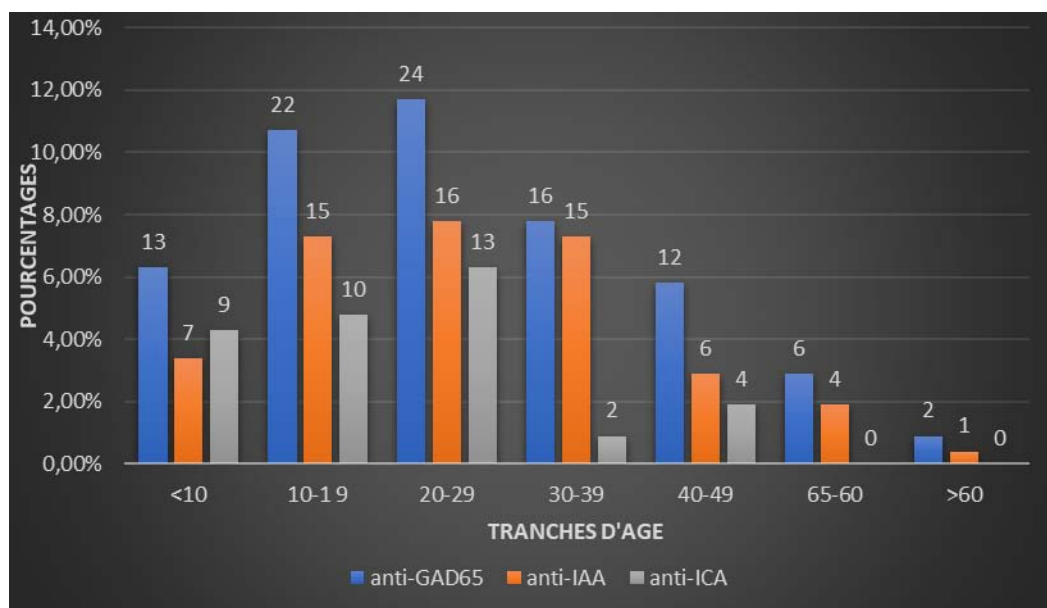


Figure-18 : Répartition des autoanticorps associés au DT1 selon les tranches d'âge.

3.4. Les anticorps antithyroïdiens :

La recherche des AC anti-thyroïdiens était positive chez 183 des patients (8,5%), dont 98 cas d'AC anti-Thyroperoxydase (TPO) et 85 cas d'AC anti-Thyroglobuline (TG).

a. Répartition des AC anti-thyroïdiens selon le sexe :

Les patients anti-TPO positifs étaient majoritairement représentés par des femmes, soit 88% des cas (n=86). Il en était de même pour les AC anti-TG majoritairement présents chez les femmes, avec 87% (n=74) (tableau II).

Tableau II : Répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG selon le sexe.

Autoanticorps	Nombre de sujets positifs de sexe féminin	Nombre de sujets positifs de sexe masculin	Sex-ratio F/H
Anti-TPO	88%	12%	7,16
Anti-TG	87%	13%	6,08

b. Répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG selon les tranches d'âge :

La répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG avait une tendance à l'élévation au fil des décennies avec une forte prévalence chez la population au-delà de 40 ans.

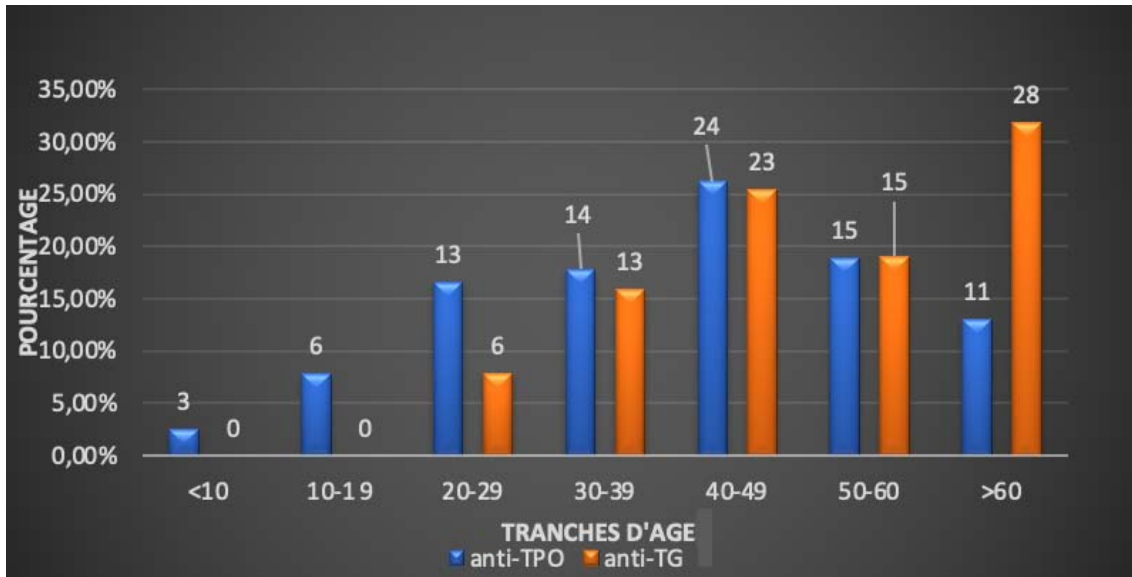


Figure-19 : Répartition des anticorps anti-TPO et anti-TG selon les tranches d'âge.

3.5. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) :

a. Répartition des anti-CCP selon le sexe :

Les anti-CCP étaient positifs chez 150 des patients, soit 7 % des cas, dont 77% (n=115) d'entre eux étaient de sexe féminin (sex-ratio=3,280) (Figure-20).

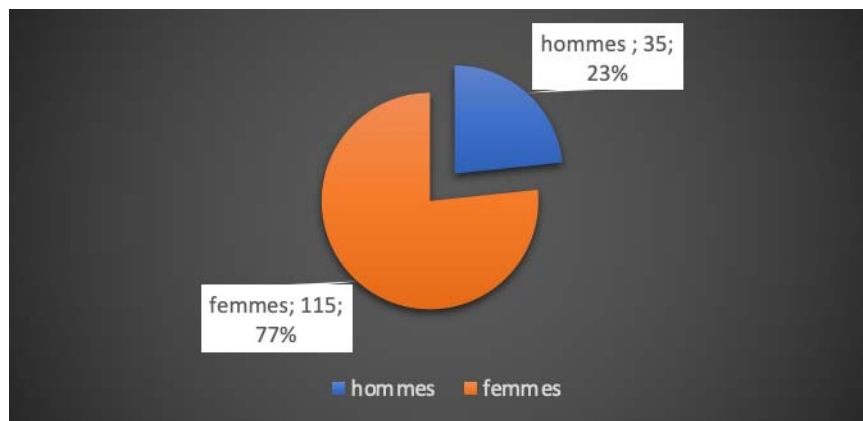


Figure-20 : Répartition des anticorps anti-CCP selon le sexe.

b. Répartition des anticorps anti-CCP selon les tranches d'âge :

Répartis selon les tranches d'âges ont noté une augmentation de la prévalence des anticorps anti-CCP à partir de 30 ans avec une tendance à l'ascension au fil des décades chez les deux sexes et avec une nette prédominance féminine. (Figure-21)

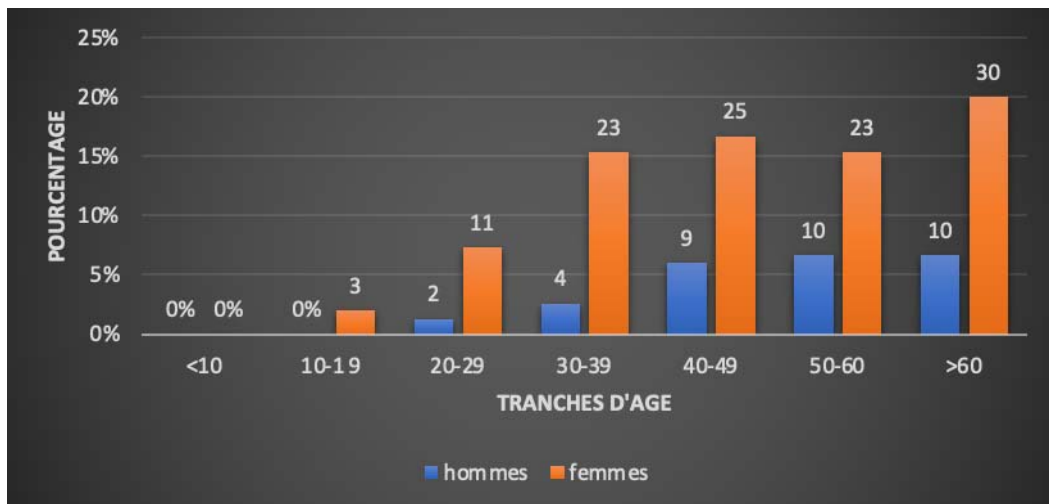


Figure-21 : Répartition des anti-CCP selon les tranches d'âge.



DISCUSSION



I. Les auto-anticorps :

On parle d'auto-anticorps quand ceux-ci s'attaquent aux propres constituants de l'organisme d'un individu (le « SOI ») et non pas aux agents exogènes à l'organisme (le « NON SOI »). Ces auto-anticorps sont fréquemment liées à des maladies auto immunes soit en tant que facteurs pathogéniques ou produits lors du développement de ces maladies [6]. Ils sont alors souvent considérés comme biomarqueurs diagnostiques voire pronostiques.

On distingue schématiquement cinq catégories d'autoanticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- les anticorps antinucléaires : ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus, la connectivite mixte, les myosites, etc ;
- les anticorps anti-tissus, anti-organes ou anti-cellules : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme la thyroïdite, l'hépatite auto-immune, le diabète, etc. ;
- les anticorps anti-IgG : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes ;
- les anticorps anti-phospholipides : ce sont les marqueurs du syndrome des anti-phospholipides qui peut être primitif ou secondaire ;
- les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles, marqueurs de grande valeur pour les vascularites systémiques [7].

1. Anticorps antinucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes non spécifiques d'organes

Les principaux AAN avec leurs spécificités auto-anticorps respectives les plus fréquemment recherchés en pratique clinique sont rapportés dans la (Figure-22). Ci-dessous.

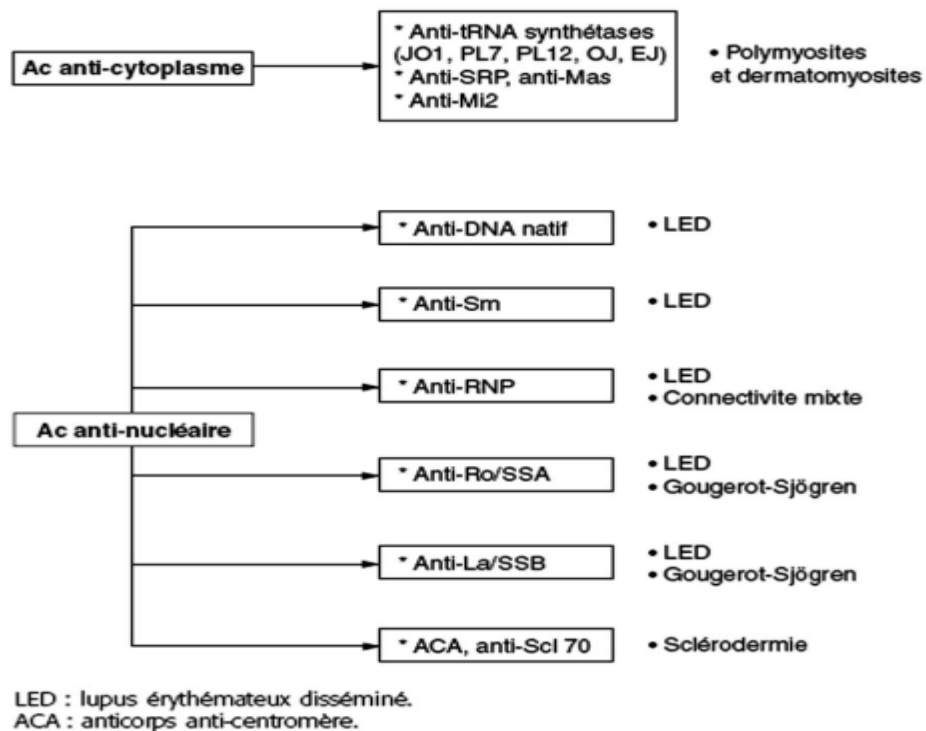


Figure-22 : Principales spécificités des AAN et leurs associations cliniques au cours des maladies de système.

2. Principaux autoanticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes

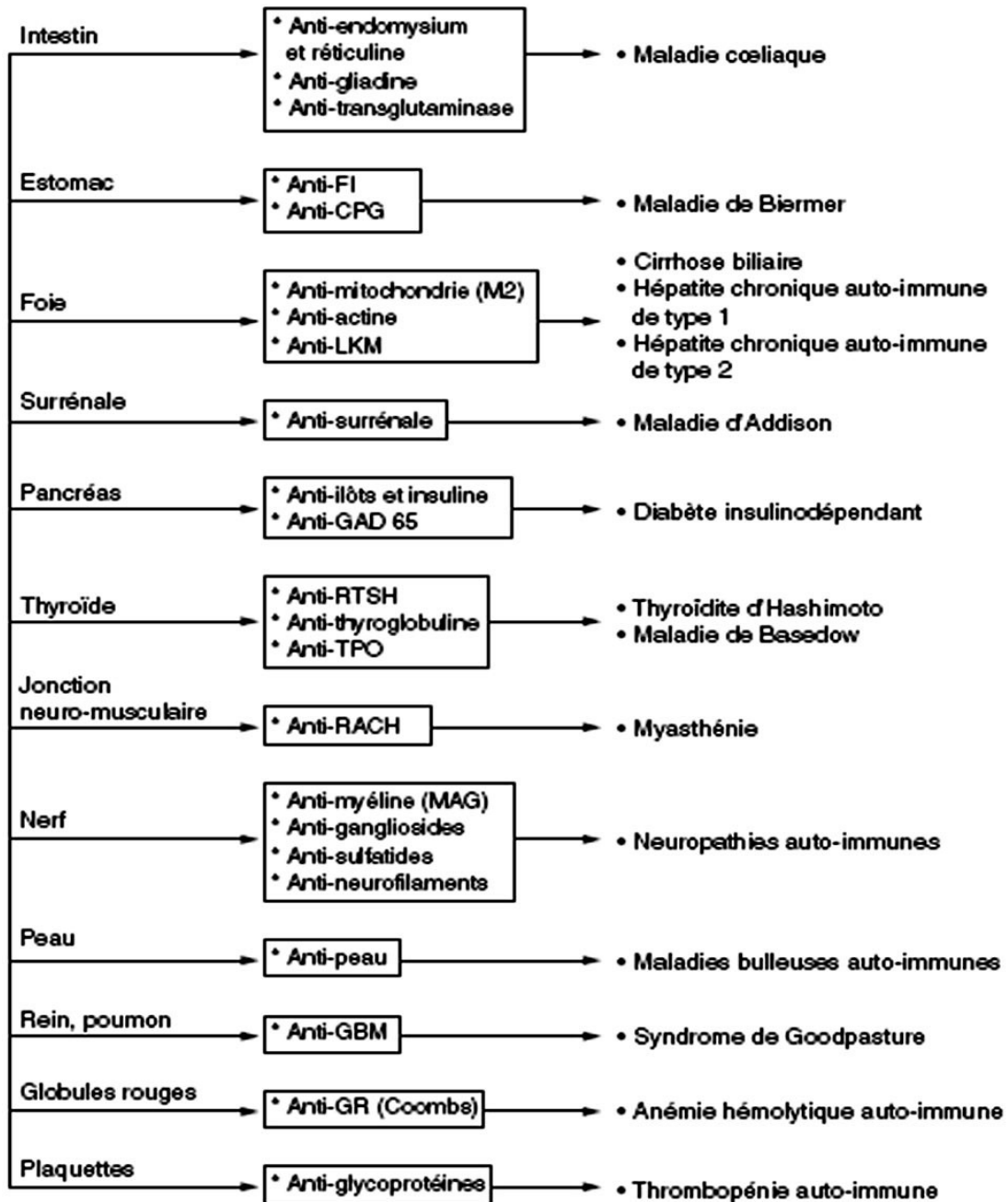


Figure-23 : Principaux autoanticorps associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

II. Intérêt clinique de la recherche des autoanticorps :

La norme ISO 15189 définit les analyses de biologie médicale comme étant des analyses qui apportent des informations utiles au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies ou à l'évaluation de l'état de santé des êtres humains [8].

L'utilisation en pratique des auto-anticorps (auto-AC) au laboratoire répond parfaitement à cette approche. En effet, l'évolution, au cours des dernières décennies, des techniques de détection a fortement conforté la place de la recherche des auto-AC dans la prise en charge des maladies auto-immunes [9].

Par ailleurs, la présence de ces auto-AC ne signifie pas, dans tous les cas, l'existence d'une maladie auto-immune. Ils sont retrouvés chez des sujets sains mais le plus souvent à des taux faibles ou modérés. Il est donc impératif que les résultats d'une recherche d'auto-AC soient interprétés en connaissance des éléments cliniques du patient [10].

Les auto-AC sont donc de véritables marqueurs biologiques des maladies auto-immunes et leur détection a progressivement fait partie des outils de diagnostic en pratique courante. Certains sont caractéristiques d'une pathologie et leur présence fait partie des critères diagnostiques. D'autres peuvent donner une orientation diagnostique ou être utiles dans le diagnostic différentiel [6]. La classification de certaines pathologies auto-immunes est basée sur la présence ou l'absence des auto-AC correspondants. Ils peuvent être également prédictifs de risque ou être un critère de suivi thérapeutique [11].

III. Les autoanticorps associés à des maladies auto-immunes non, spécifiques d'organes et influence des facteurs démographiques (l'âge et le sexe).

1. Les auto-anticorps antinucléaires et leurs spécificités autoanticorps.

1.1. Généralités :

Les anticorps antinucléaires (AAN) constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps de diverses spécificités.

On distingue deux sous-groupes :

- Les anticorps dirigés contre des acides nucléiques et des nucléoprotéines, représentés par :
 - Les anticorps anti-ADN
 - Les anticorps anti-Histones
- Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles : Ils reconnaissent des antigènes extraits de cellules thymiques ou " extractable nuclear antigens " ; représentés par :
 - Les anticorps anti-Sm
 - Les anticorps anti-RNP
 - Les anticorps anti-SS-A et SS-B
 - Les anticorps anti-Scl70, anti-Jo1 et autres

Les AAN peuvent aussi être dirigés contre des organites nucléaires, tels le nucléole ou le centromère [12].

🚩 Dépistage des anticorps antinucléaires :

Toute recherche d'AAN commence par une étape de dépistage, suivie de l'identification des spécificités auto-antigéniques reconnues. Un résultat négatif n'empêche pas toujours la réalisation des tests spécifiques car certains AAN peuvent échapper au dépistage initial, tels les anticorps anti-SSA et anti-Jo1 [13].

✚ Techniques de détection :

La technique la plus employée pour la recherche des AAN est l'immunofluorescence indirecte qui peut être réalisée soit sur coupe de foie de rat soit sur cellules Hep-2. Le sérum est testé à différentes dilutions qui sont poursuivies jusqu'à extinction de la fluorescence. L'inverse de la dernière dilution positive donne le titre du sérum [14].

✚ Résultats :

La distribution de la fluorescence sur les coupes de foie de rat ou sur les cellules Hep-2 (Figure-24) peuvent changer au cours des dilutions avec les qualificatifs suivants [15] :

- " Homogène " en cas de positivité de tout le noyau, mis à part les nucléoles sans ponctuation.
- " Moucheté " en cas de présence de nombreux grains fins non comptables.
- " Nucléolaire "
- " Périnucléaire " avec un fond faible homogène et une ligne fine circulaire autour du noyau bien marquée. La plaque équatoriale est négative.
- " Centromérique ", uniquement observable sur cellules Hep2, en cas de présence d'une quarantaine de grains égaux entre eux et présents pour certains dans les nucléoles. Les points deviennent des traits au niveau de la plaque équatoriale dans les cellules en mitose.
- " A grains nucléaires multiples " ou dots nucléaires, sous forme de 1 à 25 grains par noyau, inégaux entre eux, non présents dans les nucléoles et non visibles dans les cellules en mitose.

Une fluorescence cytoplasmique des cellules HEP2 (mitochondries, ribosomes, filaments, etc....). demande un contrôle sur coupes d'organe.

L'aspect de la fluorescence peut donner une indication sur la spécificité de l'auto-anticorps détecté mais ne dispense pas de la réalisation de tests spécifiques pour caractériser l'AAN [16].

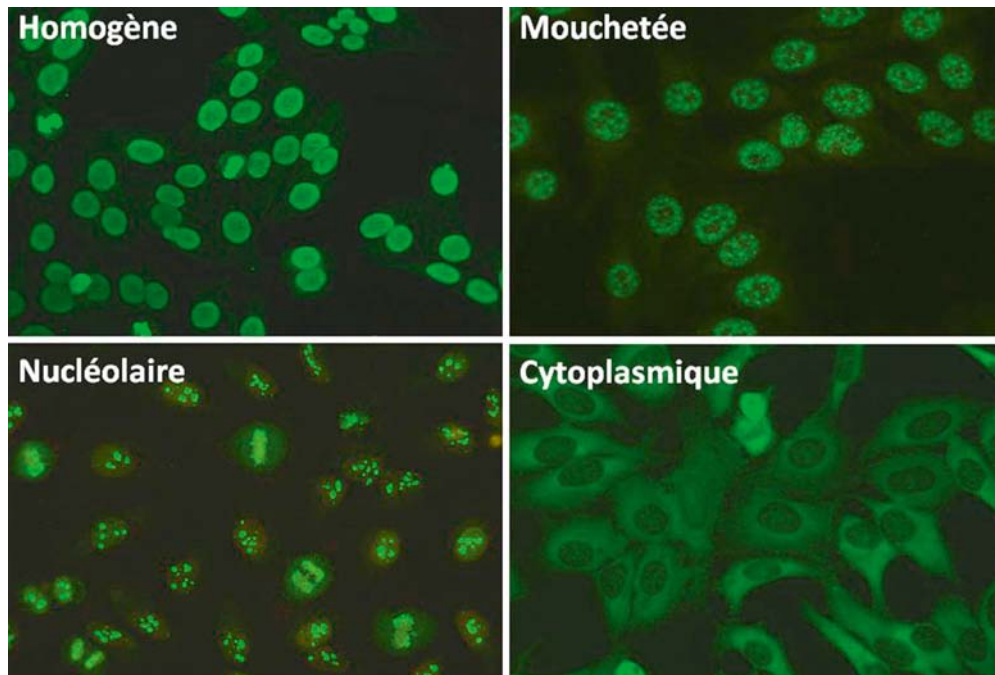


Figure-24 : Anticorps anti-nucléaires, aspects de la fluorescence[16].

✚ Valeur diagnostique des AAN :

On observe des AAN dans de nombreuses maladies (Tableau 2), mais c'est au cours du LES que l'on retrouve fréquemment les AAN de plus forts titres. Généralement, il n'existe pas de corrélation entre le titre des AAN et l'évolutivité de la maladie [12].

Tableau III : Fréquence des AAN dans les différentes maladies[14].

Maladies	AAN (%)
Lupus Erythémateux Disséminé	72-100
Lupus Discoïde	22-46
Lupus Induit	15-77
Connectivites Mixtes	100
Syndrome de Sjögren	40-70
Sclérodémie systémique	40-80
Polyarthrite Rhumatoïde	15-30
Poly- et Dermatomyosite	8-29
Péri-Artérite Noueuse	0
Myasthénie	53
Hépatites virales	58
Leucémie lymphoïde	20
Sujets Normaux > 60 ans	16
Sujets Normaux	2

a. Anticorps anti-ADN natif :

Les anticorps anti-ADN constituent un groupe hétérogène au sein duquel on distingue :

- Les anticorps qui se combinent exclusivement avec l'ADN natif (ADNn, bicaténaire) : Ce sont les auto-Ac les plus spécifiques du LES, à côté des AC anti-Sm. Leur présence suffit à affirmer le diagnostic.
- Les anticorps qui se combinent avec l'ADN natif et dénaturé sont très caractéristiques de la maladie. Ce sont les plus fréquents des anticorps anti-ADN natif.
- Les anticorps anti-ADN dénaturé : Ils ne sont pas caractéristiques du LES. On les observe dans plus de 50% des cas de lupus induit, et très fréquemment dans les autres connectivites et les syndromes inflammatoires de toutes étiologies. Ils sont aussi fréquents chez les personnes âgées en dehors de toute maladie [12].

🚦 Techniques de détection

Trois techniques sont actuellement utilisées pour la mise en évidence des anticorps anti-ADN natifs (tableau IV).

L'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* : cette technique utilise comme substrat antigénique l'ADN natif stocké dans le kinétoplaste de ce trypanosome non pathogène pour l'homme. C'est une technique très spécifique et sensible. Elle permet un dosage semi-quantitatif des anticorps, et aussi d'en définir la classe (IgG, IgM, IgA) et la capacité à fixer le complément [17].

Le test de Farr : ce test repose sur la détection de complexes antigène-anticorps constitués avec de l'ADN natif marqué par un radio-isotope ajouté au sérum. Cette méthode, beaucoup plus sensible, détecte les anticorps anti-ADN natif de forte affinité. Ce sont ces anticorps qui sont généralement associés à l'apparition d'une glomérulonéphrite.

Les dosages immuno-enzymatiques : réalisés en phase solide, ces tests sont aussi sensibles, aussi spécifiques que le test de Farr. La technique ELISA permet en outre de déterminer la classe de l'anticorps anti-ADN natif [18].

Valeur diagnostique des Ac anti-ADN natif

Les IgG anti-ADN natif sont très spécifiques du LES. Elles constituent le stigmata biologique le plus évocateur de la maladie lupique et sont présentes chez > 90% des patients à un moment donné de leur maladie [19].

Le titre des anticorps anti-ADN natif est corrélé avec l'évolutivité du LES ; son accroissement doit faire redouter la survenue d'une complication viscérale, notamment rénale.

Les IgM ne sont pas spécifiques et peuvent être observées dans d'autres connectivites et au cours de certaines infections virales [17].

Tableau IV : Valeur diagnostic des anticorps anti-ADN natifs dans le LES [19].

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive +
IFI sur <i>C. luciliae</i>	38	98	46
Test de Farr	90	99	93
ELISA	79	97	83

b. Anticorps anti-Histones

Les histones sont des protéines basiques riches en arginine et en lysine. Ces protéines sont intrinsèquement associées à l'ADN formant ainsi la chromatine. Il existe cinq classes différentes d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4. Des anticorps contre les différentes classes d'histones ont été décrits dans le lupus mais ils ne sont pas restreints à cette pathologie.[20]

Techniques de détection :

Les premières techniques, représentée par la fixation du complément et l'immunofluorescence indirecte (IFI), manquaient de reproductibilité et de sensibilité. Ces méthodes sont aujourd'hui supplantées par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA utilisant comme substrat antigénique des fractions d'histones isolées.[21]

Signification clinique des AC anti-histones :

Anticorps anti-Histones et LES : les anticorps anti-histones figurent parmi les auto-anticorps les plus fréquents dans le LES. Ils sont détectés chez 70% des patients non sélectionnés et peuvent atteindre 80% chez des patients en phase active de la maladie. Dans le LES, des anticorps anti-histones de toute spécificité ont été décrits avec cependant une plus grande fréquence des anti-H1 et des anti H2B. Il existe en outre une liaison entre les réponses auto-immunes anti-ADN et anti-Histones : chez la plupart des patients positifs en anti-ADN, on retrouve des AC anti-Histones. Cependant, les anticorps anti-Histones ne sont pas nécessairement accompagnés d'AC anti-ADN [22].

Anticorps anti-Histones et LES induit par les médicaments : Dans 100% des lupus induits par les médicaments, on trouve des anticorps anti-Histones. Le dimère H2A-H2B isolé ou associé à l'ADN constitue la cible préférentielle des anticorps anti-histones dans le lupus induit par la procainamide. La présence d'anticorps anti-histones H2A-H2B de classe IgG est corrélée aux formes symptomatiques des lupus induits par la procainamide, la quinidine, la D-pénicillamine. Ils sont retrouvés dans le lupus systémique avec une fréquence de 15 à 20%. Dans le lupus induit par l'hydrazine, les AC réagissent de façon préférentielle contre les histones H3 et

H4 isolées, non liées à l'ADN. Pour le diagnostic différentiel entre un LES idiopathique et un lupus induit par les médicaments, seul compte donc un résultat négatif, qui suggère fortement un LES idiopathique.[23]

Anticorps anti-Histones et autres syndromes auto-immuns : les anticorps anti-histones sont également détectés dans de nombreux rhumatismes inflammatoires. Leur fréquence d'association avec la PR varie de 15% dans les formes non compliquées à 75% dans la PR compliquée avec vascularite et 83% dans la PR compliquée d'un syndrome de Felty. Dans la PR juvénile, les anticorps anti-Histones sont présents dans 50 à 75% des cas avec une incidence plus élevée dans les formes avec uvéites.

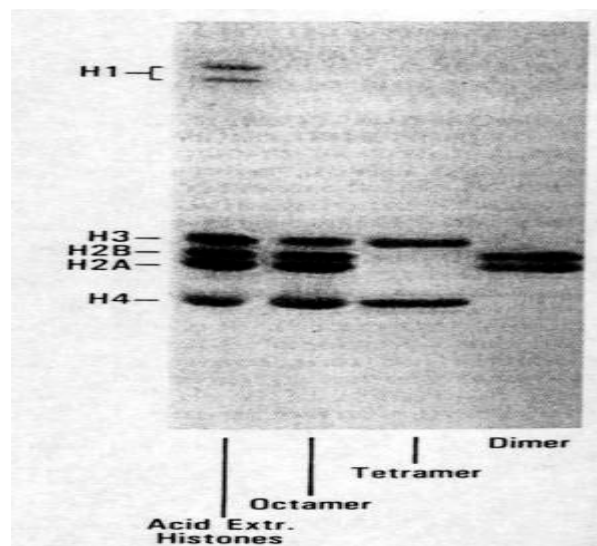


Figure-25 : Différents types d'histones en immunoélectrophorèse.

c. Anticorps anti-Centromère :

Avant de se diviser, la cellule double ses chromosomes par réplication de l'ADN. Le centromère est la zone du chromosome au niveau de laquelle, pendant la mitose, les deux chromosomes frères restent attachés avant de se séparer. Il existe à ce niveau une structure appelée kinétochore qui permet l'arrimage des chromosomes sur les fibres du fuseau mitotique pour permettre leur migration vers les deux pôles de la cellule. Les anticorps anti-Centromères,

qui devraient plutôt être appelés anti-Kinétochore, reconnaissent différentes protéines de cette structure[24].

✚ **Technique de détection :**

La détection des anticorps anti-centromères par IFI nécessite donc un substrat comportant de nombreuses cellules en division comme les cellules Hep-2. Sur ces cellules, les anti-centromères donnent un aspect de fluorescence caractéristique avec : sur les cellules en division un marquage des chromosomes sur la plaque équatoriale (métaphase). Sur les cellules en interphase, un marquage moucheté des noyaux représenté par 46 grains fluorescents, de taille moyenne, régulière et d'intensité identique[25].

✚ **Signification clinique des Ac anti-Centromère :**

Ces anticorps sont essentiellement associés au syndrome CREST, pour lequel leur sensibilité est de l'ordre de 95%. Ils sont très rarement retrouvés dans les formes systémiques de sclérodémie pour lesquelles on retrouve des anti-Scl70. Si bien que certains auteurs considèrent la présence d'anti-centromère et d'anti-Scl70 comme mutuellement exclusive[25].

Les anticorps anti-centromères peuvent aussi être mis en évidence chez des malades atteints de cirrhose biliaire primitive, maladie parfois associée aux sclérodémies. Il s'agit le plus souvent d'une forme CREST[26].

d. Les différents anticorps anti-ECT :

La recherche d'anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles présents dans des extraits de cellules thymique de lapin permet de reconnaître des anticorps spécifiques de certaines ribonucléoprotéines et d'ARN[27].

✚ **Techniques de détection**

Il existe plusieurs méthodes d'identification des anticorps spécifiques :

- L'hémagglutination passive est réalisée à l'aide d'hématies recouvertes d'antigènes nucléaires. Seuls les anticorps anti-Sm et anti-RNP peuvent être détectés ainsi. Cette technique est obsolète[28].

- L'immunodiffusion double en gélose et la contre-immunoelectrophorèse. Ces méthodes reposent sur le principe de l'immunoprécipitation en présence d'extrait de cellules thymiques de lapin. Cet extrait permet la détection de la plupart des anticorps anti-ECT. Certains anticorps nécessitent cependant l'utilisation d'autres substrats pour leur mise en évidence (thymus de veau ou rate humaine pour les anticorps anti-Ro/SS-A)[25].

- Méthodes Immunoenzymatiques : Les dosages de type ELISA ne sont pas entré en pratique courante à cause de la difficulté d'obtenir une gamme complète d'antigènes purifiés. Les antigènes recombinants produits par génie génétique se révèlent décevants car constitués uniquement des chaînes protéiques de la ribonucléoprotéine[15].

❖ Anticorps anti-Sm :

Les AC anti-Sm, dénommés d'après la malade chez qui ils ont été décrits, ont été initialement identifiés par Eng Tan en immunodiffusion. Ces anticorps sont hautement caractéristiques du LES. Ils sont présents dans 10 à 25% des sérums de patients[29].

Les anticorps anti-Sm précipitent une famille de protéines associées à différentes chaînes d'ARN. Les auto-antigènes reconnus par les anticorps anti-Sm appartiennent à la famille des Usn RNP. Les Usn RNP sont des particules nucléaires composées de petits ARN et de protéine. Les ARN constituant ces particules sont riches en Uridine d'où le préfixe Usn RNP. On a identifié 13 Usn RNP. Les anticorps anti-Sm reconnaissent 5 déterminants antigéniques appelés B'/B, D, E, F et G. Ces déterminants antigéniques sont communs aux U1, U2, U4 RNP. Des études immunogénétiques ont montré l'association des anticorps anti-Sm avec l'antigène HLA DR7[30].

Si tous les travaux s'accordent sur la valeur diagnostique des anticorps anti-Sm, leur intérêt pronostique n'a pas été établi. En effet, la présence et le titre des anticorps anti-Sm ne sont pas corrélés avec l'évolutivité de la maladie ni avec une atteinte viscérale[31].

❖ Anticorps anti-U1RNP

Les anticorps anti-RNP, ont été identifiés par Sharp en 1971 par immunodiffusion dans le sérum de patients atteints de connectivite mixte, dont ils constituent le marqueur sérologique. Typiquement associé avec les anti-Sm. Ils reconnaissent le polypeptide de 70Kd de la molécule de U1-RNP et les déterminants A et C de la protéine.

Ils sont retrouvés dans le LES avec une fréquence de 25 à 30%, mais aussi au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie, de la polymyosite, et même dans le lupus induit par les médicaments.

Les molécules Sm et U1RNP interviennent dans l'épissage des ARN pré-messagers[13].

❖ Anticorps anti-Ro/SS-A

La première description des anti-Ro/SS-A et des anti-La/SS-B remonte à 1962. Les systèmes Ro/SS-A et La/SS-B sont similaires aux systèmes Sm et U1-RNP.

Ils sont constitués par des particules intracellulaires composés de protéines complexées à de petits ARN. Le motif antigénique reconnu par les anticorps est porté par la partie protéique de la ribonucléoprotéine. L'antigène Ro/SS-A est composé d'au moins deux protéines de 60 et 52 kDa, complexées avec de petits ARN cytoplasmiques appelés Y1, Y2, Y3, Y4 et Y5. Ces ARN sont synthétisés dans le noyau sous le contrôle d'une ARN polymérase III. La fonction de la protéine Ro est encore inconnue[32].

Les substrats antigéniques classiquement utilisés pour la détection des anticorps anti-nucléaires sont peu adaptés à la recherche des anticorps anti-Ro. En effet, les anticorps anti-Ro ne sont généralement pas détectés par IFI, et rarement sur cellules Hep-2. Les extraits de cellules thymiques utilisés pour la détection des autres anticorps antinucléaires sont peu riches en antigène Ro. On leur préfère des préparations de Ro purifié à partir de splénocytes humains[33].

La présence des anticorps anti-Ro est associée à deux grandes connectivites : le lupus érythémateux disséminé (30% des LES) et le syndrome de Gougerot-Sjögren (70% des GS primaires, 30 % des GS secondaires)[34]:

- Au cours du LES, les anti-Ro sont associés environ une fois sur trois à des anticorps anti-La/SS-B. Des études immunogénétiques ont montrés l'association de l'anti-Ro avec l'antigène DR3 et un déficit en C4A ou avec l'antigène DR2 (lupus avec déficit en C2) Les lupus avec déficit en C2 ont rarement des taux élevés d'anticorps antinucléaires et anti-ADN mais ils ont plus d'une fois sur deux des anti-Ro[33].
- Cinq à dix % des lupus n'ont pas d'anticorps antinucléaires. Chez ces 60% de ces patients, les AC anti-Ro constituent le seul stigmate biologique. Les formes négatives en anticorps antinucléaires et positives en anti-Ro correspondent généralement à des lupus subaigus caractérisés par une atteinte cutanée extensive[35].
- Le bloc auriculo-ventriculaire congénital et le bloc de branche : il surviennent chez le nouveau-né de mère lupique avec anti-Ro une fois sur vingt mais aussi chez le nouveau-né de mère atteinte de n'importe quelle connectivite avec AC anti-Ro. Dans sa forme modérée, le bloc auriculo-ventriculaire peut être transitoire. Dans sa forme grave, il peut aboutir à la mort fœtale. Les anticorps anti-Ro ont une responsabilité directe dans le trouble de la conduction, en se fixant sur les cellules du faisceau de His. La présence d'anticorps anti-Ro dans le sang maternel impose donc une surveillance fœtale accrue. Ces enfants ont souvent, en outre, un lupus néonatal[36].
- Le lupus néonatal : le nouveau-né présente une éruption cutanée annulaire du visage, du cuir chevelu et du tronc parfois dès la naissance, plus souvent après quelques jours d'exposition à la lumière. Cette éruption disparaît en moins de six mois pour ne plus récidiver. Les anti-Ro responsables de cette affection sont d'origine maternelle comme en atteste leur disparition du sérum du nourrisson vers le sixième mois. Ils sont directement impliqués dans la pathogénie du lupus néonatal par lymphocytotoxicité dépendante des anticorps[37].

❖ Anticorps anti-La/SS-B

Le complexe La/SS-B est constitué d'une protéine phosphorylée de 48kD couplée à des ARN transcrits par l'ARN polymérase III. Les ARN identifiés correspondent aux précurseurs de

l'ARNt et de l'ARN ribosomal 5S et 7S. Certains ARN d'origine virale (EBV, VSV) peuvent être associés à la protéine La[38].

La protéine L**a se liant presque exclusivement à des ARN synthétisés par la ARN polymérase III, certains auteurs lui auraient trouvé un rôle dans l'assemblage de ce type d'ARN.

Les anticorps anti-La/SSB sont rares au cours du lupus. On les retrouve seulement dans 5 à 15% des cas. Leur présence incite à rechercher l'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les AC anti-La sont presque toujours associés aux AC anti-Ro dans le sérum, mais la réciproque n'est pas vraie. Les anticorps anti-La/SS-B sont retrouvés chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, dans ce cas, la prévalence moyenne des anti-La est d'environ 70% au cours du GS primaire et de 5 à 15% des GS secondaires[32].

❖ Anticorps anti-Ma

Ils sont fréquents dans le lupus et accompagnent surtout des lupus graves avec atteinte rénale et hypertension artérielle, et atteinte neurologique.

Les anti-Ma (Ma1, Ma2 ou Ta) reconnaissent des protéines d'une même famille. Les anti-Ma réagissent avec les protéines Ma1 (37 kDa) et Ma2 (40 kDa) et les anticorps anti-Ta réagissent seulement avec la protéine Ma2 (40 kDa)[39].

❖ Anticorps anti-PCNA

L'antigène PCNA est une protéine de 36 kD identifiée comme une protéine auxiliaire de l'ADN polymérase delta. Recherchés par immunofluorescence sur cellules Hep-2, ils sont présents chez moins de 5% des sujets lupiques. Ils caractérisent les LES avec atteinte rénale grave et atteinte neurologique[14].

Tableau V : Fréquence des différents auto-AC dans les différentes connectivites [27].

	ADN natif	Histone	Sm	RNP	Ro	La	PCNA	Scl70	Centromère	Jo1	Pm/Scl
LES	90%	70%	30%	35%	50%	15%	5%	-	-	-	-
LIM	rare	95%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMS	-	-	-	100%	-	-	-	-	-	-	-
PR	-	15%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SS	-	-	-	-	70%	50%	-	-	-	-	-
Scl distale	-	-	-	10%	-	-	-	80%	-	-	-
Scl Proximale	-	-	-	-	-	-	-	-	90%	-	-
Poly-myosite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30%	5%

❖ Anticorps anti-Jo1

L'antigène est Jo1 présent dans le noyau des hépatocytes de veau et les fibres musculaires humaines. Les anticorps spécifiques donnent en IFI un aspect moucheté. L'antigène Jo1 est résistant à la DNAase et à la RNAase mais est sensible à la trypsine. Son poids moléculaire est de 150 kDa[40].

L'AC anti-Jo1 est présent dans 31% des PM, particulièrement en cas d'atteinte pulmonaire, 4.5% des DPM et 4.5% des formes intriquées avec d'autres connectivites. En revanche, on ne les retrouve pas dans les connectivites en l'absence d'atteinte polymyositique, ni dans les dystrophies musculaires non inflammatoires[41].

❖ Anticorps anti-PM/Scl

Ils donnent une fluorescence nucléolaire homogène. Ils reconnaissent des antigènes solubles du noyau constitués de 11 protéines de poids moléculaire de 20 à 110 kD. Leur nom vient de leur présence dans les syndromes de chevauchement associant des signes de polymyosite et des signes de sclérodermie avec un risque élevé d'atteinte rénale[42].

❖ Anticorps anti-Nor 90

Ils reconnaissent un constituant de 90kD situé au niveau du centre organisateur du nucléole. Ils donnent une fluorescence nucléolaire mouchetée. Ils ne sont pas spécifiques des sclérodermies et sont fréquemment retrouvés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren[43].

❖ Les anticorps anti-Ku

Ils reconnaissent une protéine non histonique de la chromatine de 80 kD. Ils peuvent donner une fluorescence nucléolaire mais sont plus souvent responsables d'un marquage nucléaire réticulé. Comme les anti-PM/Scl, ils sont fréquemment rencontrés dans les syndromes de chevauchement entre polymyosite et sclérodermie [43].

❖ Les anticorps anti-PM1

Ils ont été décrits par REICHLIN par immunoprécipitation entre un sérum de malade et un extrait de thymus de veau. Ces anticorps sont présents dans 60% des polymyosites, 17% des dermatopolymyosites, et 85% des polymyosites associées à une sclérodermie. En dehors des chevauchements avec la sclérodermie, cet autoanticorps ne permet pas de définir une forme clinique particulière de polymyosite[44].

✚ Valeur diagnostique des anticorps anti ECT (ENA) :

Tableau VI : les principaux anticorps antinucléaires leurs cibles antigéniques et fréquence lors des différentes affections systémiques[38].

Ac	Maladie	Ag
Anti-Sm	10-30% LES	B-B' 29kD D 16 kD U1,2,4,5,6 ARN
Anti-U1RNP	CM de Sharp 35% des LES 15% des SCL PR, PM	A 22 kD C 33 kD U1 ARN
Anti-PCNA	< 10% LES	Protéine auxiliaire de l'ADN polymérase 36 kD
Anti-SCL70	50% des Scl Systémiques LES	and Topoisomerase I 70 kD
Anti-La/SS-B	50% des GS I 20% des GSII 10% des LES	RNAse polymérase III 47 kD
Anti-Ro/SS-A	80% des GS I 40% des GSII 30% des LES	52 kD
Anti-Jo1	50%PM avec atteinte respiratoire	Histidyl tRNA synthétase

Les Ac anti-ECT permettent de poser le diagnostic de connectivite, mais, en dehors des Ac anti-Sm qui sont hautement caractéristiques du LES, ils ne permettent généralement pas de préciser la nature de la connectivite et ne sont souvent que des éléments d'orientation[45].

1.2. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des AAN et anti-DNA :

a. Les AAN et anti-DNA natif selon le sexe :

Les données démographiques de notre population montrent que les femmes ont un risque plus élevé d'ANA et d'anti-DNA natifs que les hommes, avec un sex-ratio de 6,1 et de 6,6 respectivement.

Il serait utile de relier ces données à des informations sur l'incidence des différentes maladies du tissu conjonctif. Malheureusement, l'enquête complétée par les patients participant à notre étude ne comportait pas de questions sur les affections systémiques et les différentes manifestations cliniques. En outre, il n'existe pas d'enquêtes statistiques pertinentes pour la population marocaine à ce propos. Parmi les individus ANA-positifs, il y avait une nette prédominance des femmes sur les hommes, ce qui est cohérent avec d'autres observations mondiales (Tableau VII).

Tableau VII : Le Sex-ratio (F/H) des AAN et anti DNA natifs selon les différentes études.

L'étude	Le nombre de cas étudiés	Sex-ratio F/H	
		AAN	Anti-DNAn
Haddouk et al [46] 2004, Tunisie	2097	4,1	3,9
Ranjana Walker Minz et al., [47] 2011, Inde	36310	3,1	3
Notre étude, 2023	351	6,1	6,6

La raison de cette prédominance féminine n'est pas complètement comprise. Néanmoins, la découverte d'un modèle similaire de dominance féminine dans la production d'ANA suggère que des facteurs hormonaux ou autres, liés éventuellement au chromosome X jouent un rôle dans ce processus.

En effet, les œstrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet suppresseur sur la réponse immunitaire.

b. Les AAN et anti-DNA selon l'âge :

Chez les patients de 30 à 50 ans, le pourcentage de résultats positifs reste à 20,5-22,5% pour chaque intervalle de 10 ans. Au total, 84 % des patients ANA-positifs avaient plus de 40 ans et 64 % plus de 50 ans. Considérant que le risque de positivité ANA chez les femmes est jusqu'à 81% plus élevé, il n'est pas surprenant que dans toutes les tranches d'âge, le

pourcentage de positivité ANA chez les femmes soit plus élevé que chez les hommes. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature (Tableau VIII).

Tableau VIII : Positivité des ANA et des Ac anti-DNA et tranche d'âge prédominante selon les différentes études.

L'étude	La tranche d'âge prédominante	
	AAN	Anti-DNAatif
Tunisie S.Haddouk et al [46] 2004	Moyenne de 44,5 ans	35±10 ans
Angleterre S.Feki et al [48] 2012	20- 30 ans et 40-50	36,8 ans
L'Amérique Satoh M et al.[49] 2012	40 - 49 ans	40 - 50 ans
Rabat CHAKAR Charki et al. [50] 2019	40-49 ans et 50-59 ans	38,5±8,6ans
Notre étude	30-50 ans	40-49 ans

2. Autres spécificités :

2.1. Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

a. Généralités :

Auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Deux spécificités majeures ont été décrites : anti-myéloperoxydase (MPO) et anti-protéinase 3 (PR-3)[51].

Les ANCA sont de bons marqueurs sérologiques des glomérulonéphrites et des vascularites nécrosantes. Outre leur intérêt dans le diagnostic et le suivi de ces maladies, ils ont un rôle direct dans la pathogénie de ces affections[52].

Ce sont des marqueurs diagnostiques des vascularites, dont ils ont changé le diagnostic et la classification. Ils sont également utiles au diagnostic de maladies inflammatoires

chroniques de l'intestin et parfois d'hépatopathies auto-immunes. Leur recherche s'effectue en immunofluorescence sur des frottis de polynucléaires humains fixés à l'éthanol et permet de définir trois types d'anticorps en fonction de la localisation de la fluorescence[53]:

- ❖ c-ANCA (fluorescence cytoplasmique),
- ❖ p-ANCA (fluorescence périnucléaire),
- ❖ x-ANCA (fluorescence atypique).

- **Détection des ANCA :**

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles humains sont mis en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur granulocytes fixés à l'éthanol. La fluorescence détectée peut prendre différents aspects : cytoplasmique (c-ANCA), périnucléaire (p-ANCA).

Une fluorescence nucléaire doit faire évoquer la présence d'anticorps anti-nucléaires (ANA) qui seront recherchés par IFI sur cellules Hep2 (cf anticorps anti-nucléaires)[54].

Cette technique permet de détecter de nombreux anticorps dirigés contre différents antigènes : il est donc indispensable, en cas d'IFI positive, de déterminer la spécificité de l'anticorps détecté (méthode ELISA)[55].

- **Valeur diagnostique des ANCA :**

- ✚ **Les c-ANCA**

Sont décelés à un titre élevé au cours de la granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener) mais ils peuvent être négatifs au début de la maladie, lorsque celle-ci est localisée ou peu active. Ils sont également détectés dans environ 30 % des polyangéites microscopiques, 10 % des granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (ex syndromes de Churg et Strauss) et moins de 10% des périartérites noueuses. Ils ne sont pas trouvés dans l'artérite de Takayasu[54].

✚ Les p-ANCA

Sont dans la majorité des cas dirigés contre la myéloperoxydase ou contre d'autres antigènes comme la lactoferrine, la cathepsine G ou l'élastase. Ils sont décelés au cours de diverses maladies, associés ou non à des signes de vascularites : polyangéite microscopique, glomérulonéphrites, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, périartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde[52].

✚ Les x-ANCA

Sont détectés dans 50 à 70 % des cas de rectocolite hémorragique et dans 2 à 20 % de maladie de Crohn. Leur recherche participe, en association avec celle des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae, au diagnostic différentiel entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Ils sont également présents dans 40 à 70 % des cas de cholangite sclérosante primitive[56].

b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des ANCA :

b.1. Les ANCA et le sexe :

Les ANCA étaient positifs chez 41 patients de notre série, soit 1,6%, dont 27 femmes (66%) et 14 hommes (34%) avec un sexe ratio F/H= 1,9. Cela corrobore avec plusieurs observations mondiales :

Tableau IX : Le Sex-ratio (F/H) des ANCA selon les différentes études.

L'étude	Le nombre de cas étudiés	Le sex-ratio F/H
L'Amérique Watts et al.[57] (2005)	100	1,7
Algérie M. Amiri et al. [58] (2010)	19	2,17
Tunisie Belhassen et al.[59] 2011	32	1,66
Notre étude	41	1,9

b.2. Les ANCA et l'âge :

Comme rapporté dans la Figure-8, la répartition des cas d'ANCA par tranches d'âge montre la positivité exclusive des ANCA au cours des deux premières décades et sa prédominance au-delà des cinquantes chez le sexe féminin. En contrepartie, cette positivité prédominait chez le sexe masculin dans les tranches d'âge de 20-29 et 40-49 ans (Figure-8).

Tableau X : Tranche d'âge de prédominance des ANCA selon les différentes études.

L'étude	La tranche d'âge prédominante
L'Amérique Watts et al. [57] (2005)	Moyenne de 56,8 ans
Algérie M. Amiri et al. [58] (2010)	L'âge moyen était de 54 ans \pm 8 ans
Tunisie Belhassen et al.[59] 2011	Moyenne de 54 ans
Notre étude	30-50 ans

Il convient de noter que ces observations sont basées sur les données collectées en analysant la série des patients sujet de notre étude et les conclusions des études mentionnées. Pour obtenir des conclusions plus définitives et complètes, il serait nécessaire de considérer d'autres facteurs pertinents qui pourraient influencer la positivité des ANCA, tels que les facteurs génétiques, environnementaux et les maladies sous-jacentes.

2.2. Anticorps antiphospholipides (APL) :

a. Généralités :

Les anticorps anti-phospholipides (APL) représentent un ensemble complexe d'autoanticorps qui définissent le syndrome des anticorps anti-phospholipides ou SAPL (ou syndrome de Huges). Ce syndrome se caractérise par une triade associant des thromboses veineuses et/ou artérielles, des pertes fœtales répétées et la présence d'aPL. Ce syndrome a été

initialement décrit au cours du lupus systémique, mais on en distingue à présent deux formes[60] :

- le SAPL primaire, avec les éléments de la triade qui le caractérisent, sans aucun autre élément pouvant faire évoquer un lupus ou tout autre maladie auto-immune ;
- le SAPL secondaire, généralement associé au lupus, plus rarement à une autre maladie auto-immune : le plus souvent, alors, à une connectivite inclassée ne présentant que deux ou trois signes de lupus et permettant l'appellation de lupus-like syndrome[61].

On désigne par aPL une famille très hétérogène d'autoanticorps reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres (vrais aPL) et/ou des protéines plasmatiques ou endothéliales qui leur sont associées. En pratique courante, on recherche [62]:

✚ **Anticoagulants circulants (lupus anticoagulant ou LA) :**

Le terme de LA désigne des anticorps polyclonaux de types IgG, IgM et IgA ou associe plusieurs classes d'Ig, définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides. Le terme LA est porteur de plusieurs confusions. D'une part, il est appelé « lupus » en référence à son association fréquente avec le LEAD alors que cette association est inconstante et non spécifique. D'autre part, le qualificatif d'« anticoagulant » se rapporte à l'allongement des tests de coagulation qu'il provoque, alors qu'in vivo, il est paradoxalement responsable de phénomènes thrombotiques[61].

✚ **Anti-cardiolipines (aCL) :**

La cardiolipine est un phospholipide anionique. C'est un constituant de la membrane interne des mitochondries, et sa présence a été établie dans le plasma sous forme complexée à des lipoprotéines et à la surface de cellules apoptotiques[63].

✚ **Anti- β 2GPI :**

La β 2GP I ou apolipoprotéine H est une protéine plasmatique monocaténaire synthétisée essentiellement par le foie (cependant l'ARNm codant pour cette protéine a été trouvé aussi dans les cellules endothéliales et placentaires les neurones et les astrocytes) et circule sous forme

libre ou liée aux lipoprotéines plasmatiques. Son taux avoisine 200 mg/l. C'est une protéine de 326 acides aminés fortement glycosylée (PM de 50 kDa) organisée en 5 domaines répétitifs de 60 acides aminés appelés des SUSHI, il y a 22 cystéines dans cette protéine formant un pont disulfure[64].

✚ Détection des Ac APL :

La recherche d'anticorps aPL se fait autour de trois éléments principaux :

- anticoagulant circulant de type lupique (ACC),
- anti-cardiolipine (aCL),
- anti- β 2-Gp1.

Par des tests de coagulation PL dépendants : pour les anticoagulants de type lupique ou les anti-prothrombinases.

Par des tests ELISA pour les anticorps anti-cardiolipine ou les anticorps anti- β 2-Glycoprotéine I (β 2GPI).

Pour être considérés comme thrombogènes, il faut que les aPL soient strictement dépendants, pour leur fixation in vivo et in vitro, de cofacteurs/cibles protéiques : la β 2GPI, reconnue par les aCL et certains anticoagulant circulant (LA), la prothrombine reconnue par certains LA, les protéines C ou S, l'annexine V (protéine anticoagulante placentaire), la protéine Z, et les kininogènes[60].

In vivo, les cibles principales des aPL seraient représentées par ces cofacteurs protéiques associés à des phospholipides rendus accessibles par l'activation ou la mort cellulaire. Les anticorps anti- β 2GPI sont les plus étroitement liés aux complications thrombotiques et joueraient un rôle prépondérant in vivo[62].

✚ Valeur diagnostique des APL :

Il est admis que les APL établissent un lien entre l'immunologie et l'hémostase en dérégulant la balance de l'hémostase dans le sens pro-thrombotique. Ces APL ne reconnaissent

pas les phospholipides seuls, mais également des complexes composés de protéines sériques (appelés cofacteurs) et de phospholipides anioniques[65].

Les anticorps anti-cardiolipine (aCL) :

Sensibilité : 80–90% dans les syndromes des anti-phospholipides l'isotype IgG a une meilleure sensibilité et spécificité que les isotopes A et M.

Les anticorps anti- β 2GPI (IgG et IgM)

Présentent une meilleure spécificité pour le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides que les Ac anti-cardiolipides[66].

b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL :

b.1. Les APL et le sexe :

La recherche des APL était positive chez 109 des patients (5,09%) parmi les patients APL positifs on note une nette prédominance féminine n=80 avec un sexe ratio F/H=2,75, ce qui semble en accord avec les observations mondiales. (Tableau XI)

Tableau XI : Le Sex-ratio (F/H) des APL selon les différentes études.

L'étude	Nombre de cas étudiés	Sex-ratio F/H
France M.A.Cordoliani et al.[67] (2005)	62	1,48
Espagne G.Espinosa et al. [68] (2022)	100	2,6
Maroc Laabidi et al.,[69] 2016	51	1,66
Notre étude	41	1,9

b.2. Les APL et l'âge :

En comparant ces résultats avec les données de notre série (Figure-10), nous pouvons voir que les données semblent cohérentes avec les conclusions des études suscitées concernant l'augmentation de la positivité des anticorps APL avec l'âge. Les tranches d'âge supérieures, notamment les groupes d'âge de 40 à 49 ans, de 50 à 60 ans et de plus de 60 ans, présentent des niveaux plus élevés de positivité des anticorps APL chez les deux sexes avec une prédominance féminine sur toutes les tranches d'âge. (Tableau XII)

Tableau XII : Tranche d'âge de prédominance des APL selon les différentes études.

L'étude	La tranche d'âge prédominante
France M.A.Cordoliani et al.[67] (2005)	Moyenne de 54 ans
Espagne G.Espinosa et al. [68] (2022)	37-50ans
Maroc Laabidi et al.,[69] 2016	Moyenne de 57,5 ans
Notre étude	40 à 49 ans et 50 à 60 ans

En résumé, les résultats du tableau semblent cohérents avec les conclusions des études mentionnées. La positivité des anticorps APL semble augmenter avec l'âge chez les deux sexes, avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Cependant, il convient de prendre en compte d'autres facteurs.

2.3. Les anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiæ ASCA :

a. Généralités :

Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiæ (ASCA) ont été mis en évidence dans le sérum de patients atteints de la maladie de Crohn (Main, 1998), de façon spécifique et sans que cela soit dû à une augmentation de la perméabilité intestinale. En effet, Saccharomyces cerevisiæ est une levure alimentaire : levure de bière ou levure du boulanger. Depuis lors, ces résultats ont été largement confirmés et les ASCA sont devenus un marqueur sérologique de la maladie de Crohn, s'intégrant avec les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) notamment, au diagnostic biologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)[70].

La cible antigénique reconnue par les ASCA au cours de la maladie de Crohn est portée par les mannanes de la paroi de la levure Saccharomyces cerevisiæ. Les déterminants antigéniques sont représentés par les résidus de mannose reliés par des liaisons α -1,2 et α -1,3.

On sait encore peu de choses sur l'origine de ces anticorps. Il est possible que la maladie de Crohn soit associée à une réponse immunitaire aberrante vis-à-vis d'antigènes bactériens, et de levures comme le Candida albicans, suite à l'augmentation de perméabilité intestinale[71].

Une réaction immunitaire inadaptée suite à une infection à Candida albicans, chez des patients génétiquement prédisposés, conduirait à la formation et à la persistance d'ASCA.

De nouveaux marqueurs de la maladie de Crohn ont été récemment caractérisés. Il s'agit d'anticorps dirigés contre des composants bactériens (anti-I2, anti-OmpC). Leur combinaison au profil ASCA/ANCA permettrait d'augmenter la sensibilité du diagnostic sérologique de cette maladie[72].

✚ Méthode de détection :

La recherche des ASCA, d'isotypes IgA et IgG, peut être réalisée par immunofluorescence indirecte sur des cultures de Saccharomyces cerevisiæ, qui met en évidence

la fixation des anticorps sur la paroi des levures. Les techniques d'immunodot ou ELISA utilisent comme antigène des mannanes extraits des cultures de *Saccharomyces cerevisiæ*.

La variabilité de ces préparations pose le problème de la standardisation des techniques, donc de leur sensibilité et de leur spécificité. L'utilisation du mannane hautement purifié qui est décrit comme la cible des ASCA devrait permettre d'améliorer cette standardisation[70].

Valeur diagnostique :

Quoique le diagnostic des MICI repose avant tout sur la clinique, la radioscopie barytée, l'endoscopie et l'histologie, le diagnostic différentiel entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) reste parfois délicat. La combinaison des ANCA et des ASCA est un outil utile de discrimination entre ces pathologies, moins cher et moins invasif[73].

Les ASCA sont fortement associés à la maladie de Crohn, avec localisation gastrointestinale proximale, plutôt que colique. Ils peuvent être d'isotypes IgA et IgG. Leur présence permet de différencier cette maladie de la RCH et des autres colites inflammatoires. Il est recommandé de les interpréter conjointement à la recherche de pANCA, que l'on retrouve dans la RCH et les colites ulcéraives[74].

Cependant, ces anticorps souffrent d'un manque de sensibilité, car la moitié des patients n'ont ni ASCA, ni ANCA. La présence des ASCA semble être le fait de patients génétiquement prédisposés : 20 à 25 % des parents sains au premier degré de patients atteints possèdent des ASCA. Mais du fait de l'identité de l'exposition pendant l'enfance, des facteurs environnementaux pourraient également intervenir. Il n'y a pas d'association entre le taux des ASCA et l'activité de la maladie, leur taux reste stable au cours du temps. Les anticorps anti-pancréas exocrine, que l'on peut rechercher par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas de primate, sont aussi décrits comme marqueurs de la maladie de Crohn, mais leur sensibilité est plus faible que celle des ASCA[71].

b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des ASCA :

b.1. Les ASCA et le sexe :

La première étude, publiée en 2007 par Louis E. et al. Dans Gut, a révélé que les hommes atteints de la maladie de Crohn étaient plus susceptibles d'être positifs pour les ASCA que les femmes atteintes de la maladie de Crohn. Cela indique une association spécifique entre le sexe masculin et la présence d'ASCA chez les patients atteints de la maladie de Crohn cela est en accord avec les résultats constatés dans notre série de patients qui ont objectivées que 55 % des sujets ASCA positifs étaient de sexe masculin (n=60) alors que seulement 45% sont des femmes (n=49).

Cependant, une étude ultérieure publiée en 2008 par Vegh Z. et al. Dans J Crohns Colitis n'a trouvé aucune différence significative de positivité des ASCA entre les hommes et les femmes atteints de la maladie de Crohn. Ces résultats contredisent partiellement les résultats de l'étude précédente, suggérant que le lien entre le sexe et la présence d'ASCA peut varier selon les populations étudiées ou d'autres facteurs.

b.2. Les ASCA et l'âge ;

Une autre étude, menée en 2005 par Arnott ID et al. Et publiée dans Gut, a montré que la positivité des ASCA était associée à un âge plus jeune chez les patients atteints de la maladie de Crohn conformément aux résultats de notre série car 64,04% des sujets ASCA positives avaient un âge entre 30 et 50 ans Cette étude n'a pas trouvé de différence significative entre les hommes et les femmes en termes de positivité des ASCA, mettant en évidence l'importance de l'âge comme facteur associé aux ASCA chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Enfin, une étude de 2001 réalisée par L.Chotourou et al. Et publiée en 2023 en Tunisie [75]a montré une prévalence plus élevée des ASCA chez les hommes atteints de la maladie de Crohn sexe ratio H/F =1,7 par rapport aux femmes atteintes de la maladie de Crohn. Et une différence significative a été observée en termes de taux d'anticorps anti-Saccharomyces

cerevisiae (ASCA) entre les différents groupes d'âge avec une prédominance chez les tranches d'âge 42 ±13 ans.

Il est important de noter que ces études peuvent présenter des résultats contradictoires en raison de différences dans la méthodologie, les populations étudiées et d'autres facteurs. Les études mentionnées ci-dessus offrent un aperçu de la littérature scientifique sur le sujet, mais il peut y avoir d'autres études disponibles fournissant des résultats supplémentaires.

IV. Principaux autoanticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et l'influence des facteurs démographiques l'âge et le sexe :

1. Maladie cœliaque :

1.1. Définition :

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire, la gliadine, chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette protéine, constituée de gluten est présente dans le blé, l'orge et le seigle. La maladie cœliaque est la cause la plus fréquente de malabsorption de l'adulte et de l'enfant[76].

1.2. Anticorps anti-transglutaminase (tTG):

a. Généralités:

La transglutaminase (tTG) est l'antigène cible principal reconnu par les anticorps anti-endomysium. Les anticorps anti-endomysium IgA sont le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie cœliaque ou intolérance au gluten. L'identification de la tTG a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque. La tTG est une enzyme intracellulaire ubiquitaire, qui peut désamider des résidus glutamine en acide glutamique. La gliadine, riche en glutamine est un substrat privilégié de la tTG. Les

complexes de protéines ainsi créés constituent de nouveaux antigènes. Ils provoquent d'une part la formation des anticorps anti-gliadine et anti-tTG IgA[77].

D'autre part, l'activation de lymphocytes T spécifiques pour la gliadine, ceci aboutissant finalement à une réaction inflammatoire entraînant la destruction des villosités de la muqueuse intestinale[77].

❖ **Méthode de détection :**

Ces anticorps sont détectés en technique ELISA, automatisée ou non ce qui permet une bonne standardisation des résultats[78].

Il a été montré qu'avec un taux d'IgA anti-tTG supérieur à 30 U/ml (soit 10 fois la limite supérieure de la normale), avec la technique Celikey, il n'est plus obligatoire de réaliser une biopsie intestinale[79].

❖ **Valeurs diagnostique :**

Les anticorps anti-transglutaminase (anti-tTG) de type IgA, en première intention et en l'absence de déficit en IgA (dosage pondéral des IgA > 0,2g/L). La transglutaminase tissulaire ou tTG est l'auto-antigène majeur dans la MC, très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale, impliquée dans le métabolisme de la gliadine, et antigène cible des anticorps anti-endomysium ou EmA[80].

b. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des autoanticorps anti-transglutaminase :

b.1. Les tTG et le sexe :

En ce qui concerne l'influence du sexe, les données fournies par notre étude indiquent que parmi les patients TGA positifs, 62% étaient de sexe féminin (n=39) avec un sexe ratio F/H=1,625 (Figure-13). Cela corrobore avec plusieurs études dont on peut citer une menée à Fez par Kaaouch et al [81]

Tableau XIII : Le Sex-ratio (F/H) des Ac anti-tTG selon les différentes études.

L'étude	Le nombre de cas étudiés	Le sex-ratio F/H
Maroc Kaaouch et al.[81] (2023)	252	1,6
Espagne Fernandez et al.[82] (2010)	100	2,4
Italie volta et al.[83] 2016	150	1,85
Notre étude	58	1,625

b.2. tTGA et âge :

En ce qui concerne l'influence de l'âge, les données fournies par notre étude indiquent que parmi les patients TGA positifs, le groupe d'âge des 10–19 ans présente la plus grande fréquence de positivité (13 cas), suivi par les tranches d'âge des 20–29 ans et des 30–39 ans (12 et 3 cas respectivement). Les tranches d'âge inférieures, soit <10 ans, montrent également une fréquence élevée de positivité (10 cas). Cependant, il convient de noter que les groupes d'âge plus âgés, à partir de 40 ans, présentent une diminution significative de la positivité des anticorps anti-tTG, avec seulement 1 cas dans chaque groupe d'âge. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études indiquées dans le (Tableau XIV)

Tableau XIV : La tranche d'âge prédominante des APL selon les différentes études.

L'étude	La tranche d'âge prédominante
Maroc Kaaouch et al.[81] (2023)	Moyenne de 30 ans
Espagne Fernandez et al.[82] (2010)	26 avec un écart type de 6,5ans
Italie volta et al.[83] 2016	20 à 35ans
Notre étude	20–29 ans et des 30–39 ans

Les données fournies indiquent une corrélation entre l'âge et la positivité des anticorps anti-tTG chez les patients TGA positifs. Les enfants et les adolescents présentent une fréquence plus élevée de positivité, tandis que les patients plus âgés ont tendance à présenter des niveaux plus bas d'anticorps anti-tTG. De plus, les femmes semblent présenter une prévalence plus élevée de positivité par rapport aux hommes. Ces observations sont cohérentes avec les études antérieures qui ont suggéré des différences d'âge et de sexe dans la réponse immunitaire associée à la maladie cœliaque. Cependant, la tendance à l'augmentation de la moyenne d'âge prédominantes dans les séries locaux peut être expliquée par le retard diagnostique.

2. Hépatites auto-immunes :

2.1. Définition :

L'HAI est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'une cytolysé hépatique, d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps sériques et par un tableau histologique compatible. En l'absence de traitement, l'HAI peut conduire à la survenue d'une cirrhose avec un risque de décompensation, d'insuffisance hépatique sévère et de décès[84].

2.2. Anticorps anti muscle lisse:

a. Généralités:

L'identification des autoanticorps anti-muscle lisse (anti-smooth muscle antibodies : ASMA ou SMA) par Johnson en 1965 a été une étape déterminante dans le diagnostic des atteintes auto-immunes du foie : leur présence à des titres forts définit les hépatites autoimmunes (HAI) de type I. Ils ne semblent pas être directement responsables de la pathologie auto-immune[85].

Les anticorps anti-muscle lisse reconnaissent des antigènes du cytosquelette, parmi lesquels la desmine, la tubuline, la vimentine, les cytokératines, l'actine :

• les anti-muscle lisse de type actine-F (F pour « filamenteuse ») sont relativement spécifiques de l'HAI de type I (60 %). Dans ce cas, les anti-muscle lisse sont présents à des titres élevés (> 80), en association à une hypergammaglobulinémie et des anticorps antinucléaires (la classique hépatite lupoïde, décrite chez la femme jeune)[84].

Les anti-actine-F sont associés à une autre hépatopathie dans 17 % des cas : syndrome de chevauchement ou formes mixtes HAI/CBP, hépatites virales ou médicamenteuses (statines, fénofibrate, méthyldopa), cirrhoses alcooliques.

Les anti-muscle lisse non actine-F sont non spécifiques d'HAI. Ils peuvent être rencontrés dans des cancers, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique, ainsi que chez le sujet sain, à des titres plus faibles[85].

Méthode de détection :

Les ASMA sont recherchés en routine sur triple substrat (foie-rein-estomac) de rat en IFI. Ils donnent une fluorescence polygonale autour des hépatocytes dite « en nid d'abeille »; au niveau de l'estomac, ils marquent la muscularis mucosae et la musculuse ; au niveau du rein, on note une fluorescence de la paroi des vaisseaux, des glomérules, et la fluorescence des épines inter tubulaires est caractéristique[86].

Ils peuvent éventuellement être mis en évidence sur cellules HEP2, mais l'aspect est plus difficile à interpréter (l'actine-F est exprimée de façon inconstante par les cellules HEP2). On observe des câbles fluorescents à l'intérieur du cytoplasme ou recouvrant également le noyau. Les autres microfilaments et microtubules du cytosquelette sont reconnaissables sur cellules HEP2. Les autoanticorps recherchés sont des IgG. Le titre significatif est supérieur ou égal à 160. Le typage anti actine-F est alors indispensable, il peut se faire par IFI sur cellules HEP2 traitées à la colchicine : en testant le sérum au 1/20, les ASMA anti-actine-F apparaissent sous la forme de longs câbles droits d'actine, traversant l'ensemble de la cellule. Le typage peut aussi être réalisé par immunodot utilisant de l'actine-F purifiée polymérisée in vitro.[87].

✚ Valeur diagnostique :

Les anti-actine-F sont associés à une autre hépatopathie dans 17 % des cas : syndrome de chevauchement ou formes mixtes HAI/CBP, hépatites virales ou médicamenteuses (statines, fénofibrate, méthyl dopa), cirrheses alcooliques ; dans 23 % des cas, ils sont associés à une maladie non hépatique : connectivite, anémie de Biermer, thyroïdite.

Les anti-muscle lisse non actine-F sont non spécifiques d'HAI. Ils peuvent être rencontrés dans des cancers, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique, ainsi que chez le sujet sain, à des titres plus faibles[88].

2.3. Anticorps anti liver kidney microsome LKM:

a. Généralités:

Les anticorps anti-microsomes du foie et du rein (liver kidney microsome [LKM], également appelés anticorps anti-réticulum endoplasmique) sont une éventualité rare, définissant les hépatites autoimmunes (HAI) de type II (Homberg, 1987). Plusieurs types de ces autoanticorps ont été décrits[89] :

Les LKM1 sont retrouvés dans 70 % des HAI type II, dans 3à5%des hépatites virales C (à des titres plus faibles), dans l'hépatite à l'halotane et dans les réactions du greffon contre l'hôte (GVH) Les LKM2 étaient associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré) LKM3 sont décrits au cours de certaines HAI de type II mais sont plutôt associés aux hépatites virales Delta.

✚ Méthode de détection :

Les LKM sont recherchés en routine sur triple substrat (foie-rein-estomac) de rat en IFI.

Sur le foie, les anti-LKM1 se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique intense dite « laquée » des hépatocytes (avec limite très nette des noyaux) et une fluorescence des tubules proximaux P3>P2>P1. Les tubules distaux et l'estomac sont négatifs[90].

Les antiLKM1 peuvent être caractérisés par immunodiffusion double, immunotransfert, immunodot ou ELISA. Les techniques utilisant le CYP2D6 recombinant sont plus sensibles qu'avec un peptide synthétique[91].

Les anti-LKM2 étaient associés à la prise d'acide tiénilique : les hépatocytes centrolobulaires étaient plus fortement positifs que les hépatocytes périportaux. Les tubules du cortex externe (autour des glomérules) étaient positifs, tandis que ceux du cortex interne étaient faiblement positifs. Aucune fluorescence n'était observée sur les cellules pariétales gastriques[92].

Les anti-LKM3 (controversés) sont associés aux hépatites virales Delta et, plus rarement, à certaines hépatites de type II. Ils ne sont mis en évidence que sur des tissus humains et sont négatifs sur les tissus de rat. Ils ne sont pas recherchés en routine.

Comme pour les anti-cytosol ou LC1, le titre en antiLKM1 varie selon l'évolutivité de la maladie : en phase aiguë, ces anticorps sont absents ou de titre faible, alors qu'en phase chronique ou cirrhotique, ils sont détectés à titres élevés. Une réponse favorable au traitement les fait disparaître[93].

Valeur diagnostique :

Les LKM1 sont retrouvés dans 70 % des HAI type II, dans 3 à 5% des hépatites virales C (à des titres plus faibles), dans l'hépatite à l'halothane et dans les réactions du greffon contre l'hôte (GVH).

Les LKM2 étaient associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré).

Les LKM3 sont décrits au cours de certaines HAI de type II mais sont plutôt associés aux hépatites virales Delta[94].

2.4. Anticorps anti mitochondries (AMA) :

a. Généralités:

Les autoanticorps anti-mitochondries (AMA) sont étroitement associés à la cirrhose biliaire primitive, principalement dans leur spécificité anti-M2 (antipyruvate déshydrogénase [PDH]). Cette association a été décrite à l'origine par Walker en 1965. Depuis, la spécificité de ces autoanticorps a été affinée et une classification a été proposée [95].

Les autoanticorps anti-mitochondries (AMA) sont étroitement associés à la cirrhose biliaire primitive, principalement dans leur spécificité anti-M2 (anti pyruvate déshydrogénase [PDH]).

La cirrhose biliaire primitive (CBP), définie comme une atteinte cholestatique autoimmune d'origine inconnue, associe la présence d'AMA à des lésions histologiques (destruction des canalicules biliaires : inflammation, nécrose et cirrhose en stade terminal d'évolution) qui ne sont pas toujours spécifiques. En effet, les lésions sont proches de celles décrites au cours des hépatites autoimmunes (HAI). Les AMA sont d'une grande utilité au diagnostic, car ils sont retrouvés dans 95 % des CBP [96].

La CBP touche dans la majorité des cas des femmes entre 30 et 70 ans, et provoque un prurit, une asthénie et un ictère. Le bilan hépatique est marqué par une hyperbilirubinémie et surtout des phosphatases alcalines de 3 à 10 fois la norme. Les transaminases sont modérément augmentées. Les gammaglobulines sont moins élevées que dans les HAI (10-25 g/l), mais l'élévation des IgM est nette. Les anti-M2 permettent le diagnostic différentiel entre la CBP et les autres cholestases intrahépatiques, et peuvent être détectés précocement, avant même l'apparition des symptômes [97].

Ces anticorps sont aussi présents dans les formes « mixtes » ou « de chevauchement » CBP/HAI (overlap syndrome).

On a décrit une dizaine d'autoanticorps dirigés contre des composants mitochondriaux dont plusieurs sont associés à la CBP [94].

Tableau XV : différents types d'anticorps anti mitochondriaux et pathologies associées [98]:

AMA	Maladies associées
M1 Cardiolipine	Syphilis hépatique
M2 Pyruvatdéshydrogénase-E2	CBP et autres atteintes hépatiques Chroniques, sclérodermie
M3	Pseudo-lupus (induit par la pyrazolone...)
M4 Sulfite-oxydase	CBP (toujours en association avec les M2)
M5 Phospholipide	Lupus avec anticorps anti-phospholipides
M6 Mono-aminoxydases	Hépatite médicamenteuse (Iproniazide)
M7	Myocardite aiguë
M8	CBP
M9 Glycogèphosphorylase	CBP, hépatites virales aiguës et chroniques
M10	CBP (formes précoces)

🚦 Méthode de détection :

Seuls les AMA de type M2 sont recherchés en pratique courante. Ils sont retrouvés dans la CBP, et sont parfois associés aux anti-M4 et anti-M8 et anti-M9. Les antiM10 apparaissent précocement dans la CBP (incidence 2,2 % dans la CBP), mais sont souvent masqués par les anti-M2. L'antigène M2 est un système antigénique situé dans la membrane mitochondriale interne, correspondant à trois complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des acides cétoniques à chaînes ramifiées [99]:

- la pyruvate déshydrogénase (PDH) de 78 kDa, principale cible antigénique ;
- la 2-oxo glutamate déshydrogénase (OGDH) de 48 kDa ;
- la branched chain 2-oxo acid dehydrogenase (BCOADH) de 52 kDa

Pour les anti-M2, la fluorescence granulaire des mitochondries est objectivée dans le cytoplasme des cellules pariétales gastriques, des cellules de Küpffer, des hépatocytes (fluorescence faible habituellement) et des cellules tubulaires rénales (tubules distaux > tubules proximaux)[86].

Une fluorescence supérieure à 1/100 a une valeur diagnostique pour la CBP ; une confirmation du type M2 doit alors être effectuée (immunodot, ELISA, immunotransfert, western blot). Les titres des AMA, principalement des IgG (IgG3), ne sont pas corrélés à l'intensité de la

maladie ni à son pronostic. Notons qu'après transplantation hépatique, des anti-M2 (en typage) peuvent persister, mais être négatifs en IFI. À l'inverse, des anti-M2 détectés en IFI et négatifs en typage M2 correspondent souvent à des hépatites virales C[100].

🚦 Valeur diagnostique :

Les anticorps anti-mitochondries sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec une sensibilité et une spécificité sont de 90 % et 97 % respectivement. Le titre minimal d'anticorps anti-mitochondrie ayant une valeur diagnostique est de 1/40. Si la recherche d'anticorps anti-mitochondrie est négative, il conviendra de rechercher les anticorps antinucléaires spécifiques de la CBP : les anticorps anti-gp210 et anti-sp100[89].

Ces anticorps sont aussi présents dans les formes « mixtes » ou « de chevauchement » CBP/HAI (overlap syndrome). À côté de la CBP, il existe d'autres étiologies de cholangites (obstruction des voies biliaires), sans autoanticorps anti-M2 [101].

2.5. Anticorps anti antigène soluble du foie (anti-SLA) :

a. Généralités :

Les Ac anti-SLA ont été décrits pour la première fois en 1987 par Manns et al qui les proposent comme marqueurs d'un type 3 d'HAI touchant la femme jeune. En 1999, les aAc anti-liver-pancreas (LP), décrit en 1993 par Stechemesser et al. Sont assimilés aux anti-SLA, expliquant ainsi la nomenclature SLA/LP parfois utilisée. Ces aAc sont actuellement considérés comme des marqueurs d'HAI-1 et intégrés comme critère additionnel dans la grille diagnostique de 1999 , puis dans les critères simplifiés de 2008[102].

L'identification des cibles moléculaires des Ac anti-SLA a considérablement progressé. Par immunoblot, l'antigène SLA est constitué de nombreuses molécules (58, 50, 48, 35, 27, 25 kDa). D'abord identifié aux cytokératines 8-18, puis à la glutathion S-transférase, l'immunocriblage de banque d'ADNc a permis l'identification de l'antigène SLA à une protéine de 50 kDa apparentée aux membres de la famille des sérine hydroxyméthyltransférases et

impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénocystéine appelé tRNP. Enfin, l'énolase, la catalase ainsi que la N-hydroxyarylamine sulfotransférase ont été proposées par analyse protéomique[94].

En 2010, la confirmation de l'appartenance de l'antigène majeur au complexe tRNP sec a également été obtenu par spectrométrie de masse, à partir de la protéine humaine native[103].

Méthode de détection :

Ces Ac ne sont pas détectables par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie/rein/estomac de rat qui est la technique de première intention pour la détection des Ac d'intérêt en pathologie auto-immune hépatique.

Différentes techniques peuvent être utilisées, Western blot, Elisa, RIA, Dot blot. L'antigène peut être une protéine native (obtenue à partir de la fraction cytosolique de rat ou humaine) ou recombinante (issue de la tRNPser)sec synthétisées par génie génétique[104].

Valeurs diagnostique :

Les Ac anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant. Leur prévalence varie selon les auteurs de 10 à 35 % dans les HAI-1 (en association avec les ANA et/ou les anti câbles d'actine) pour la plupart des études [2,11—13,4] mais avec des extrêmes pouvant aller de 6 à 58 %. Ces variations de sensibilité peuvent être dues aux différentes techniques utilisées et surtout à l'origine géographique des patients. En effet, la très faible fréquence des Ac anti-SLA au Japon (6 à 7 %) à été confirmé par plusieurs études. Ces Ac ont également été décrits dans 15 à 30 % des formes mixtes HAI/cirrhose biliaire primitive[104].

Cependant, leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives qu'ils permettent de reclasser en HAI-1 (prévalence de 15 à 20 % dans les hépatites cryptogéniques) [11,17,20], avec des extrêmes allant de 0 [15,19] à 100 %. Leur spécificité est excellente (98 %), cependant, deux équipes les ont décrits dans des HAI-2, des cholangites sclérosantes primitives et des hépatites virales C (HVC)[94].

Très récemment, nous avons montré sur une importante cohorte française, la forte association entre la présence d'Ac anti-SLA et le diagnostic d'HAI-1, mais aussi la présence de ces Ac dans de très rares cas d'HVC et d'hépatites médicamenteuses[101].

2.6. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes :

a. Les anticorps associés aux hépatopathies auto-immune selon le sexe :

La fréquence des auto-anticorps associés aux hépatopathies retrouvés chez notre population sont répartis selon le genre dans la (Figure-15), objectivant une large prédominance féminine pour l'ensemble de ces auto-anticorps. Ceci semble en accord avec de nombreuses observations mondiales. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Le Sex-ratio (F/H) des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes selon les différentes études.

Séries	Sex-ratio F/H						
	Anti-M2	Anti-LKM	Anti-LC1	Anti-SLA	Anti-Sp100	Anti-gp210	Anti F-actine
Benzerjeb B, (n=219) [105], Algérie 2015	32	7	-	-	-	-	-
Afifi R [106]	13	-	-	6	-	-	12
Czaja AJ [107]	18	14	7	4	5	3	3
Maamouri M (n=43) [108]	9	-	-	3.4	-	5	-
Gourdas C, (n=41), 2005 [109]	8,5	-	-	-	-	-	-
Garcia R, (n=70), 2007 [110]	5	5	-	--	2	2	-
Notre série	4	23	2	13	10	6	6

b. Les anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes selon l'âge :

Répartis selon les tranches d'âge on note une prédominance des anticorps anti-M2 à partir de 30 ans, tandis que les anti-LKM1 prédominent au-deçà.

Les anticorps anti-SLA ont été détecté chez les tranches d'âge entre 10 et 39 ans avec une tendance à la diminution avec l'âge chaque décade.

Toutefois la fréquence des anticorps ant-sp100, anti-gp210 et anti-F-actine était relativement basse avec une tendance à l'élévation surtout à partir de 30 ans.

Ces résultats semblent en accord avec plusieurs constats comme illustré sur le (TableauXVII).

Tableau XVII : Tranches d'âge prédominant dans la répartition des anticorps associés aux hépatopathies selon les différentes études.

Séries	Tranches d'âge prédominante						Anti F-actine
	Anti-M2	Anti-LKM	Anti-LC1	Anti-SLA	Anti-Sp100	Anti-gp210	
Benzerjeb B, [105] (n=219), Algérie 2015	30-50 ans	25±5ans	-	-	-	-	-
Afifi R [106]	40-60 ans	-	-	25±6ans	-	-	M=30,5 ans
Czaja AJ [107]	35-60 ans	20-35 ans	52,5 ans	15-25ans	55,8ans	43,6 ans	30-40 ans
Maamouri M (n=43) [108]	45±8 ans	-	-	20,5ans	-	-	-
Gourdas C, (n=41), 2005 [109]	36,3 ans	-	-	-	-	-	-
Garcia R, (n=70), 2007 [110]	35±15 ans	26,5 ans	-	--	66ans	58,6 ans	-
Notre série	40-49 ans	10-19 ans	50-60 ans	15-20 ans	55 ans	50-60 ans	40-49 ans

3. Diabète insulino-dépendant DT1 :

3.1. Définition :

Le diabète sucré est défini par l'OMS comme : « un groupe de maladies métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique de degré variable résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou des deux anomalies conjuguées ». Il est le résultat d'une interaction entre un terrain prédisposé génétiquement et un environnement incluant plusieurs facteurs souvent intriqués[111].

Le diabète sucré est responsable d'une surmortalité (espérance de vie raccourcie d'une dizaine d'années en rapport avec les complications cardio-vasculaires et métaboliques) et d'une morbidité lourde incluant les complications dégénératives, gravidiques, infectieuses...

L'amélioration du pronostic du diabète sucré est basée sur une stratégie basée sur les moyens hygiéno-diététiques, les médications et l'éducation thérapeutique permettant d'atteindre des résultats satisfaisant en matière de l'équilibre glycémique.[112]

L'OMS classe le diabète sucré en 4 types : le diabète de type 1, le diabète de type 2, les diabètes spécifiques et le diabète gestationnel. Cette classification remplace les anciennes appellations (diabète insulino-dépendant, juvénile...).[113]

3.2. Anticorps anti îlots de Langerhans :

a. Généralités :

Les anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA : islet cell antibodies) décrits par Botazzo en 1974 et confirmant alors le caractère auto-immun du diabète de type 1. Ils sont dirigés contre les cellules Bêta pancréatiques des îlots de Langerhans chargées de la sécrétion de l'insuline[114].

Méthode de détection :

La recherche des ICA par IFI (immunofluorescence indirecte) sur des coupes congelées de pancréas reste la technique de référence. On utilise un substrat de singe, le plus souvent. L'utilisation de pancréas humain (de groupe O), lorsqu'elle est possible, rend la recherche plus sensible[115].

On peut mettre en évidence des ICA aspécifiques (fluorescence sur l'ensemble de l'îlot) dont la signification n'est pas claire et surtout des ICA spécifiques présentant une fluorescence au niveau des cellules α constituant, elles, 60 à 70% des cellules des îlots de Langerhans.

Le résultat est exprimé en titre (inverse de la dernière dilution positive) ou en unités JDF (juvenile diabetes foundation), définies par rapport à un sérum de référence, mais la standardisation reste difficile ; les limites de la technique sont en effet nombreuses : mauvaise reproductibilité, en particulier pour les titres faibles, diversité des antigènes reconnus (GAD, IA-2)[116].

Valeur diagnostique :

La détection des ICA affirme la nature auto-immune du diabète, éliminant pratiquement d'autres causes (anomalies du génome mitochondrial, diabète de type MODY...).

La sensibilité au début de la maladie est d'environ 70 à 80 %. Les autoanticorps disparaissent généralement au cours des semaines ou des mois qui suivent la déclaration du diabète[114].

Ils sont retrouvés chez 2 à 10 % des sujets apparentés au premier degré. Leur titre est en relation avec le risque de développer un diabète, et ce jusqu'à 5 ans avant l'apparition clinique de la maladie.

Chez ces sujets, un risque accru de développer un diabète est associé à la détection d'ICA à titre élevé ; tous les sujets porteurs d'ICA à un titre supérieur à 80 U JDF sont devenus diabétiques après 7 ans.

En revanche, la valeur prédictive des ICA dans la population générale est très faible (3 à 6%), et ils ne peuvent être utilisés comme facteur de risque[117].

3.3. Anticorps anti-GAD65 :

a. Généralités :

Des anticorps dirigés contre une protéine de 65 kDa ont été mis en évidence en 1982 chez 80 % des enfants diabétiques récemment diagnostiqués, par immunoprécipitation d'extraits pancréatiques (Baekkeskov). Cette prévalence est confirmée par la suite, montrant la présence de ces anticorps durant la phase asymptomatique, jusqu'à 8 ans avant la déclaration du diabète et pouvant persister après le diagnostic, à la différence des autres anticorps de cette pathologie[118].

La même équipe identifie l'antigène cible en 1990 : il s'agit d'une enzyme, la glutamate-décarboxylase (GAD : glutamic acid decarboxylase), également impliquée comme antigène cible au cours d'un syndrome neurologique paranéoplasique rare, le stiff-man syndrome ou syndrome de l'homme raide (rigidité musculaire extrême, spasmes douloureux et crampes), fréquemment associé à la présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans (islet cell antibodies [ICA], 60 % des cas) et au diabète de type 1 (15-20 %)[119].

🚧 Méthode de détection :

Il existe deux isoformes de 65 kDa (GAD 65 ou GAD II) et 67 kDa (GAD 67 ou GAD I) de la GAD, codées par des gènes localisés respectivement sur les chromosomes 10 et 2. La GAD catalyse la synthèse de l'acide Gamma-aminobutyrique (GABA) à partir de l'acide glutamique. L'isoforme de 65 kDa prédomine dans le système nerveux central et l'isoforme de 67 kDa dans le système nerveux périphérique[120].

Chez l'homme, seule l'isoforme de 65 kDa est exprimée dans les cellules β du pancréas, ancrée dans la membrane de vésicules de type postsynaptique sous forme d'apoenzyme qui n'acquiert son activité qu'après fixation d'un cofacteur, le pyridoxal 5-phosphate[121].

La nature conformationnelle des antigènes impose des méthodes de détection par immunoprécipitation en phase liquide de GAD recombinante radiomarquée. Les techniques ELISA manquent de sensibilité[122].

✚ Valeur diagnostique :

Les anticorps anti-GAD représentent un marqueur précoce et très sensible (90 %) pour le diagnostic du diabète de type 1. Par leur sensibilité, les anticorps anti-GAD sont la technique de choix pour le dépistage des sujets à risque (ils sont présents chez 66 à 89% des apparentés de premier degré de sujets diabétiques), le plus souvent en association avec la recherche des ICA. Ils trouvent leur place, chez les sujets diagnostiqués à risque, comme marqueur prédictif d'évolution vers le diabète, d'autant plus que le sujet est jeune[119].

Les anti-GAD sont utiles pour suivre les patients atteints de diabète non insulino-dépendant, considérés comme groupe à risque car ils peuvent évoluer vers une insulino-dépendance. Au cours du stiff-man syndrome, les anti-GAD sont très élevés et reconnaissent la GAD 65 et la GAD 67. Chez ceux qui développent également un diabète, la recherche d'anti-IA-2 est généralement positive[123].

3.4. Anticorps anti-insuline (IAA) :

a. Généralités :

Il existe deux types d'anticorps anti-insuline (IAA) :

- Les autoanticorps anti-insuline : ce sont des marqueurs précoces de la destruction des cellules des îlots de Langerhans. Ils suggèrent le rôle important de l'insuline en tant qu'autoantigène dans l'étiopathogénie du diabète de type 1. À ce titre, ils sont à rapprocher des anticorps anti-GAD et des anticorps anti-IA-2[124] ;

- Les anticorps anti-insuline : ils sont rencontrés chez le diabétique traité par insuline bovine ou porcine. Ce sont les marqueurs de l'immunisation du patient diabétique contre l'insuline, en tant que xénoantigène, responsable d'une inefficacité partielle de la thérapeutique.

Les IAA sont dirigés contre la chaîne B de l'insuline lorsqu'ils sont les marqueurs auto-immuns du diabète ; en revanche, ils reconnaissent des épitopes sur la région A exclusivement ou un épitope présent simultanément sur les chaînes A et B, en cas d'administration exogène[125].

✚ Méthodes de détection :

Réagissant préférentiellement avec l'insuline dans sa configuration native, les IAA sont recherchés par des techniques RIA, plus étroitement corrélées à la clinique que les dosages immunoenzymatiques. La méthode RIA pourrait détecter de très faibles taux d'anticorps ayant une très bonne affinité ; la méthode ELISA détecterait des anticorps d'une affinité moindre, mais seulement au-delà d'un certain seuil de concentration. La distinction pourrait relever d'une origine différente des anticorps détectés[121].

✚ Valeur diagnostique :

Ces anticorps font l'objet d'une recherche systématique lors du diagnostic du diabète de type 1. La présence des IAA auto-immuns, de même que leur apparition chez les sujets traités par insuline, a été associée à l'haplotype HLA-DR4. Les IAA de nature auto-immune sont rencontrés chez 30 à 40% des sujets récemment diagnostiqués, et ce avant toute insulinothérapie[126].

Il a été montré que le taux d'IAA variait de façon inversement proportionnelle à l'âge et que des taux élevés chez de jeunes enfants pourraient refléter une plus grande vitesse de destruction des cellules β ; leur fréquence est d'ailleurs significativement augmentée de 0 à 4 ans. Leur prévalence reste plus faible que celle des autres autoanticorps : anti-GAD et anti-IA-2, auxquels ils peuvent s'associer ; leur valeur prédictive intrinsèque reste faible mais leur association avec un fort taux d'ICA indique un risque supplémentaire d'évolution vers le diabète[127].

3.5. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps associés au DT1 :

a. Les anticorps associés au DT1 et l'âge :

La positivité de ces autoanticorps a été notée chez 205 des patients, soit 9,5% des cas. La répartition selon le genre a montré une prédominance féminine pour les AC anti-GAD65 et anti-ICA contre une prédominance masculine pour les AC anti-IA2 (tableau I.)

Ces résultats semblent en accord avec plusieurs observations citées sur le (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Sex-ratio F/H des anticorps associés au DT1 selon différentes séries.

Séries	Sex-ratio F/H		
	Anti-ICA	Anti-GAD65	Anti-IAA
Finlande Sabbah et al. 1999 [128]	1,07	3,84	0,54
États-Unis Gonzalez et al. 2013][129]	4,2	4,4	0,42
Maroc Mounir et al 2020 [130]	2,34	2,88	0,36
Notre série	2,8	2,06	0,48

b. Les anticorps associés au DT1 et le sexe :

Répartis selon les tranches d'âges on note une prévalence élevée des anticorps associées au DT1 chez les patients âgés de moins de 30 ans, avec une recrudescence chez les plus âgés. (Tableau XIX)

Tableau XIX : Tranches d'âges prédominants des anticorps associés au DT1 selon différentes séries.

Séries	Tranches d'âges prédominants		
	Anti-ICA	Anti-GAD65	Anti-IAA
Finlande Sabbah et al. 1999 [128]	11,6 ± 4,8	8,6 ± 3,8	14,84 ± 8,26
États-Unis Gonzalez et al.2013 [129]	7,7 ± 4,2	15-30	Moyenne =15,4
Maroc Mounir et al 2020 [130]	10,8±5,8	16 ± 3,1	15,6±4,1
Notre série	20-29 ans	20-29 ans	10-30ans

4. Thyroïdite de Hashimoto :

4.1. Définition :

La thyroïdite d'Hashimoto est une maladie chronique auto-immune. Elle constitue la 2^e cause d'hypothyroïdie périphérique après la thyroïdectomie totale[131].

les anticorps dirigés contre la thyroperoxydase et/ou la thyroglobuline causent une destruction progressive des follicules thyroïdiens de la glande thyroïde.

Macroscopiquement, le goitre est symétrique, non adhérent aux éléments péri-thyroïdiens et présente une surface capsulaire discrètement bosselée[132].

En microscopie les lésions consistent en une association de fibrose interstitielle, d'infiltration lymphoïde et de destruction épithéliale. Le degré de fibrose est très variable. L'infiltration lymphoïde présente une organisation en follicules avec des lymphocytes B au centre et des lymphocytes T dans le cortex. Les cellules épithéliales thyroïdiennes sont également modifiées, apparaissant élargies et acidophiles (cellules de Hürthle)[133].

Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus)[131].

4.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (TPO):

a. Généralités :

Les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) sont des auto-anticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne, antigène principal de la fraction microsomique impliquée dans l'auto-immunité thyroïdienne. Le dosage des anti-TPO remplace celui des anticorps anti-microsomes (plus spécifique et résultats parfaitement corrélés). Les anticorps anti-TPO sont les meilleurs marqueurs de l'autoimmunité antithyroïdienne, car ils sont toujours corrélés à l'abondance de l'infiltrat lympho-plasmocytaire dans la thyroïde[134].

La thyroperoxydase est une protéine membranaire localisée au niveau du pôle apical des thyrocytes. Enzyme-clé de l'organification de l'iodure, elle est responsable de l'iodation de la thyroglobuline et participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les anti-TPO sont des anticorps polyclonaux, principalement de type IgG. Ils fixent le complément et jouent un rôle important dans le phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. La symptomatologie associée à la présence d'anti-TPO est une euthyroïdie dans 50 % des cas, une hypothyroïdie infraclinique dans 25 à 50 % des cas et une hypothyroïdie vraie dans 5 à 10 % des cas[135].

✚ **Méthode de détection :**

Immuno-analyse : dosages par compétition ou « sandwich » ; marqueurs enzymatique, luminescent, fluorescent ou isotopique. Étalon international de référence : WHO 66/387[134].

NB : comme pour la TSH, il est recommandé d'utiliser des réactifs de haute sensibilité fonctionnelle. Il existe une bonne concordance entre les résultats obtenus avec les différents kits commercialisés.

✚ **Valeur diagnostique :**

Les anticorps anti-TPO sont des marqueurs diagnostiques sensibles et spécifiques des thyropathies auto-immunes :

- L'apparition d'anti-TPO est la première anomalie observée dans la thyroïdite de Hashimoto, avant même l'apparition des signes cliniques. Ils sont présents dans 90 à 98 % des cas. Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont le plus souvent également élevés, mais l'augmentation de la concentration sérique des AC ANTI-THYROPEROXYDASE généralement plus précoce et son amplitude est plus grande. Au cours de l'évolution de la maladie, ils peuvent atteindre des concentrations sériques très élevées[136].

- Les anticorps anti-TPO sont aussi détectés dans 70 à 85 % des cas de maladie de Basedow ; toutefois, pour confirmer ou suivre l'évolution de la maladie, les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont les plus performants[135].

- En début de grossesse, la présence d'anti-TPO est prédictive d'un risque important (environ 50 %) de développer une thyroïdite du post-partum.

- En cas de traitement par amiodarone, lithium ou cytokines, la présence de ces anticorps traduit l'existence d'un terrain auto-immunitaire défavorable ; cette remarque explique l'intérêt de la prescription de cette analyse par un cardiologue avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone[136].

4.3. Anticorps anti-thyroglobuline (Tg):

a. Généralités :

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine homodimérique de 660 kDa, exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde. Elle est majoritairement sécrétée et stockée dans la lumière folliculaire de la thyroïde où elle constitue 90 % des protéines de la colloïde. Elle est excrétée en faible quantité dans le sang où sa demi-vie est comprise entre 2 et 4 jours[137].

La sécrétion de thyroglobuline est contrôlée par la TSH (thyrostimuline). Elle assure le stockage de l'iode et constitue le précurseur dans la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes. Si la Tg est concentrée dans la colloïde, une faible quantité est cependant excrétée dans le sérum, le taux sérique étant le reflet de trois éléments, la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation par la TSH et l'existence d'éventuels effets inflammatoires[138].

✚ Méthode de détection :

La Tg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique (IMA) utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/ml. La variabilité intertechnique reste notablement élevée (estimée récemment à 37 %) et implique que le suivi d'un patient se fasse avec le même réactif de dosage de Tg[139].

✚ Valeurs diagnostique :

Lors de cancer thyroïdien différencié, papillaire ou folliculaire, elle est dosée avant traitement, pour connaître la capacité de la tumeur à sécréter de la thyroglobuline. Dans les jours qui suivent le traitement (qu'il s'agisse d'une thyroïdectomie partielle, subtotale ou totale associée ou non à une radiothérapie), le déclin de la concentration de Tg permet d'évaluer l'étendue de l'exérèse. Dans les années qui suivent, les dosages de Tg sont utiles pour dépister des récives, même chez les patients traités par hormones thyroïdiennes. En effet, la L-T4 peut être administrée pour freiner l'axe thyroïdienne[136].

Diagnostic d'une thyroïdite (l'inflammation du parenchyme libère de la thyroglobuline dans le sérum), en particulier chez les patients traités par amiodarone (Cordarone®) développant une hyperthyroïdie, afin d'aider à la décision d'un traitement par corticoïdes[137].

Suspicion de thyrotoxicose factice (prise masquée d'hormones thyroïdiennes)[140].

Devant la découverte d'une hypothyroïdie chez le nouveau-né, à la recherche d'une athyréose (absence de développement du tissu thyroïdien)[141].

4.4. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps antithyroïdiens :

a. Anticorps anti thyroïdiens et le sexe ;

Les patients anti-TPO positifs étaient majoritairement représentés par des femmes avec un sex-ratio=7,16 il en était de même pour les patients anti-TG positifs sex-ratio=6,08

La prévalence élevée chez les femmes de la pathologie thyroïdienne et des anticorps antithyroïdiens composants spécifiques (principalement TG et TPO) a été confirmée par de nombreuses études ; ceci est illustré sur le tableau suivant (Tableau XX).

Tableau XX : sex-ratio F/H des anticorps antithyroïdiens selon différent séries.

Séries	Sex-ratio F/H	
	Anti-TPO	Anti-TG
Tunisie Chabchoub et al. 1999 [142]	5/1	3,2
France Proust-Lemoine et al. [143]2016	3,2	3
Maroc M.Labrassi et al [144] 2015	12,34	7,84
Notre série	7,16	6,08

b. Anticorps antithyroïdiens et l'âge ;

Répartis selon des tranches d'âge de 10 ans on note une augmentation de la prévalence des anti-TPO et anti-TG au fil des décades chez les sujets de notre étude avec une forte prévalence dans les tranches d'âge 40-49 ans et >60 ans, cela corrobore les résultats de plusieurs observations mondiales. (Tableau XXI)

Tableau XXI : les tranches d'âge prédominante des anticorps anti thyroïdiens selon différentes séries.

Séries	Tranche d'âge prédominante	
	Anti-TPO	Anti-TG
Tunisie Chabchoub et al. 1999 [142]	39.6+15 ans	Moyenne de 39,6
France L.Grosa et al.[145] 2016	42,1 ± 13 ans	45,2 ± 14,9 ans
Maroc M.Labrassi et al[144] 2015	30-39	40-49 ans
Notre série	40-49 ans	>60ans

La connaissance des associations entre les anticorps antithyroïdiens et l'âge et le sexe doit permettre au clinicien de repérer les populations à risque et réaliser un dépistage précoce et donc l'évaluation de la fonction thyroïdienne et la recherche des Ac anti thyroïdiens doit être systématique même en absence d'une dysfonction thyroïdiens.

5. Polyarthrite Rhumatoïde :

5.1. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune la plus fréquente. C'est un rhumatisme acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression est polymorphe, pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires. La PR constitue une véritable maladie systémique dont les manifestations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital[146].

Au cours de ces dernières années, d'immenses progrès ont été réalisés en ce qui concerne une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et du traitement, avec un impact majeur sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients[146].

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle débute habituellement autour de cinquante ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans. La PR est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans, mais ce déséquilibre du sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge. Sa prévalence en population générale est de l'ordre de 0,3 - à 0,8 % chez l'adulte. Sa prévalence chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur-risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie[147].

5.2. Anticorps anti-peptides cycliques citrullines (CCP) :

a. Généralités :

Le premier de ces anticorps mis en évidence a été l'anticorps anti-périnucléaire (APN), qui marque par IFI les granules périnucléaires des cellules épithéliales de la muqueuse buccale humaine. Puis on a découvert une réactivité avec la couche cornée de l'épithélium de l'œsophage de rat ; ces anticorps ont été appelés antikératine (AKA)[148].

Les APN et les AKA ont un autoantigène commun, la filaggrine. En fait, il a été démontré que les déterminants antigéniques reconnus par le sérum de patients atteints de PR étaient des épitopes citrullinés apparaissant sur diverses protéines (Sa/vimentine, collagènes, α -énolase, fibrine ou fibrinogène) du tissu synovial inflammatoire, suite à la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl. Cette « citrullination » est une modification post-traductionnelle catalysée par des enzymes à activité peptidyl-arginine désiminases (PAD). Ces enzymes sont présentes dans les polynucléaires et monocytes, et sont particulièrement abondantes en cas d'inflammation au niveau synovial. La citrullination est un processus lié à l'inflammation, donc retrouvé dans la PR, mais également dans d'autres rhumatismes inflammatoires[149].

✚ Méthode de détection :

La réaction immunitaire est dirigée contre des peptides multiples, il n'existe pas de cible antigénique unique et parfaite.

Différents peptides ont été testés, et depuis 2002, seuls des tests ELISA de 2ème génération utilisant un peptide cyclisé sont disponibles. Ils utilisent un peptide ayant fait l'objet d'un brevet et seules 4 sociétés ont développé des réactifs. Les résultats sont similaires.

Les réactifs actuellement disponibles utilisent un peptide citrulliné cyclisé ou CCP qui offre de très bons résultats.[149]

✚ Valeurs diagnostique :

Les Ac anti-CCP sont d'apparition très précoce, pouvant précéder le début clinique de la maladie, indépendants des autres marqueurs tels que les FR (présence dans 1/3 des PR sans FR),

prédictifs d'une plus grande agressivité de la maladie et facilement détectables. Leur spécificité pour la PR est proche de 98 %, leur sensibilité est d'environ 65% dans la PR de moins de 6 mois et de plus de 80% dans la PR avérée. Les examens biologiques apportent aujourd'hui une aide précieuse au diagnostic précoce de la PR, autorisant une prise en charge optimale dès les premiers mois et donc, une évolution fonctionnelle à long terme plus favorable. .[149]

5.3. Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anticorps anti-CCP :

L'influence de l'âge et du sexe sur la positivité des autoanticorps anti-CCP dans la polyarthrite rhumatoïde a été examinée dans plusieurs études. Dans une étude de 2008 par V.Bizzaro et al. publiée dans *Arthritis Research & Therapy*, intitulée "Age and sex influence on the presence of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis",[150] les chercheurs ont étudié l'association entre l'âge, le sexe et la présence des autoanticorps anti-CCP chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats ont montré que la positivité des autoanticorps anti-CCP était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, et augmentait avec l'âge chez les deux sexes.

Une autre étude réalisée en 2012 par S. M. Malmström et al., publiée dans *Clinical and Experimental Immunology*[151], a examiné l'expression de cytokines spécifiques et de facteurs de transcription en relation avec l'âge et le sexe chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les chercheurs ont trouvé une association significative entre l'âge avancé et la positivité des autoanticorps anti-CCP, ainsi qu'une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

En 2015, S. Reckner-Olsson et al. ont mené une étude intitulée "The Influence of Age and Gender on Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Rheumatoid Arthritis and Healthy Controls». Cette étude, publiée dans *Rheumatology International*[152], a évalué l'impact de l'âge et du sexe sur la présence des autoanticorps anti-CCP chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que chez des individus en bonne santé. Les résultats ont montré une association significative entre l'âge avancé et une fréquence accrue

d'autoanticorps anti-CCP chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, tandis qu'aucune différence significative n'a été observée entre les sexes.

En parallèle à ces études, Les résultats obtenus sur notre série d'étude ont révélé des tendances similaires. Chez les femmes, la positivité des autoanticorps anti-CCP augmentait avec l'âge, avec une prévalence plus élevée dans les tranches d'âge plus avancées. Chez les hommes, bien que la prévalence soit plus faible dans l'ensemble, une tendance similaire d'augmentation avec l'âge a été observée. Le Tableau XXII schématise l'ensemble des constats des différentes séries.

Tableau XXII : Comparaison des données démographiques des différentes séries d'anticorps anti-CCP.

Séries	Anti-CCP	
	Sex-ratio F/H	Tranches d'âge prédominants
V. Bizzaro et al. [150] 2008	6,1	50-60 ans
S. M. Malmström et al. [151], 2012	3,2	46,5± 10,5ans
S. Reckner-Olsson al [152], 2015	8,34	40-49 ans
Notre série	3,28	>40ans

Il convient de noter que notre étude est de taille plus réduite par rapport aux études de référence, ce qui peut influencer la représentativité des résultats.



RECOMMANDATIONS



Au cours du LES, existent de véritables marqueurs biologiques souvent utiles au clinicien pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic de la maladie :

- Marqueurs diagnostiques :
 - Recherche systématique d'AAN et anti-DNA.
 - Identification des spécificités anti-ENA : anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA et anti-SSB.
 - Recherche d'Ac anti-nucléosomes en cas d'anti-DNA négatifs notamment quand l'aspect des AAN est de type anti-chromatine (homogène).
 - Recherche d'Ac anti-SSA, indiquée chaque fois que le contexte clinique est évocateur du LES même si le dépistage des AAN est négatif.

La recherche de manifestations extra-rénales, le dosage et le typage des ANCA, ainsi que la biopsie rénale sont des éléments indispensables au diagnostic.

La détection des ANCA et de leurs cibles antigéniques nécessite une démarche diagnostique et une stratégie standardisée bien codifiée associant les différentes techniques, l'IFI, l'ELISA et l'Immunodot. Dans tous les cas, seul un bon dialogue clinico-biologique est garant d'une meilleure interprétation de ces différents marqueurs d'une part, et l'établissement d'une meilleure concordance immuno-clinique d'autre part.

L'utilité des anticorps antithyroïdiens est quelque fois controversée. Certains auteurs recommandent leur utilisation à chaque fois qu'une thyroïdite auto-immune est suspectée [8, 11, 15], alors que d'autres en réservent l'usage à des cas particuliers [11] :

- Dans certains cas pour diagnostiquer une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone) ;
- En cas d'hypothyroïdie infra-clinique la présence d'anticorps anti-TPO fera craindre une évolution vers une hypothyroïdie patente.

Ce risque est inférieur à 3 % à 1 an si la recherche d'anticorps est négative et supérieur à 5 % à 1 an si elle est positive. Le risque est d'autant plus élevé que le taux d'anticorps est élevé [11, 14] ;

- maladie de Basedow dont le diagnostic est incertain ; • Surveillance de patients traités par antithyroïdiens de synthèse [8, 9]. À l'heure actuelle, seul le dosage des anticorps anti-TPO devrait être utilisé devant la suspicion d'hypothyroïdie car plus spécifique que les autres tests immunologiques [7, 39].

Au cours de ces hépatopathies, la présence d'une grande diversité d'auto-Ac fait d'elles un prototype de maladies auto-immunes. Les anticorps anti-M2 constituent le stigmate essentiel de l'auto-immunisation au cours de la CBP, il en est de même pour les AC anti-Factin au cours de l'HAI type 1 et les anti-LKM1 au cours de l'HAI type 2. Ce constat est relaté aussi par notre étude. Ajoutant à cela les autres marqueurs comme les Ac anti-SLA, anti-SP100 et anti-gp210, dont l'apport diagnostique est également de grande utilité pour le clinicien.



CONCLUSION



La présente thèse a examiné l'influence de l'âge et du sexe sur la positivité des différents types d'autoanticorps, répartis selon les maladies auto-immunes qui leur sont associées. Les résultats de cette étude ont permis de tirer plusieurs conclusions importantes.

Tout d'abord, il a été constaté que l'âge joue un rôle significatif dans la positivité des auto-anticorps. Les individus plus âgés présentaient une prévalence plus élevée d'autoanticorps positifs par rapport aux individus plus jeunes. Cela suggère que le vieillissement pourrait être associé à une augmentation de la réponse auto-immune et à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes.

De plus, l'effet du sexe sur la positivité des auto-anticorps a été examiné. Les résultats ont montré des différences significatives entre les hommes et les femmes. Dans l'ensemble, les femmes présentaient une prévalence plus élevée d'autoanticorps positifs que les hommes. Ces différences peuvent être attribuées à des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux, qui peuvent influencer la réponse immunitaire chez les femmes.

Par ailleurs, certaines spécificités d'auto-anticorps ont été identifiées dans cette étude. Par exemple, des autoanticorps dirigés contre des antigènes spécifiques ont été plus fréquemment détectés chez les individus plus âgés, tandis que d'autres autoanticorps étaient plus courants chez les hommes.

Les résultats obtenus renforcent notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux maladies auto-immunes et ouvrent la voie à de nouvelles pistes de recherche et à des approches thérapeutiques plus ciblées. Il est essentiel de continuer à approfondir nos connaissances dans ce domaine afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes.



RESUMES



Résumé

Les autoanticorps sont des anticorps produits par le système immunitaire qui ciblent les propres tissus et cellules de l'organisme. Ces autoanticorps peuvent jouer un rôle dans le développement de maladies auto-immunes, plusieurs facteurs influencent la positivité de ces autoanticorps tels que l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et environnementaux, et autres.

L'objectif principale de ce travail était de déterminer la fréquence des auto-AC selon l'âge et le sexe des patients et évaluer l'impact de ces deux facteurs démographiques sur la positivité des différents auto-AC à partir d'une série de patients colligés à partir des différents services du CHU Mohammed-VI Marrakech.

Ont été inclus dans cette étude, 2140 patients ayant bénéficié d'une recherche des autoanticorps. L'âge moyen de nos patients était de 37,67, avec une prédominance féminine (sex-ratio =1,71). Parmi les 2140 patients de notre série, 351 cas (16,4%) avaient des AAN positifs, 41 (1,9%) avaient des ANCA positifs, des APL (4,4%), des ASCA (4,1%), des tTGA (2,7%), des anticorps spécifiques du foie (SLA, et anti-M2) (2,4%), des anticorps spécifiques du DT1 (GAD, ICA et IA2) (9,5%), des Ac anti-thyroïde (TPO, TG) (6,7%) et anti-CCP (7%).

En ce qui concerne l'âge, les résultats ont montré une augmentation de la positivité des autoanticorps avec l'avancée en âge. Cela suggère que le système immunitaire peut devenir plus propice à la production d'autoanticorps avec l'âge. De plus, certaines maladies auto-immunes spécifiques ont montré une prévalence accrue chez les personnes âgées, ce qui confirme l'influence de l'âge sur la production d'autoanticorps. Sauf pour les anticorps associés au DT1 qui prédominent chez les tranches d'âge entre 10 et 30 ans avec une tendance à la baisse chez les tranches d'âges les plus avancées.

Concernant le sexe, il a été observé des différences significatives dans la positivité des autoanticorps entre les hommes et les femmes. Les AAN ont été positifs chez 351 des patients étudiés, dont 11% (n =40) d'entre eux étaient des hommes alors que les femmes représentaient 89% (n= 311). Les Ac anti-DNA natif étaient positifs chez 251 des patients 87%

étaient des femmes (n =218) et seulement 13% des hommes, avec un sexe ratio F/H 6,6. Les ANCA étaient positifs chez 41 des patients 27 femmes (66%) et 14 hommes (34%) avec un sexe ratio F/H= 1,9. Les TGA étaient positifs chez 58 des patients 67% de sexe féminin (n=50) alors que 33% étaient de sexe masculin, avec un sexe ratio F/H de 2,05. Les patients anti-TPO positifs étaient majoritairement représentés par des femme 88% (n=86), alors que seulement 12% étaient de sexe masculin. Les patients positifs en Ac anti-TG étaient majoritairement représentés par des femme 87% (n=40). Les Ac anti-CCP étaient positifs chez 150 des patients dont 77% d'entre eux sont des femmes (n=115). Seules les ASCA avaient la particularité d'être majoritairement positifs chez les hommes, avec 67% des cas.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que certaines maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux systémique, ont une prévalence plus élevée chez les femmes, ce qui suggère un lien entre le sexe féminin et la production d'autoanticorps. Des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux peuvent contribuer à ces disparités entre les sexes.

Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte l'âge et le sexe dans les études sur les maladies auto-immunes et la présence d'autoanticorps. Comprendre ces influences permettra une meilleure évaluation du risque individuel, un diagnostic plus précis et un choix de traitement plus adapté. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes sous-jacents à ces différences observées, ce qui pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives.

ABSTRACT

Autoantibodies are antibodies produced by the immune system that target the body's own tissues and cells. These autoantibodies can play a role in the development of autoimmune diseases, and several factors influence their positivity, such as age, gender, genetic factors, and environmental factors, among others.

The main objective of this study was to determine the frequency of autoantibodies according to the age and sex of the patients and evaluate the impact of these two demographic factors on the positivity of different autoantibodies using a series of patients collected from various departments of University Hospital Center Mohammed VI Marrakech.

A total of 2,140 patients who underwent autoantibody testing were included in this study. The mean age of our patients was 37.67 years, with a female predominance (sex ratio = 1.71). Among the 2,140 patients in our series, 351 cases (16.4%) had positive antinuclear antibodies (ANA), 41 cases (1.9%) had positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), 4.4% had positive anticardiolipin antibodies (APL), 4.1% had positive anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), 2.7% had positive tissue transglutaminase antibodies (tTGA), 2.4% had positive liver-specific antibodies (SLA, anti-M2), 9.5% had antibodies specific to type 1 diabetes (GAD, ICA, IA2), 6.7% had anti-thyroid antibodies (TPO, TG), and 7% had anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP).

Regarding age, the results showed an increase in the positivity of autoantibodies with advancing age. This suggests that the immune system may become more prone to autoantibody production with age. Furthermore, certain specific autoimmune diseases showed an increased prevalence in older individuals, confirming the influence of age on autoantibody production. However, DT1 antibodies were more predominant in the age range of 10 to 30 years, with a decreasing trend in older age groups.

Regarding gender, significant differences were observed in the positivity of autoantibodies between men and women. ANA were positive in 351 of the patients studied, with

11% (n=40) of them being men and women representing 89% (n=311). Positive native DNA antibodies were found in 251 patients, of which 87% were women (n=218) and only 13% were men, resulting in a female-to-male sex ratio of 6.6. ANCA were positive in 41 patients, with 66% women (n=27) and 34% men (n=14), resulting in a female-to-male sex ratio of 1.9. TGA were positive in 58 patients, with 67% being females (n=50) and 33% being males, resulting in a female-to-male sex ratio of 2.05. Anti-TPO-positive patients were mostly represented by women (88%, n=86), while only 12% were males. Positive anti-TG patients were mostly represented by women (87%, n=40). Anti-CCP antibodies were positive in 150 patients, of which 77% were women (n=115). Only ASCA had the particularity of being predominantly positive in men, with 67% of the cases.

This could be explained by the fact that certain autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, have a higher prevalence in women, suggesting a link between the female sex and the production of autoantibodies. Hormonal, genetic, and environmental factors may contribute to these disparities between sexes.

These results highlight the importance of considering age and sex in studies on autoimmune diseases and the presence of autoantibodies. Understanding these influences will allow for a better evaluation of individual risk, more accurate diagnosis, and more tailored treatment choices. Further research is needed to elucidate the underlying mechanisms behind these observed differences, which could pave the way for new therapeutic and preventive strategies.

ص خ لم

مضادات الأجسام الذاتية هي أجسام مضادة ينتجها الجهاز المناعي وتستهدف أنسجة الجسم وخلاياه الخاصة. يمكن أن تلعب هذه الأجسام المضادة الذاتية دورًا في تطوير الأمراض المناعية الذاتية، وهناك العديد من العوامل التي تؤثر في إيجابية هذه الأجسام المضادة الذاتية مثل العمر والجنس والعوامل الوراثية والبيئية وغيرها. كان الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تحديد تردد الأجسام المضادة الذاتية وفقًا لعمر وجنس المرضى وتقييم تأثير هاتين العاملين الديموغرافيين على إيجابية الأجسام المضادة المختلفة باستخدام سلسلة من المرضى المجمعة من مختلف مصالح في مستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

تم تضمين 2140 مريضًا في هذه الدراسة الذين خضعوا لاختبار الأجسام المضادة الذاتية. كانت متوسط أعمار مرضانا 37.67 عامًا، مع تفوق للإناث (نسبة الجنس = 1.71). من بين 2140 مريضًا في سلسلتنا، كان هناك 351 حالة (16.4%) لديها تحاليل إيجابية للأجسام المضادة النووية (ANA)، و 41 حالة (1.9%) لديها تحاليل إيجابية لأجسام المضادة للحبيبات العابرة للقشرة (ANCA)، و 4.4% لديهم تحاليل إيجابية لأجسام المضادة للمضادة للفوسفوليبيد الليبي (APL)، و 4.1% لديهم تحاليل إيجابية لأجسام المضادة المضادة لحميرة البيرة (ASCA)، و 2.7% لديهم تحاليل إيجابية لأجسام المضادة المضادة لإنزيم ترانسغلوتاميناز الأكانت النتائج تشير إلى زيادة في إيجابية الأجسام المضادة الذاتية مع التقدم في العمر. هذا يشير إلى أن الجهاز المناعي قد يصبح أكثر استعدادًا لإنتاج الأجسام المضادة الذاتية مع التقدم في العمر. علاوة على ذلك، أظهرت بعض الأمراض المناعية الذاتية الخاصة ارتفاعًا في انتشارها بين كبار السن، مما يؤكد تأثير العمر على إنتاج الأجسام المضادة الذاتية. باستثناء الأجسام المضادة للبنكرياس التي تكثر في الفئة العمرية بين 10 و 30 عامًا مع انخفاض الانتشار في فئات العمر المتقدمة.

فيما يتعلق بالجنس، لوحظ اختلافات معنوية في إيجابية الأجسام المضادة الذاتية بين الرجال والنساء. تم تسجيل إيجابية الأجسام المضادة النووية لدى 351 مريضًا ممن تمت دراستهم، من بينهم 11% (n=40) من الرجال بينما تمثل النساء 89% (n=311). تم تسجيل إيجابية أجسام المضادة المضادة للحمض النووي الذاتي لدى 251 مريضًا، حيث كانت النسبة 87% نساء (n=218) و فقط 13% رجالًا، مما يؤدي إلى نسبة جنسية أنثى إلى ذكر 6.6. كانت نتائج اختبار أجسام المضادة المضادة للحبيبات العابرة للقشرة إيجابية لدى 41 مريضًا، بينهم 66% نساء (n=27) و 34% رجال (n=14)، مع نسبة جنسية أنثى إلى ذكر تبلغ 1.9. تم تسجيل إيجابية أجسام المضادة المضادة لإنزيم ترانسغلوتاميناز الأنسجة لدى 58 مريضًا، حيث كانت 67% من الأنثى (n=50) بينما كانت نسبة 33% للذكور، مع نسبة جنسية أنثى إلى ذكر تبلغ 2.05. كان المرضى الذين كانت لديهم تحاليل إيجابية لأجسام

المضادة المضادة للحمض الثايروكسيدي (TPO) ممثلين بشكل رئيسي من الإناث بنسبة 88% (n=86) ، بينما كانت نسبة الذكور 1% فقط. كان المرضى الذين كانت لديهم تحاليل إيجابية لأجسام المضادة المضادة للجلوبولين التيروغلوبولين (TG) ٪ ممثلين بشكل رئيسي من الإناث بنسبة 87. (n=40) تم تسجيل إيجابية أجسام المضادة المضادة للبيتيد السيكلوسيتروليلنتين (anti-CCP) لدى 150 مريضاً، حيث كانت 77٪ منهم نساء (n=115) كانت ASCA هي الأجسام المضادة الوحيدة التي كانت إيجابية بشكل رئيسي في الرجال، حيث بلغت نسبة الحالات 67٪.

يمكن تفسير ذلك بحقيقة أن بعض الأمراض المناعية الذاتية، مثل الذئبة الحمامية الجهازية، لها انتشار أعلى بين النساء، مما يشير إلى وجود صلة بين الجنس الأنثوي وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية. يمكن أن تسهم العوامل الهرمونية والوراثية والبيئية في هذه الاختلافات بين الجنسين. تؤكد هذه النتائج أهمية اعتبار العمر والجنس في الدراسات المتعلقة بالأمراض المناعية الذاتية ووجود الأجسام المضادة الذاتية. فهم هذه التأثيرات سيسمح بتقييم أفضل للمخاطر الفردية، وتشخيص أكثر دقة، واختيار علاج أكثر تكيفاً. هنالك حاجة لمزيد من البحوث لتوضيح الآليات الكامنة وراء هذه الاختلافات الملحوظة، وهذا قد يمهد الطريق لاعتماد استراتيجيات علاجية ووقائية جديدة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Middelkamp M, Ruck L, Krisp C, Sumiński P, Mohammadi B Dottermusch M.**
Overexpression of Lin28A in neural progenitor cells in vivo does not lead to brain tumor formation but results in reduced spine density. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Nov 20;9(1):185. doi: 10.1186/s40478-021-01289-1. PMID: 34801069; PMCID: PMC8606090.
2. **Charles A. Janeway, Paul Travers, Mark Walport et J. Donald Capra.**
Immunobiology. The immune system in health and disease, Elsevier Science Ltd, 1999 635 p. (ISBN 0-8153-3217-3), p. 34-35
3. **Peter J. Delves.**
Présentation du système immunitaire – Troubles immunitaires »,
PhD, University College London, London, UK Revue/Révision complète sept. 2021
4. **Pr. Salah Eddine SAMRI**
Université Mohammed Premier Faculté Pluridisciplinaire Nador.
COURS D'IMMUNOLOGIE. Filière SVI. Semestre 5 (2020-2021).
5. **leicher N, Pratt D, Dudkiewicz A.**
Que savons-nous vraiment des anomalies des auto-anticorps et de la maladie reproductive? Une revue critique [What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive infertility? A critical review]. *Contracept Fertil Sex.* 1995 Apr;23(4):239-54. French. PMID: 7757131.
6. **Tron F.**
Les auto-anticorps comme biomarqueurs [Autoantibodies as biomarkers]. *Presse Med.* 2014 Jan;43(1):57-65. French. doi: 10.1016/j.lpm.2012.11.025. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24387998.
7. **Choudhuri K, Kearney A, Bakker TR, van der Merwe PA.**
Immunology: how do T cells recognize antigen? *Curr Biol* 2005;15:R382-5. Erratum in: *Curr Biol.* 2005 Jul 12;15(13):1255.
8. **Tiab – M. Abdou, et S. Fournier,**
L'immunohistochimie des lunettes pour mieux voir.pdf ». Disponible sur:
https://www.hopitalduvalais.ch/fileadmin/files/professionnels/ICH/caduceus/2013-05-Pathologie_F.pdf

9. **S. Petitpierre, V. Aubert, A. Leimgruber, P.-A. Bart, et F. Spertini.**
Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne », Rev Med Suisse, vol. 199, n° 15, p. 823-831, avr. 2009.
10. **Missoum H, Alami M, Bachir F.**
Prevalence of autoimmune diseases and clinical significance of autoantibody profile: Data from National Institute of Hygiene in Rabat, Morocco. Human Immunology 80 (2019) 523-532.
11. **Dr Rabasa_Lhoret.**
Disponible sur: http://www.diabete.qc.ca/psm_4r/Rabasa_Lhoret.pdf
12. **Cruchaud A.**
Autoanticorps antinucléaires: les classiques et les "nouveaux" [Antinuclear antibodies: the classical and the new]. Schweiz Med Wochenschr. 1987 Aug 22;117(34):1260-5. French. PMID: 3118455.
13. **Behar A, Paillard J, Danjou LA, Sainte-Laudy JL, Albagli B, Baillet J, Simonneau M, Jaulmes B.**
Autoanticorps, antinucléaires. Induction par les médicaments [Antinuclear autoantibodies. Induction by drugs]. Nouv Presse Med. 1980 Mar 22;9(14):1036. French. PMID: 6966052.
14. **Wijeyesinghe U, Russell AS.**
Outcome of high titer antinuclear antibody positivity in individuals without connective tissue disease: a 10-year follow-up. Clin Rheumatol 2008;27:1399-402.
15. **Reims, Epernay, Tinquieux, Sézanne**
Immunologie – Bioxa – 11 laboratoires de biologie médicale – <https://bioxa.fr/espace-pro/nos-disciplines/immunologie>.
16. **Decouvelaere AV.**
Apport de l'immuno-histochimie dans le diagnostic des sarcomes [Immunohistochemistry in the diagnosis of sarcomas]. Ann Pathol. 2015 Jan;35(1):98-106. French. doi: 10.1016/j.annpat.2014.11.006. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25532685.
17. **P. Chrétien,**
« Les anticorps anti-ADN », Rev. Francoph. Lab., vol. 2012, n° 444, p. 16-17, juill. 2012, doi: 10.1016/S1773-035X(12)71519-8.

18. **Djidjik R1, Tahiat A1, Abdessemed A2, Mellal Y1, Boumedine S3, Ladjouze-Rezig A2, Ghaffor M1.**
1 Unité d'immunologie, Laboratoire de biologie médicale, cour d'immunologie
19. **E. Masson,**
« Auto-anticorps anti-ADN natif », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1039642/auto-anticorps-anti-adn-natif>
20. **Yokoyama Y, Ito T, Yasuda T, Furubeppu H, Kamikokuryo C, Yamada S, Maruyama I, Kakihana Y.**
Circulating histone H3 levels in septic patients are associated with coagulopathy, multiple organ failure, and death: a single-center observational study. *Thromb J.* 2019 Jan 14;17:1. doi: 10.1186/s12959-018-0190-4. PMID: 30651722; PMCID: PMC6330748.
21. **Youinou P, Muller S.**
Histones et anticorps anti-histones [Histones and anti-histone antibodies]. *Presse Med.* 1987 Dec 19;16(44):2201-2. French. PMID: 2963314.
22. **Stanford L. Peng, Joseph E. Craft,**
in Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition), 2017
23. **Dynacare**
ANTICORPS ANTI-HISTONES
Disponible sur: <https://www.dynacare.ca/specialpages/secondarynav/find-a-test/nat/histone%20ab.aspx?sr=nat&st=&lang=fr-ca>.
24. **Cruchaud A.**
Anticorps antinucléaires: les classiques et les "nouveaux" [Antinuclear antibodies: the classical and the new]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987 Aug 22;117(34):1260-5. French. PMID: 3118455
25. **Abuaf N, Barthet C.**
Contribution des auto-anticorps au diagnostic des maladies vasculaires [Autoantibodies in the diagnosis of vascular diseases]. *J Mal Vasc.* 1994;19(1):1-6. French. PMID: 8027675.
26. **Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M.**
Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmunity Reviews* (2017) 16: 407-415.

27. **F. Andry, C. Dumestre-Perard, A. Bocquet, L. Bouillet, et A. Deroux,**
« Étiologies associées à la positivité d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB : à propos de 100 patients », *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, p. A172-A173, déc. 2017, doi: 10.1016/j.revmed.2017.10.134.
28. **Sautereau N, Gabsi A, Daumas A, Bardin N, Granel B.**
Place de l'immunodot multiantigénique chez les patients atteints de sclérodémie systémique sans anticorps anti-centromères ni anti-topoisomérase I [Is there a place of multiantigenes immunodot determination in systemic sclerosis patients without anti-centromeres or anti-Sc170 antibodies?]. *Presse Med.* 2015 May;44(5):547-9. French. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.004. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813097.
29. **Feki S, Turki A, Frikha F, Hachicha H, Walha L, Gargouri A, Bahloul Z, Masmoudi H.**
Lupus néonatal et transmission materno-fœtale des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La [Neonatal lupus and maternofetal transmission of anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies]. *Arch Pediatr.* 2015 Feb;22(2):154-9. French. doi: 10.1016/j.arcped.2014.10.020. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25440767.
30. **J. J. B. C. van Beers et M. W. J. Schreurs.**
Anti-Sm antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus », *JTransl Autoimmun.* vol. 5, p. 100155, avr. 2022, doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100155.
31. **Diallo MS, Mbengue B, Seck A, Ndao AC, Niang MS, Cissoko Y, Thiam A, Diop G, Diallo RN, Diallo M, Ndongo S, Dièye TN, Cissé M, Kane A, Dièye A.**
Profil des réponses auto-anticorps suivant l'âge et la symptomatologie clinique chez des patients atteints de lupus érythémateux [Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014 May-Jun;72(3):351-8. French. doi: 10.1684/abc.2014.0963. PMID: 24876146.
32. **Goulvestre C.**
Anticorps antinucléaires [Antinuclear antibodies]. *Presse Med.* 2006 Feb;35(2 Pt 2):287-95. French. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74572-9. PMID: 16493331.
33. **Baline K, Zaher K, Fellah H, Benchikhi H.**
Lupus systémique et atteinte rénale: apport des anticorps anti-SSA [Systemic lupus and kidney disease: contribution of anti-SSA]. *Pan Afr Med J.* 2015 Jan 14;20:39. French. doi: 10.11604/pamj.2015.20.39.5505. PMID: 26029328; PMCID: PMC4441146.

34. **Meyer O, Haim T, Bourgeois P, Palazzo E, Ribard P, Belmatoug N, Kahn MF.**
Détection des anticorps anti-Ro (SS-A) par immuno-empreinte comparaison avec la double diffusion en gelose. A propos d'une série de 63 syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs [Detection of anti-Ro(SS-A) by using immunoimprint. Comparison with double diffusion in agar. Apropos of a series of 63 primary Gougerot-Sjögren syndromes]. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1991 Mar;58(3):149-55. French. Erratum in: Rev Rhum Mal Osteoartic 1991 May;58(5):337. PMID: 1905419.
35. **SNFMI .**
Syndrome Gougerot-Sjögren <https://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de> (consulté le 20 juin 2023).
36. **A. Liapi, A. Horisberger, F. Spertini, et C. Ribi.**
« Syndrome de Sjögren : quand le suspecter et comment le confirmer? », Rev Med Suisse, vol. 513, p. 698-702, avr. 2016.
37. **E. Masson.**
« Les nouveaux autoanticorps du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/50919/les-nouveaux-autoanticorps-du-syndrome-de-gougerot>.
38. **Camdessanché JP, Lassablière F, Meyronnet D, Férraud K, Absi L, Honorat J, Antoine JC.**
Expression of the onconeural CV2/CRMP5 antigen in thymus and thymoma. J Neuroimmunol 2006 ; 174 : 168-173.
39. **Humbel RL.**
Anticorps antionconeuraux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. GEAI L'Info 2005 ; N° 7 : 10-13.
40. **CHAKER**
Service de Pneumologie Département des Maladies Respiratoires Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI. Faculté de Médecine et de Pharmacie Oujda – Maroc et K. Chaker, « The antisynthetase syndrome: “welcome your patients and you will have the diagnosis” », J. Fr.-Vietnam. Pneumol., vol. 6, n° 17, p. 42-46, févr. 2015, doi: 10.12699/jfvp.6.17.2015.42.
41. **I Gayed C, Uzunhan Y, Cremer I, Vieillard V, Hervier B.**
Immunopathogenesis of the Anti-Synthetase Syndrome. Crit Rev Immunol. 2018;38(4):263-278. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025744. PMID: 30806243.

- 42. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ.**
Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2006;55(6):992-3.
- 43. Kholoud Almaabdi,1 Zareen Ahmad,1 and Sindhu R. Johnson**
AB0427 ANTI-NOR90 AUTOANTIBODIES: FAVORABLE OR UNFAVORABLE PROGNOSIS? | *Annals of the Rheumatic Diseases* ». https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/1241.3
- 44. Pr Eric HACHULLA**
Service de Médecine Interne · Centre de référence de la sclérodémie systémique · Hôpital Huriez · Université de Lille 2 · Lille
Quelle est la fonction des anticorps anti-ADN? – Lupus en 100 questions
- 45. Hadidi KT, Medhat BM, Abd El Baqi NM.**
Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center. *Lupus* (2018) 0, 1–9.
- 46. S. Haddouk, M. Ben Ayed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, et H. Masmoudi.**
Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques », *Pathol. Biol.*, vol. 53, n° 6, p. 311-317, juill. 2005, doi: 10.1016/j.patbio.2004.10.004.
- 47. Ranjana Walker Minz, Yashwant Kumar, Shashi Anand, Surjit Singh, Pradeep Bamberi, Subhash Verma & Shobha Shegal.**
« Antinuclear antibody positive autoimmune disorders in North India: an appraisal. », *Opin*, 2019.
- 48. S. Feki et al.**
« Prévalence et valeur diagnostique des anticorps antinucléaires de spécificité antigénique indéterminée : étude rétrospective à propos d'une série de 90 patients », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 9, p. 475-481, sept. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.017.
- 49. M. Satoh et al.**
« Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States », *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n° 7, p. 2319-2327, juill. 2012, doi: 10.1002/art.34380.
- 50. Mlle. Fatima-Ezzahra BOUHAIMI.**
Apport des anticorps antinucléaires au cours des maladies neurologiques Expérience du CHU de Marrakech PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/10/2021.

- 51. Spoerl D, Bühler S, Marchal O, Roux-Lombard P.**
Présentation des nouveaux algorithmes de dosage d'ANCA [Evaluation of the new algorithm in ANCA testing]. *Rev Med Suisse*. 2019 Apr 3;15(645):732–735. French. PMID: 30942971.
- 52. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.**
Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91–101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan 17;; PMID: 30542206.
(consulté le 21 juin 2023).
- 53. Gapud EJ, Seo P, Antiochos B.**
ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Apr;19(4):15. doi: 10.1007/s11926-017-0641-0. PMID: 28361331.
- 54. Bernardi S, Seugé L, Boyer O.**
Vascularite associée à l'ANCA chez les enfants. *Greffe de cadran de néphrologie*. 2023 23 janvier;38(1):66–69. doi: 10.1093/ndt/gfac265. PMID : 36166356.
- 55. E. Masson,**
« Autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : cibles antigéniques, méthodes diagnostiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/704171/autoanticorps-anticytoplasme-des-polynucleaires-ne>.
- 56. Labo Houdrouge**
« Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA, MPO-PR3) | ». <https://labohoudrouge.sn/anticorps-anti-cytoplasme-des-polynucleaires-neutrophiles-anca-mpo-pr3/>.
- 57. R. A. Watts, M. A. Gonzalez-Gay, S. E. Lane, C. Garcia-Porrúa, G. Bentham, et D. G. Scott,**
« Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, n° 2, p. 170-172, févr. 2001, doi: 10.1136/ard.60.2.170.
- 58. M. Amiri et al.**
« ANCA positifs au cours de la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire : à propos de huit cas », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 15, n° 5, p. 364, sept. 2019, doi: 10.1016/j.nephro.2019.07.247.

59. **A. Belhassen et al.**
« La granulomatose avec polyangéite : particularités épidémiologiques et cliniques selon le profil immunologique », Rev. Médecine Interne, vol. 41, p. A181-A182, déc. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.309.
60. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P**
Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993 ; 72 : 113–24.
61. **Vengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S.**
Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 1147–52.
62. **K. Bhol, K. Natarajan, N. Nagarwalla, A. Mohimen, V. Aoki, et A. R. Ahmed.**
« Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity », Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 92, n° 11, p. 5239-5243, mai 1995, doi: 10.1073/pnas.92.11.5239.
63. **Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V.**
Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009 ; 123 : 482–7.
64. **Mr. Hassan TAOUTI**
syndrome des antiphospholipides THE SE RÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2018
65. **E. Masson,**
« Syndrome des antiphospholipides », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/863/syndrome-des-antiphospholipides>.
66. **Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ.**
Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome.
Br J Haematol 2001;114:375–9.

67. **Cordoliani MA, Michon–Pasturel U, Rerat K, Arvieux J, Masy E, Hachulla E, Vermersch P.** Sclérose en plaques et anticorps antiphospholipides: étude consécutive de 62 patients , Rev. Médecine Interne, vol. 19, n° 9, p. 635-639, sept. 1998, doi: 10.1016/S0248-8663(99)80042-3.
68. **G. Espinosa, R. Cervera, J. Font, et Y. Shoenfeld.** Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms , Autoimmun. Rev., vol. 2, n° 2, p. 86-93, mars 2003, doi: 10.1016/s1568-9972(02)00144-1.
69. **A. Labidi .**
Rôle des anticorps anti-phospholipides dans la survenue des accidents thromboemboliques chez les patients cirrhotiques , Rev. Médecine Interne, vol. 37, p. A115, juin 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2016.04.061.
70. **Bouhnik Y.**
Moyens diagnostiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Prat 2005 ; 55 : 977-983.
71. **V. K. Brondolo, M. Maillard, J. Delarive, P. Michetti, et C. Mottet.**
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : «survival kit» pour internistes et généralistes », Rev Med Suisse, vol. 233, n° 3, p. 180-185, janv. 2010.
72. **Standaert–Vitse, A.; Jouault, T.; Vandewalle, P.; Mille, C.; Seddik, M.; Sendid, B.; Mallet, J. M.; Colombel, J. F.; Poulain, D.**
"Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease". *Gastroenterology*. 130 (6): 1764-75. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.009. PMID 16697740(2006)
73. **A. Standaert–Vitse et al.,**
« Candida albicans Is an Immunogen for Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody Markers of Crohn's Disease », *Gastroenterology*, vol. 130, n° 6, p. 1764, 2006.
74. **M. Fraga, S. Godat, A. M. Schoepfer, D. Moradpour, et A. Nydegger,**
« Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », Rev Med Suisse, vol. 352, n° 30, p. 1669-1673, sept. 2012.
75. **L. Chtourou .**
« Auto-immunisation induite par l'infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », Rev. Médecine Interne, vol. 44, p. A235, juin 2023, doi: 10.1016/j.revmed.2023.04.205.

76. **A.-A. Zulfiqar, K. Serraj, J.-L. Pennaforte, et E. Andrès,**
« Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique », vol. 18, 2012.
77. **Singh P, Singh AD, Ahuja V, Makharia GK.**
Qui dépister et comment dépister la maladie cœliaque. *Monde J Gastroenterol.* 2022 août 28;28(32):4493–4507. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4493. PMID : 36157923 ; PMCID : PMC9476868.
78. **Nion-Larmurier I, Cosnes J.**
Maladie coeliaque. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009 juin-juillet;33(6-7):508–17. Français. doi : 10.1016/j.gcb.2009.02.020. Epub 2009 21 mars. PMID : 19304426.
79. **M. Rashid et J. Lee,**
« Tests sérologiques dans la maladie cœliaque », *Can. Fam. Physician*, vol. 62, n° 1, p. e11-e17, janv. 2016.
80. **Ferguson A, Gillett H, Humphreys K, Kingstone K.**
Hétérogénéité de la maladie cœliaque : clinique, pathologique, immunologique et génétique. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 17;859:112–20. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11115.x. PMID : 9928374.
81. **K. Hanae, O. Mohammed, E. M. Ibrahim, et B. Ouahiba.**
Prevalence of anti-transglutaminase antibodies in subjects with suspected celiac disease: A review of 252 cases ».
82. **A. Fernández, L. González, et J. de-la-Fuente.**
« Coeliac disease: clinical features in adult populations », *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, vol. 102, n° 8, p. 466-471, juill. 2010, doi: 10.4321/s1130-01082010000800002.
83. **U. Volta ,**
« High prevalence of celiac disease in Italian general population », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, n° 7, p. 1500-1505, juill. 2001, doi: 10.1023/a:1010648122797.
84. **Duclos-Vallé e JÇ Ballot E, Huguet S, Johanet C.**
Hé patites autoimmunes *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1236–1243.
85. **E. Masson,**
Auto-anticorps et pathologies hépatiques », *EM-Consulte.* <https://www.em-consulte.com/article/134375/auto-anticorps-et-pathologies->

- 86. Corpechot C.**
Cirrhose biliaire primitive [Primary biliary cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003 Mar;27(3 Pt 1):320–4. French. PMID: 12700520.
- 87. Poupon R.**
La cirrhose biliaire primitive [Primary biliary cirrhosis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1991 May 18;121(20):727–32. French. PMID: 2057739.
- 88. Lemoine S, Heurgue A, Bouzbib C, Hanslik B, Gournay J, Nguyen–Khac E, Bureau C, de Lédighen V, Ganne–Carrié N, Bourlière M.**
Non–invasive diagnosis and follow–up of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Jan;46(1):101772. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101772. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34332126.
- 89. P. Obermayer–Straub, C. P. Strassburg, et M. P. Manns.**
Autoimmune hepatitis, *J. Hepatol.*, vol. 32, n° 1 Suppl, p. 181-197, 2000, doi: 10.1016/s0168–8278(00)80425–0.
- 90. R. Liberal, G. Mieli–Vergani, et D. Vergani,**
Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis, *J. Autoimmun.*, vol. 46, p. 17-24, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.001.
- 91. Komurasaki R, Imaoka S, Tada N, Okada K, Nishiguchi S, Funae Y.**
Les sérums LKM–1 de patients atteints d'hépatite auto–immune qui reconnaissent ERp57, carboxylestérase 1 et CYP2D6. *Pharmacocinète de médicament Metab.* 2010;25(1):84–92. doi: 10.2133/dmpk.25.84. PMID : 20208391.
- 92. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF.**
Les autoanticorps LKM–1 reconnaissent une courte séquence linéaire dans P450IID6, une monooxygénase du cytochrome P–450. *J Clin Invest.* 1991 Oct;88(4):1370–8. doi: 10.1172/JCI115443. PMID : 1717511 ; PMCID : PMC295608.
- 93. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA.**
Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2020 Jul 21;2(6):100149. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100149. PMID: 32995712; PMCID: PMC7509236.

94. **Y. Bayraktar, M. Bayraktar, A. Gurakar, T. I. Hassanein, et D. H. Van Thiel.**
A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases », *Hepatology*, vol. 44, n° 14, p. 417-425, 1997.
95. **Fabien N, Monier JC.**
Principe, avantages et inconvénients de la technique d'immunotransfert dans le cadre de la détection des autoanticorps
GEAI L'Info 2005 ; N° Spécial mai: 15-20.
96. **Johanet C, Huguet-Jacquot S, Eyraud V, Ballot E.**
Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Rev Fr Lab* 2006 ; 36/387 :25-33.
97. **Mansson**
RFL – Revue francophone des laboratoires – Vol 2016 – n° 484S1 – EM consulte.
<https://www.em-consulte.com/revue/RFL/2016/484S1/table-des-matieres/>.
98. **C. Emile,**
Les Ac anti-mitochondries de type 10, sont retrouvés dans 2 % des cas de CBP, mais en sont assez spécifiques. Ils sont dépistés en IFI sur triple substrat, avec une fluorescence seulement sur les tubules distaux sur rein (cellules pariétales négatives sur l'estomac). ».
99. **R.-L. Humbel,**
Président du GEAI (Groupe d'Etudes de l'Auto-Immunité) rlhumbel@pt.lu.
100. **Mejdoub S, Hamza Z, Hachicha H, Chtourou L, Marrzouk S, Feki S, Jerbi A, Boukthir S, Bahloul Z, Tahri N, Masmoudi H.**
Anti-mitochondrial antibodies detection assays for diagnosis of primary biliary cholangitis in southern Tunisia population. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2022 Sep 1;80(5):423-429. English, French. doi: 10.1684/abc.2022.1761. PMID: 36453746.
101. **E. Masson,**
Autoanticorps en hépatologie, EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1416/autoanticorps-en-hepatologie>
102. **I. Wies.**
Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis, *Lancet Lond. Engl.*, vol. 355, n° 9214, p. 1510-1515, avr. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02166-8.

103. **Duclos-Vallé e JÇ Ballot E, Huguet S, Johanet C.**
Hépatites autoimmunes Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29 : 1236-1243
104. **M. Volkmann et al.**
Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis, Hepatol. Baltim. Md, vol. 33, n° 3, p. 591-596, mars 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.22218.
105. **D. I. B. Fadel et D. Seider.**
Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virales : Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien, Thesis, University of Tlemcen, 2015..
106. **JFHOD | SNFGE.org – Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ».**
<https://www.snfge.org/content/profil-epidemiologique-et-clinique->
107. **A. J. Czaja.**
Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, Clin. Liver Dis., vol. 19, n° 1, p. 57-79, févr. 2015, doi: 10.1016/j.cld.2014.09.004.
108. **E. Masson,**
La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas, EM-Consulte.
<https://www.em-consulte.com/article/214969/la-cirrhose-biliaire-primitive-en-tunisie-a-propos> (consulté le 4 juillet 2023).
109. **G. Choudhuri, S. K. Somani, C. S. Baba, et G. Alexander.**
Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease, BMC Gastroenterol., vol. 5, n° 1, p. 27, août 2005, doi: 10.1186/1471-230X-5-27.
110. **R. García Romero, J. Martín de Carpi, C. Bernal Cuartas, S. Pinillos Pisón, et V. Varea Calderón.**
Autoimmune hepatitis in pediatric patients, Rev. Esp. Enferm. Dig., vol. 99, n° 5, p. 255-258, mai 2007, doi: 10.4321/s1130-01082007000500002.
111. **Scherbaum WA.**
Diabète auto-immun insipide. Handb Clin Neurol. 2021;181:193-204. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00015-4. PMID : 34238458.
112. **N.Bouhours-Nouet.**
Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. EMC- Pédiatrie;2005:220-242

- 113. American Diabetes Association.**
Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S62–7. doi: 10.2337/dc09-S062. PMID: 19118289; PMCID: PMC2613584.
- 114. MONNIER L, LAPINSKI H, COLETTE C.**
Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26: 881–885.
- 115. Humbel RL, Gilson G.**
Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 159–165.
- 116. B. Rayen, K. Selma, et D. Bouchra.**
The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006;149:526–31.
- 117. M. Capasso, F. Torrieri, A. Di Muzio, M. V. De Angelis, A. Lugaresi, et A. Uncini.**
Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Clin. Neurophysiol.*, vol. 113, n° 3, p. 346-353, mars 2002, doi: 10.1016/S1388-2457(02)00011-1.
- 118. Made AM, Mayer A, Rharbaoui F.**
Répertoire des autoanticorps : application au diabète de type 1. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 89–97.
- 119. Aubin AM, Lombard-Vadnais F, Collin R, Aliesky HA, McLachlan SM, Lesage S.**
The NOD Mouse Beyond Autoimmune Diabetes. *Front Immunol*. 2022 Apr 29;13:874769. doi: 10.3389/fimmu.2022.874769. PMID: 35572553; PMCID: PMC9102607.
- 120. Humbel RL, Gilson G.**
Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 159–165.
- 121. J. M. Wenzlau et al.**
The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, n° 43, p. 17040-17045, oct. 2007, doi: 10.1073/pnas.0705894104.

122. **Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, Psimaras D, Alentorn A.** Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020 May 24;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701. PMID: 32456344; PMCID: PMC7279468.
123. **Rhoi R, Lee S, Lee E, Kim H, Lee SG.** Method Performance Verification of Anti-GAD65 and Anti-Insulin antibody Assays. *Clin Lab.* 2022 Jul 1;68(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210923. PMID: 35975536.
124. **Kolb H, Burkart V.** Chaperones may cause the focus of diabetes autoimmunity on distinct (pro)insulin peptides. *J Autoimmun.* 2019 Dec;105:102304. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102304. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31327552.
125. **Boitard C, Bach JF.** Anticorps anti-insuline et anti-récepteur de l'insuline; réseau idiotype-anti-idiotype et régulation du système immunitaire [Anti-insulin and anti-insulin receptor antibodies: idiotypic-anti-idiotypic network and regulation of the immune system]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu.* 1986:121-33. French. PMID: 3302468.
126. **E C NDJITTOYAP NDAM, E MOUKOURI NYOLO T A**
Etude du diabète sucré en milieu urbain et rural au Cameroun *Afr. Mé d* 1990 ; 29(289) : 483-487.
127. **Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin D, Wolfsdorf J.** Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *Journal Pediatrics.* 2006, Vol. 148, pp. 36671.
128. **Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip**
Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *The Childhood Diabetes In Finland Study Group, J. Clin. Endocrinol. Metab.,* vol. 84, n° 5, p. 1534-1539, mai 1999, doi: 10.1210/jcem.84.5.5669.
129. **A. Gerard-Gonzalez et al.**
Comparison of autoantibody-positive and autoantibody-negative pediatric participants enrolled in the T1D Exchange clinic registry, *J. Diabetes,* vol. 5, n° 2, p. 216-223, juin 2013, doi: 10.1111/1753-0407.12031.

130. **Mr. MOUNIR BELKRACHNI**
Etude du profil en auto-anticorps au cours du diabète de type 1: Expérience du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech THE SE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/10/2020
131. **Elisabetta Caselli, Maria Chiara Zatelli, Roberta Rizzo, Sabrina Benedetti, Debora Martorelli, Giorgio Trasforini, Enzo Cassai, Ettore C. Degli Uberti et Dario Di Luca,**
Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis, *PLoS Pathogens*, vol. 8, n° 10, octobre 2012, e1002951 (PMID 23055929, PMCID 3464215, DOI 10.1371/journal.ppat.1002951)
132. **F. K. Kavvoura, T. Akamizu, T. Awata, Y. Ban, D. A. Chistiakov, I. Frydecka, A. Ghaderi, S. C. Gough et Y. Hiromatsu,**
Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 92, n° 8, 2007, p. 3162-70 (PMID 17504905, DOI 10.1210/jc.2007-0147)
133. **T. Akamizu et N. Amino, « Hashimoto's Thyroiditis », in Endotext, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, et D. P. Wilson, Éd., South Dartmouth (MA):**
MDText.com, Inc., 2000. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
134. **Orgiazzi J.**
Auto-immunité thyroïdienne et auto-immunité générale [Thyroid autoimmunity and general autoimmunity]. *Rev Med Interne*. 1999;20 Suppl 1:12S-13S. French. doi: 10.1016/s0248-8663(99)80125-8. PMID: 10436906.
135. **Fulla Y et al.**
Autoanticorps des maladies auto-immunes de la thyroïde (anti-Tg, anti-TPO, anti-microsome, antirécepteur de la TSH), *Encycl Med Biol*, Elsevier, Paris 2003.
136. **Izembart M.**
Les anticorps. In: Bounaud M.P., Duron F., Ingrand J., Izembart M., Piketty M.L., Talbot J.N., L'exploration de la thyroïde, Bioforma Ed, Paris 1999 :95- 101. -

- 137. Izembart M.**
Thyroglobuline. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.p :301
- 138. Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izoré T, Renko M, Berger I, Rappsilber J, Turk D, Löwe J.**
The structure of human thyroglobulin. Nature. 2020 Feb;578(7796):627-630. doi: 10.1038/s41586-020-1995-4. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32025030; PMCID: PMC7170718.
- 139. Bounaud MP, Duron F, Ingrand J, Izembart M, Piketty ML, Talbot JN.**
L'exploration de la thyroïde. Bioforma Ed, Paris 1999 :101-103.
- 140. Z. Baloch .**
Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc., vol. 13, n° 1, p. 3-126, janv. 2003, doi: 10.1089/105072503321086962.
- 141. D.Herbomez M.**
Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne, Biotribune mars 2004 n° 9: 3941.
- 142. G. Chabchoub, M. Mnif, A. Maalej, N. Charfi, H. Ayadi, et M. Abid.**
Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien, Ann. Endocrinol., vol. 67, n° 6, p. 591-595, déc. 2006, doi: 10.1016/S0003-4266(06)73012-8.
- 143. E. Proust-Lemoine,**
Auto-immunité thyroïdienne et polyendocrinopathies : intérêt des auto-anticorps antithyroïdiens, Médecine Nucl., vol. 40, n° 6, p. 399-403, nov. 2016, doi: 10.1016/j.mednuc.2016.08.002.
- 144. Mlle. Maryem LABRASSI**
La pré valence des anticorps anti thyroïdiens chez les patients ayant une maladie auto immune THE SE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2015
- 145. L. Groza,**
Urticaire et auto-immunité thyroïdienne-à propos d'une série nancéienne de 109 cas. Intérêt du traitement par lévothyroxine dans l'urticaire chronique avec anticorps antithyroïdiens positifs-à propos de 13 cas, other, UHP - Université Henri Poincaré, 2011.

- 146. Grange L, Alliot-Launois F.**
Une polyarthrite rhumatoïde [Rheumatoid arthritis]. Rev Prat. 2022 Jan;72(1):68–70. French. PMID: 35258259.
- 147. Gabay C, Hügler T.**
Polyarthrite rhumatoïde : ce qui a changé et ce qu'il reste encore à faire. Rev Med Suisse. 2019 Mar 6;15(641):519–520. French. PMID: 30860320.
- 148. Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, Adami G, Caimmi C, Fassio A, Gatti D.**
Anti-CCP antibodies and bone. Arthritis Res Ther. 2018 Apr 10;20(1):63. doi: 10.1186/s13075-018-1566-3. PMID: 29636111; PMCID: PMC5894147.
- 149. J.-J. Perrier**
Le dosage des anticorps anti- protéines citrullinées : intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, 2006.
- 150. V. Bizzaro, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, Leu Agelii M, Gjerdtsson I.**
Age and sex influence on the presence of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis, Arthritis Research & Therapy, 2008.
- 151. S. M. Malmström, Mélissa Noack .**
L'expression de cytokines spécifiques et de facteurs de transcription en relation avec l'âge et le sexe chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, Clinical and Experimental Immunology, 2012.
- 152. S. Reckner-Olsson .**
The Influence of Age and Gender on Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Rheumatoid Arthritis, Rheumatology International, 2015.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
قِسْمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهُ فِي مِغْفَتِي
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَحْوَارِهَا؛ فِي
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِخْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَاطِهَا
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ وَأَكْتُمَ

سِرَّهُمْ
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِخْلَافٍ
رِعَايَتِي الصَّيِّئَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى صَلْبِ الْعِلْمِ أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا
لِأَعْمَالِهِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمُهَنَةِ الصَّيِّئَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ
وَالتَّقْوَى

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،
نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا الْجَاهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم : 230

سنة 2023

**مضادات الأجسام الذاتية :
العوامل الديموغرافية المحتمل تأثيرها (السن والجنس)**

لأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 13 / 07 / 2023
من طرف

السيد أمين خريبي

المزداد في 28 أكتوبر 1997 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات الاجسام الذاتية – أمراض المناعة الذاتية – أمراض الجهاز المناعي – أمراض خاصة
بالأعضاء – عوامل ديموغرافية – السن – الجنس

اللجنة

الرئيسة

المشرف

الحكام

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

ب. ادمو

أستاذ في علم المناعة

أ. بلخو

أستاذة في طب المفاصل

ح. قاصف

أستاذ في الطب الباطني

السيدة

السيد

السيدة

السيد