

Année 2025

Thèse N° 203

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

### THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2025

PAR

**Mr.FADLAOUI Mohamed**

Né le 04 octobre 1997 à Boujdour

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

### MOTS-CLÉS

auto-anticorps-épidémiologie- sexe-l' âge -maladies de système- titres-  
auto-immunité- médecine interne

### JURY

Mme. **L.ESSAADOUNI**

PRÉSIDENT

Professeur en Médecine interne

Mr. **B. ADMOU**

RAPPORTEUR

Professeur d'immunologie

Mme. **M. SEBBANI**

Professeur en Médecine Communautaire

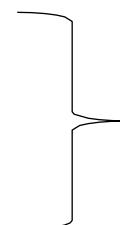
Mr. **R. EL-QADIRY**

JUGES

Professeur en pédiatrie

Mme. **R. HAZIME**

Professeur d'immunologie



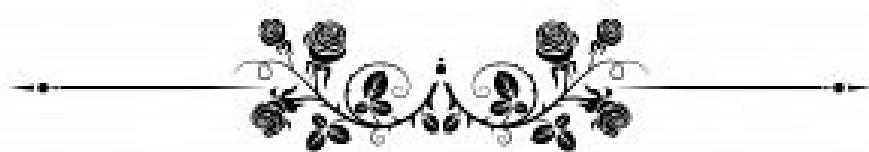
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٢٢

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ

سورة البقرة ٢:٣٢



# 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 Honoriaires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS  
PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
1	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
2	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
3	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
4	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
5	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
6	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
7	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
8	SOUIMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
9	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
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	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
36	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
40	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
49	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
58	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
59	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
60	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
61	QAMOUSH Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
62	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
63	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
64	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
68	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
69	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
70	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
71	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
73	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
74	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
75	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
76	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
77	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
78	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
79	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
80	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
81	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
82	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
83	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
84	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
85	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
86	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
87	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
88	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
89	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie

90	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
91	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
92	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
93	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
94	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
95	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
96	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
97	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
98	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
99	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale

125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
145	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
146	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiene)
153	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
154	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
155	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
156	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

157	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
158	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
159	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
160	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
161	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
162	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOUUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
174	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
175	EL-AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
176	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
177	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
178	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
179	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
180	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
181	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
182	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
183	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
184	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
185	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
188	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
189	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
190	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
191	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie

192	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
193	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
194	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
195	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
196	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
197	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
198	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
199	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
200	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
201	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
202	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
203	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
204	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
205	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
206	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
207	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
209	AABBASSI Bouchra	MC	Pédopsychiatrie
210	DOUIREK Fouzia	MC	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	MC	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	MC	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	MC	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	MC	Rhumatologie
215	ZOUTITA Btissam	MC	Radiologie
216	HAZIME Raja	MC	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	MC	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	MC	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
221	FASSI FIHRI Mohamed jawad	MC	Chirurgie générale
222	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
223	AMINE Abdellah	MC	Cardiologie
224	CHETOUI Abdelkhalek	MC	Cardiologie
225	WARDA Karima	MC	Microbiologie
226	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique

227	ROUKHSI Redouane	MC	Radiologie
228	ARROB Adil	MC	Chirurgie réparatrice et plastique
229	SBAAI Mohammed	MC	Parasitologie-mycologie
230	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
231	SBAI Asma	MC	Informatique
232	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
233	MOULINE Souhail	MC	Microbiologie-virologie
234	AZIZI Mounia	MC	Néphrologie
235	BOUHAMIDI Ahmed	MC	Dermatologie
236	YANISSE Siham	MC	Pharmacie galénique
237	DOULHOUSNE Hassan	MC	Radiologie
238	KHALLIKANE Said	MC	Anesthésie-réanimation
239	BENAMEUR Yassir	MC	Médecine nucléaire
240	ZIRAOUI Oualid	MC	Chimie thérapeutique
241	IDALENE Malika	MC	Maladies infectieuses
242	LACHHAB Zineb	MC	Pharmacognosie
243	ABOUDOURIB Maryem	MC	Dermatologie
244	AHBALA Tariq	MC	Chirurgie générale
245	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
246	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
247	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
248	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
249	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
250	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
251	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
252	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
253	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
254	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
255	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
256	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
257	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
258	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
259	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
260	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
261	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie

262	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
263	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
264	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
265	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
266	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
267	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
268	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
269	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
270	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
271	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
272	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
273	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
274	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
275	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
276	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
277	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
278	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
279	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
280	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
281	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
282	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
283	CHATAR Achraf	MC	Urologie
284	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
285	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
286	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
287	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
288	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
289	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
290	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
291	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
292	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
293	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
294	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
295	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
296	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale

297	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
298	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
299	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
300	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
301	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
302	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
303	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
304	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
305	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
306	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
307	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
308	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
309	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
310	DAFIR Kenza	MC	Génétique
311	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
312	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
313	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
314	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
315	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
316	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
317	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
318	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
319	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
320	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
321	JENDOUZI Omar	MC	Urologie
322	MANSOURI Maria	MC	Génétique
323	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
325	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
326	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
327	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
328	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
329	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
330	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
331	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie

332	IJDAA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
333	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
334	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
335	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
338	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
339	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
340	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
341	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
342	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
343	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
344	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
345	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
346	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
347	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
348	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
349	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
350	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
351	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
352	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
353	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
354	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
355	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
356	ZOUTEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
358	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
359	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
360	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
361	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
362	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
363	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
364	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
365	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
366	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
367	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
368	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique

369	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
370	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
371	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
372	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRETEE LE 03/02/2025



## DÉDICACES



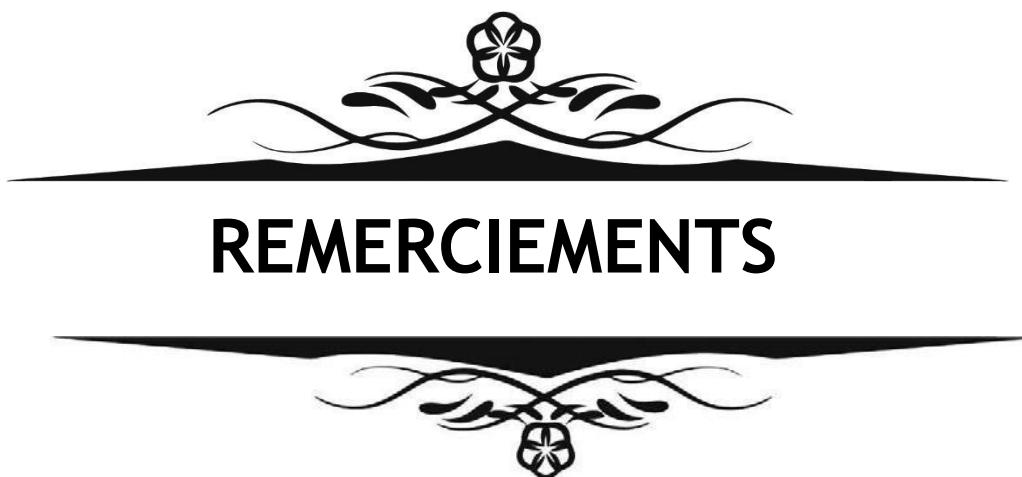
*Tout d'abord à Allah*

اللَّهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ حَمْدًا كَثِيرًا طَيْبًا مِبَارَكًا فِيهِ، كَمَا يَنْبَغِي لِجَلَالِ وِجْهِكَ وَعَظَيْمِ سُلْطَانِكَ لَكَ الْحَمْدُ عَلَى مَا  
أَنْعَمْتَ، وَهَدَيْتَ، وَأَعْنَتَ، وَسَرَّتَ، وَلَكَ الشُّكْرُ دَائِمًا وَأَبَدًا  
اللَّهُمَّ اجْعِلْ هَذَا الْعَمَلَ خَالِصًا لِوِجْهِكَ، وَتَقْبِلْهُ بِقُبُولِ حَسْنٍ، وَبَارِكْ لِي فِيهِ

*À Dieu, le Tout-Puissant, source infinie de lumière, de force et de miséricorde, c'est à Vous que je dois chaque souffle de courage, chaque pas sur le chemin de la vérité. Dans les moments d'égarement, Vous avez été ma boussole ; dans les nuits de doute, ma lumière ; dans la solitude, ma présence. Vous m'avez inspiré, soutenu, relevé, et c'est par Votre grâce que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui. Recevez ma gratitude profonde, mes louanges sincères, et qu'en toute humilité je me place sous Votre regard bienveillant. Qu'Il continue de nous couvrir de Sa bénédiction.*  
*Amen.*

**Pour mon père décédé, ma mère Jamila El Hadek, mes frères Miloud, Soufiane, Sanaa, ma tante Rkia El Hadek, mes oncles Miloud et Abderrahmane El Hadek, ma cousine Bahia El Hadek et ma collègue Dr. Sak Hasna :**

*À chacun de vous, je dédie ces mots empreints d'amour et de gratitude. Mon père, ton absence me rappelle chaque jour la force de ton héritage. Maman, tu es l'âme qui nous unit, inébranlable et tendre. Mes frères et sœur, vous êtes mes racines et mes ailes. Ma tante et mes oncles, votre bienveillance est notre rempart. Ma chère Bahia, ta joie est un rayon de soleil. Et toi, Dr. Hasna, ton professionnalisme m'inspire. Que ces mots portent l'immensité de ce que vous représentez pour moi.*



## 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.*

*Veuillez 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 R. EL-QADIRY**

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

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR  
M.SEBBANI**

*Un merci particulier pour votre bienveillance, votre rigueur et le temps que vous avez consacré à l'examen de mon dossier. Cette rencontre restera pour moi un moment marquant, tant sur le plan professionnel qu'humain.*



## LISTE DES FIGURES

- Figure-1 : Répartition des services demandeurs des bilans immunologiques.
- Figure-2 : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure-3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Figure-4 : Répartition des AAN selon le sexe.
- Figure-5 : Répartition des AAN selon les tranches d'âge.
- Figure-6 : Répartition des spécificités des AAN selon le sexe.
- Figure-7 : Répartition des AAN chez les deux sexes selon les tranches d'âge.
- Figure-8 : les titres des AAN selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure-9 : Représentation du taux de positivité des anticorps anti-DNA natif selon le sexe.
- Figure-10 : Répartition des anticorps anti-DNA selon les tranches d'âge.
- Figure-11 : Concentration moyenne des anticorps anti-DNA selon le sexe.
- Figure-12 : Concentration moyenne des anticorps anti-DNA selon les tranches d'âge et le sexe.
- Figure-13 : Répartition des ANCA selon l'aspect en IF et la cible antigénique.
- Figure-14 : Répartition des ANCA selon le sexe.
- Figure-15 : Répartition des ANCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-16 : Répartition des APL selon le sexe.
- Figure-17 : Répartition des APL selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-18 : Répartition des ASCA selon le sexe.
- Figure-19 : Répartition des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-20 : Concentration moyenne des ASCA selon le sexe.
- Figure-21 : Concentration moyenne des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-22 : Répartition des anticorps anti-tTGA selon le sexe.
- Figure-23 : Répartition des anticorps anti-tTGA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-24 : Concentration moyenne des anticorps anti-tTGA selon le sexe.
- Figure-25 : Concentration moyenne des anticorps anti-tTGA selon les tranches d'âge et le sexe.
- Figure-26 : Répartition des différents types d'autoanticorps spécifique du foie selon le sexe.
- Figure-27 : Répartition des différents types d'autoanticorps spécifique du foie selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-28 : Répartition des anti-GAD selon le sexe.

- Figure-29 : Répartition des anti-GAD selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure-30 : Répartition des anticorps anti-TPO selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-31 : Répartition des anticorps anti-TG selon les tranches d'âge et le sexe.
- Figure-32 : Répartition des anticorps anti r-TSH selon les tranches d'âge et le sexe.
- Figure-33 : Concentration moyenne des anticorps anti-TPO selon le sexe.
- Figure-34 : Concentration moyenne des anti-TPO selon les tranches d'âge et le sexe.
- Figure-35 : Concentration moyenne des anti-TG selon le sexe.
- Figure-36 : Concentration moyenne des anti-TG selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure-37 : Concentration moyenne des anti r-TSH selon le sexe.
- Figure-38 : Concentration moyenne des anti r-TSH selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-39 : Répartition des anti-CCP selon le sexe.
- Figure-40 : Répartition des anti-CCP selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure-41 : Concentration moyenne des anti-CCP selon le sexe.
- Figure-42 : Concentration moyenne des anti-CCP selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-43 : Répartition du facteur rhumatoïde selon le sexe.
- Figure-44 : Répartition du facteur rhumatoïde selon le sexe et les tranches d'âge.
- Figure-45 : Concentration moyenne du facteur rhumatoïde selon le sexe.
- Figure-46 : Concentration moyenne du facteur rhumatoïde selon les tranches d'âge chez les deux sexes.
- Figure-47 : Principales spécificités et leurs association clinique au cours des maladies de système.
- Figure-48 : Principaux autoanticorps associés aux maladies auto-immunes spécifique d'organe.
- Figure-49 : Anticorps anti-nucléaires, aspects de la fluorescence.
- Figure-50 : Différents types d'histones en immuno-enzymatiques de type ELISA



## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Répartition des autoanticorps antithyroïdiens selon le sexe.
- Tableau II : Fréquence des AAN dans les différentes maladies.
- Tableau III : Valeur diagnostique des anticorps anti-DNA natifs dans le LES.
- Tableau IV : Fréquence des différents auto-AC dans les différentes connectivites.
- Tableau V : Les principaux anticorps anti-nucléaires, leurs cibles antigéniques et leurs fréquences lors les différentes affections systémiques.
- Tableau VI : Le sex-ratio (F/H) des AAN selon les différentes études.
- Tableau VII : L'influence du sexe et l'âge sur la positivité des autres spécificités des AAN selon différentes études.
- Tableau VIII : Les titres des AAN dans différentes études.
- Tableau IX : L'influence du sexe et l'âge sur la positivité des autres spécificités des AAN selon des différentes étude.
- Tableau X : Positivité des anti-DNA natifs selon le sexe et l'âge dans la littérature.
- Tableau XI : Le sex-ratio (F/H) des ANCA dans la littérature.
- Tableau XII : ANCA et les tranches d'âge prédominantes selon différentes études.
- Tableau XIII : La tranche d'âge prédominante des ANCA selon différentes études.
- Tableau XIV : Le sex-ratio (F/H) des tTGA selon différentes études.
- Tableau XV : les tranches d'âge prédominantes des tTGA selon différentes études.
- Tableau XVI : Les différents types d'anticorps anti mitochondriaux et les pathologies associées.
- Tableau XVII : le sex-ratio (F/H) des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes d'après diverses études.
- Tableau XVIII : Les tranches d'âge prédominantes des autoanticorps associés aux hépatopathies auto-immunes selon différentes séries.
- Tableau XIX : La positivité des anti-GAD65 en fonction du sexe et l'âge dans la littérature.
- Tableau XX : Le sex-ratio (F/H) des anticorps anti-TPO et anti-TG selon différentes séries.
- Tableau XXI : Les tranches d'âge prédominantes des anti-TPO et anti-TG selon différentes séries.
- Tableau XXII : La positivité des R-TSH en fonction du sexe et l'âge dans la littérature
- Tableau XXIII : Comparaison des données démographiques des différentes séries d'anticorps anti-CCP.
- Tableau XXIV : La positivité du facteur rhumatoïde en fonction du sexe et l'âge dans la littérature.
- Tableau XXV : Comparaison entre les sex-ratios des différents auto-anticorps.
- Tableau XXVI : comparaison entre les tranches d'âge prédominantes pour les différents auto-anticorps.



**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN	: Anticorps antinucléaire
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AKA	: Antikératine
AMA	: Autoanticorps anti-mitochondries
AMPc	: Adénosine cyclique monophosphate
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
DID	: Diabète insulinodépendant
DNA	: Acide désoxyribonucléique
EBV	: Epstein Bar virus
EIA	: Technique immunoenzymatique
ELISA	: Enzyme-linké ImmunosorbentAssay
EMA	: Anti endomysium
Fab	: Fragment antigen binding
Fc	: Fragment cristallisable
FITC	: Isothiocyanate de fluorescéine
GAD	: Glutamate acid 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 autoimmune
TG	: Thyroglobuline
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Tyroïde stimulating hormone
tTG	: Anti-transglutaminase
ZNT8	: Anticorps anti transporteur de zinc



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Lieu de l'étude	5
III. Durée de l'étude	6
IV. Population cible :	6
1. Critères d'inclusion :	6
2. Critères de non inclusion :	6
METHODOLOGIE	7
I. Paramètres étudiés :	7
1. Paramètres cliniques :	7
2. Paramètres immunologiques :	8
II. Saisie et analyse des données :	8
III. Considérations éthiques :	8
RESULTATS	9
I. Données démographiques :	10
1. Réparation selon le sexe :	10
2. Répartition selon l'âge :	10
3. Répartition de l'échantillon selon les tranches	10
II. Résultats immunologiques :	11
1. Prévalence des auto-AC associés à des maladies non spécifiques d'organes et leurs titres :	11
2. Autres spécificités d'auto-anticorps	20
3. Prévalence des auto-AC associés à des maladies spécifiques d'organes :	26
DISCUSSION	46
I. Les auto-anticorps :	47
1. Anticorps antinucléaires et anti-cytoplasme dans les principales maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	48
2. Principaux autoanticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes	49
II. Intérêt clinique de la recherche des autoanticorps :	50
III. Les autoanticorps associés à des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes et leurs titres selon le sexe et l'âge	50
1. Les auto-anticorps antinucléaires et leurs spécificités autoanticorp	50
2. Autres spécificités	74
IV. Principaux autoanticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et leurs titres selon l'âge et le sexe :	84
1. Maladie cœliaque :	84
2. Hépatites auto-immunes :	87
3. Diabète insulinodépendant DT1 :	97
4. Polyarthrite Rhumatoïde :	110
V. Approche Hormonale de la Prévalence des Auto-Anticorps selon le Sexe	116

1. Influence de la Grossesse	117
2. Rôle des Œstrogènes	117
3. Effets de la Progestérone	117
4. Impact des Androgènes	117
5. Prolactine	117
6. Facteurs Environnementaux	118
7. Facteurs Génétiques et Chromosomiques	118
8. Épigénétique et Auto-Immunité	119
VI. La relation entre l'auto-immunité et l'âge :	119
RECOMMANDATIONS ET SYNTHESE	120
CONCLUSION	125
RESUMES	127
BIBLIOGRAPHIE	133



## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

Les phénomènes d'auto-immunité sont liés à la production d'auto-anticorps (auto-Ac) et/ou de lymphocytes T auto-réactifs ciblant les composants de l'organisme lui-même. Contrairement aux anticorps classiques, qui protègent contre des agents pathogènes comme les bactéries et les virus, les auto-anticorps et cellules T auto-réactifs attaquent les cellules et tissus sains, provoquant des maladies auto-immunes caractérisées par une inflammation et des dommages tissulaires. Les auto-anticorps sont principalement des immunoglobulines de type IgG, mais peuvent aussi inclure des IgM ou des IgA. Ils reconnaissent et se lient aux antigènes du soi, tels que les protéines, les lipides, les glucides ou même l'ADN [1].

La découverte des auto-anticorps a transformé notre compréhension des maladies auto-immunes, permettant des diagnostics plus précis et des traitements ciblés. Leur présence dans le sang est un marqueur essentiel pour diagnostiquer des affections telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérodermie, le diabète de type 1, ou encore la myasthénie grave. Ces maladies se caractérisent par une réponse immunitaire anormale, où le système immunitaire perd sa capacité à distinguer le soi du non-soi, ce qui conduit à une attaque contre les propres cellules de l'organisme. [2].

Les mécanismes de production des auto-anticorps sont complexes et influencés par plusieurs facteurs :

- ❖ Facteurs Génétiques : Certaines prédispositions génétiques peuvent augmenter la susceptibilité à développer des auto-anticorps. Par exemple, des variations dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) peuvent jouer un rôle crucial.
- ❖ Facteurs Environnementaux : L'exposition à des substances chimiques, des infections virales ou bactériennes, et même le stress peuvent déclencher ou exacerber la production d'auto-anticorps. Des exemples incluent l'exposition au mercure, aux pesticides, ou à certains médicaments.
- ❖ Infection : Certaines infections peuvent induire une réponse immunitaire croisée où le système immunitaire confond des antigènes pathogènes avec des auto-antigènes, un phénomène appelé mimétisme moléculaire. Par exemple, une infection par le virus

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

d'Epstein-Barr a été associée à un

- ❖ Risque accru de développer le lupus.
- ❖ Dysrégulation Immunitaire : Des anomalies dans la régulation du système immunitaire, comme des défauts dans la tolérance immunitaire ou une activation excessive des lymphocytes B, peuvent conduire à la production d'auto-anticorps.

L'âge et le sexe constituent des déterminants majeurs dans le développement des réponses auto-immunes et la génération d'auto-anticorps. Concernant l'âge, les données épidémiologiques révèlent une corrélation nette entre l'avancée en âge et la fréquence des pathologies auto-immunes.

Quant au sexe, Les femmes sont plus touchées que les hommes par les maladies auto-immunes, particulièrement lors des périodes de changements hormonaux (grossesse, ménopause).

Notre étude avait pour objectif principal de déterminer la fréquence et la concentration des auto-AC selon l'âge et le sexe. Nous cherchons à comprendre comment ces facteurs influencent la présence et la concentration des auto-anticorps, contribuant ainsi à une meilleure connaissance de la distribution des maladies auto-immunes en fonction des données démographiques de la population étudiée. Ces données épidémiologiques pourraient aider à améliorer également les conditions diagnostiques, et de prise en charge des maladies auto-immunes.



## **Patients et Méthodes**

---

## PATIENTS ET METHODES

### I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive portant sur 3451 cas, sélectionnés à partir des demandes de recherche d'auto-anticorps émanant des différentes cliniques et pour lesquelles la recherche a été positive.

### II. Lieu de l'étude

L'étude a été menée au laboratoire d'immunologie du CHU Mohammed VI, en se basant sur des cas collectés auprès de différents services cliniques du CHU Mohammed VI de Marrakech (Figure-3) :

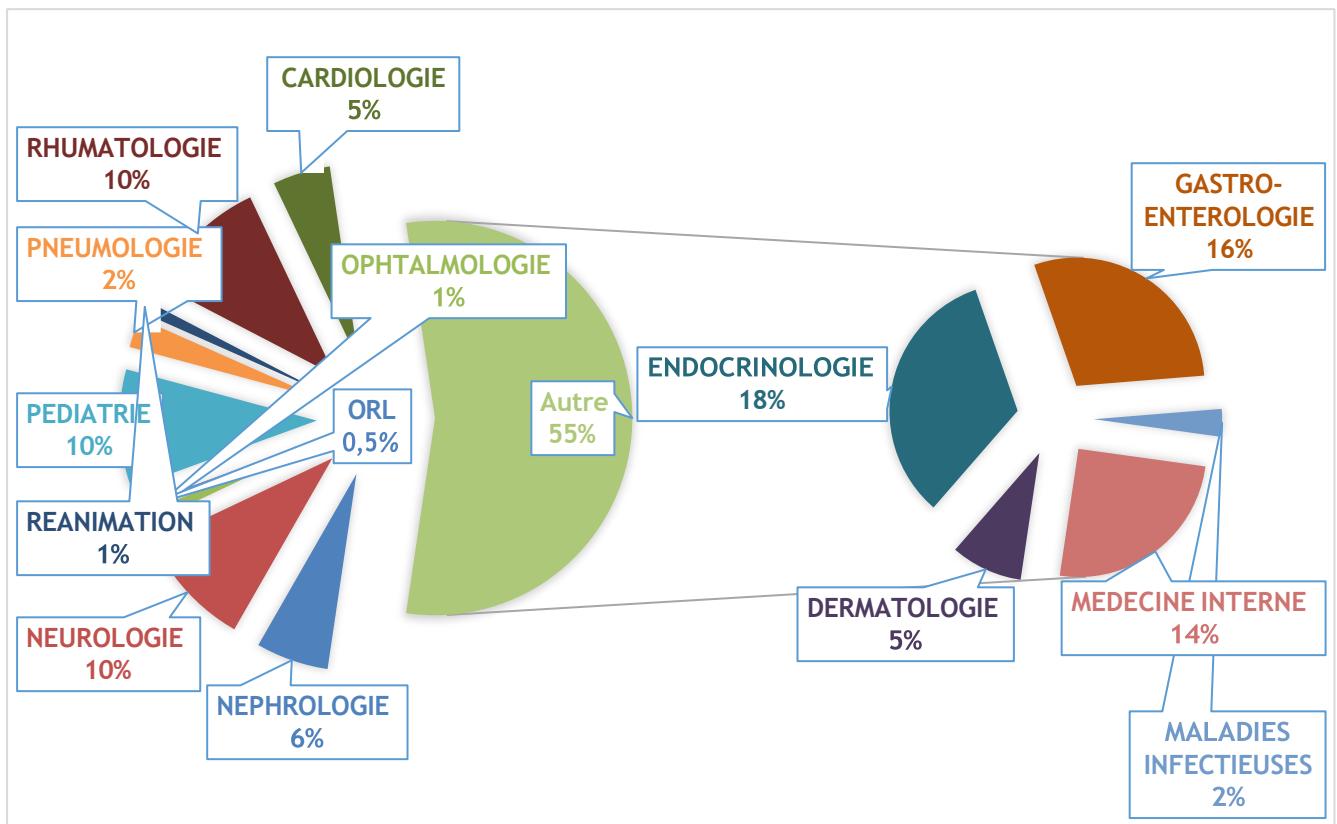


Figure-1 : Répartition des services demandeurs des bilans immunologiques.

### **III. Durée de l'étude**

L'étude a porté sur population colligée durant une période de 5 ans : du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2018.

### **IV. Population cible**

L'étude a concerné une population adulte et pédiatrique, hospitalisée ou suivie en consultation au niveau des différents services cliniques du CHU Mohammed VI suscités, dont la recherche de différents auto-AC a été positive, dans le cadre de l'exploration de maladies auto-immunes.

#### **1. Critères d'inclusion**

Patients présentant des résultats positifs pour la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) et/ou d'autres spécificités d'auto-anticorps en rapport avec des maladies spécifiques ou non spécifiques d'organes

#### **2. Critères de non-inclusion**

- Patients avec des résultats douteux.
- Patients dont les données démographiques (âge, sexe) étaient indisponibles.

## METHODES

### I. Paramètres étudiés

#### 1. Paramètres cliniques :

Les données cliniques ont été recueillies à partir des bilans immunologiques et de la base de données du laboratoire d'immunologie, incluant :

- ❖ L'âge des patients.
- ❖ Le sexe des patients.
- ❖ Les renseignements cliniques quand fournies.

#### 2. Paramètres immunologiques

Les analyses immunologiques ont porté sur :

- ❖ Anticorps antinucléaires :

Détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lames Kallestad, Bio-Rad), avec un seuil de détection de 1/80. En cas de positivité, des tests complémentaires ont été réalisés pour les spécificités suivantes :

- Anticorps anti-DNA natifs (détecté par la méthode ELISA avec un seuil de 16 UI/ml ou par IFI sur Crithidia luciliae avec un seuil de 1/10).
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) : anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Jo1, dont l'identification a été faite en combinant une technique immunodot (D-Tek, AESKU) et ELISA (ENA profile, Biorad).
- ❖ Autres spécificités auto-anticorps :
  - Anticorps anti-phospholipides (APL) : détectés par ELISA. Avec un seuil IgG 23 de 23 GPL, et IgM de 11 MPL
  - Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : recherchés par IFI, complétée au besoin par techniques ELISA ou immunodot, avec un seuil de 1 :20.
  - ASCA : par technique immunodot (BlueDot ASCA IGG/IGA, Aesku, seuil = 10).

- ❖ Auto-anticorps associés à des maladies spécifiques d'organes :
  - Hépatopathies auto-immunes : anti-LKM1, anti-LC1, anti-F-actine, etc.., recherchés par technique immunodot (Aeskulisa D-Teck, Germany).
  - Diabète de type 1 : anti-GAD, anti-ICA, anti-IA2, détectés par des tests ELISA (Aeskulisa GmbH, Germany) avec différents seuils de détection (anti- GAD :30UI/ml, anti-ICA :30UI/ml, anti-IAA :18UI/ml).
  - Maladies thyroïdiennes : anti-TPO, anti-TG, anti-RTSH, analysés par des tests ELISA, avec des seuils de 35UI/ml, de 40UI/ml et de 1UI/ml respectivement.
  - Polyarthrite rhumatoïde : recherche des anticorps anti-CCP par ELISA (Aeskulisa, seuil : 12 UI/ml), et facteur rhumatoïde par néphélémétrie (seuil :12UI/ml).

## II. Saisie et analyse des données :

Les données démographiques et immunologiques ont été saisies dans un tableau Excel et logiciel SPSS, avec calcul des fréquences et des moyennes et P-value.

## III. Considérations éthiques :

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



## RESULTATS

## I. Données démographiques

Notre étude a inclus 3451 patients correspondant aux cas dont la recherche d'auto-anticorps a été positive, soit 7.7 % parmi l'ensemble des demandes colligées au niveau du laboratoire d'immunologie durant la période de l'étude.

Les caractéristiques démographiques des patients retenus ont été réparties comme suit :

### 1. Répartition selon le sexe

Sur les 3451 patients inclus dans l'étude :

- 69 % étaient des femmes (2372 cas).
- 31 % étaient des hommes (1079 cas).
- Le sex-ratio F/H était de 2,19 (Figure-2).

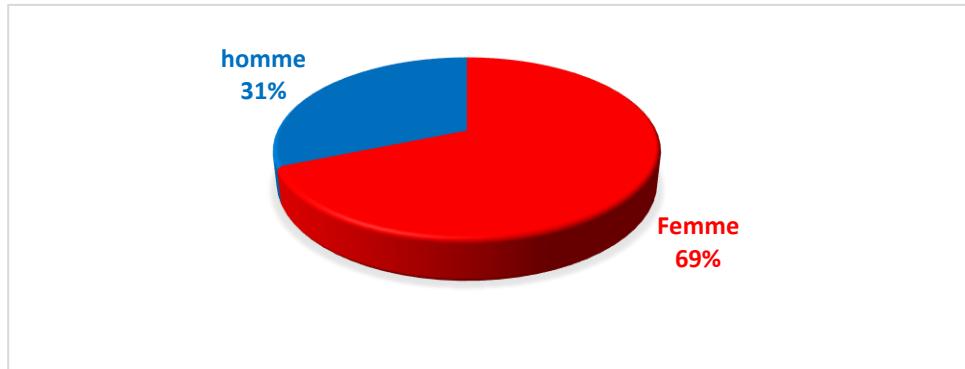


Figure-2 : Répartition des patients selon le sexe.

### 2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients était de  $38,19 \pm 19,17$  ans, avec des extrêmes allant de 1 mois à 93 ans.

### 3. Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âges :

La répartition des patients selon les différentes tranches d'âge rapportée dans la (Figure-3), montre une prédominance des cas parmi les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> décennie.

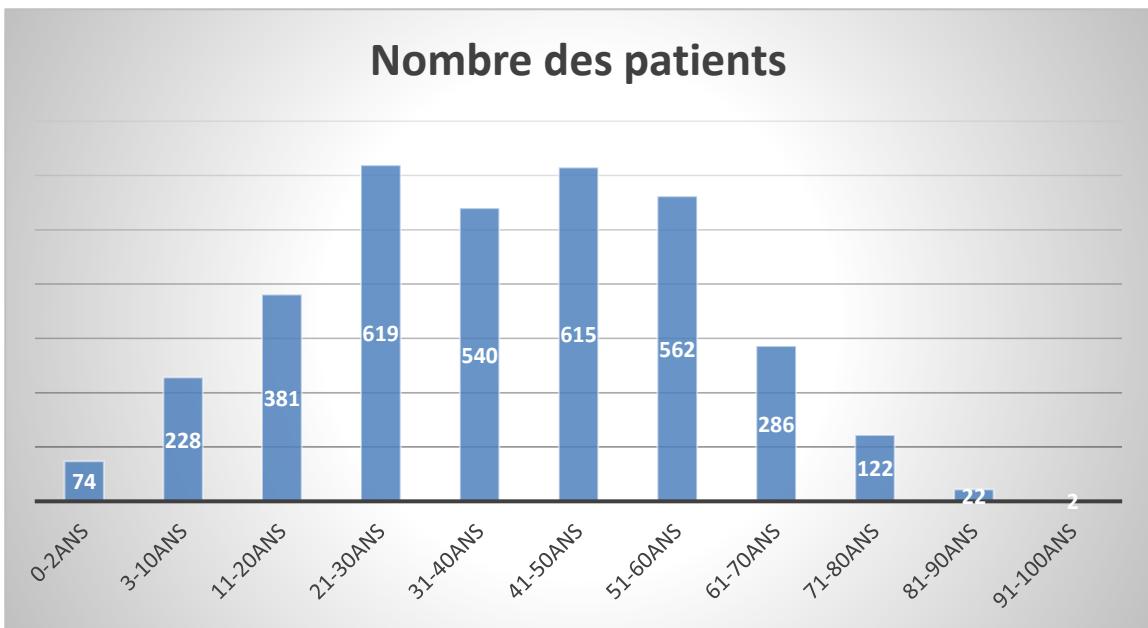


Figure-3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

## II. Résultats immunologiques :

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

#### 1.1. Les anticorps antinucléaires et leurs spécificités :

##### a. Répartition selon le sexe

Les AAN étaient positifs chez 511 patients, soit 14,81 % de l'échantillon.

Parmi eux, 74 % étaient des femmes (377 cas) (Figure-4).

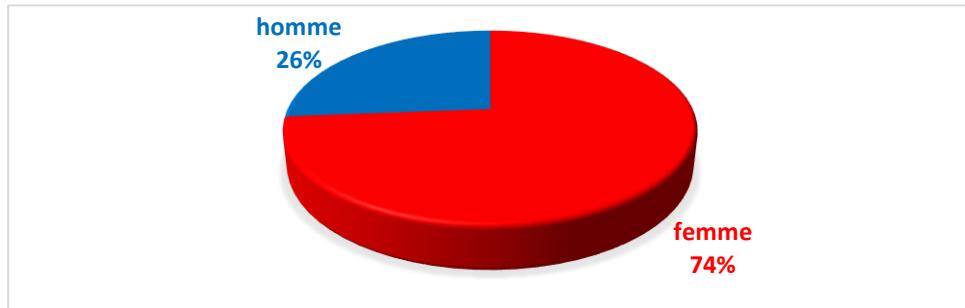


Figure-4 : Répartition des AAN selon le sexe.

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

La majorité des patients se situe dans les tranches d'âge situaients entre 31 et 60 ans, avec une prédominance marquée des cas de sexe féminin (94.2 %).

Nous avons noté un premier pic dans la tranche d'âge de 3 à 10 ans, suivi d'une tendance progressive à la hausse après l'âge de 10 ans, atteignant un deuxième pic dans la tranche d'âge de 71 à 80 ans (Figure-5).

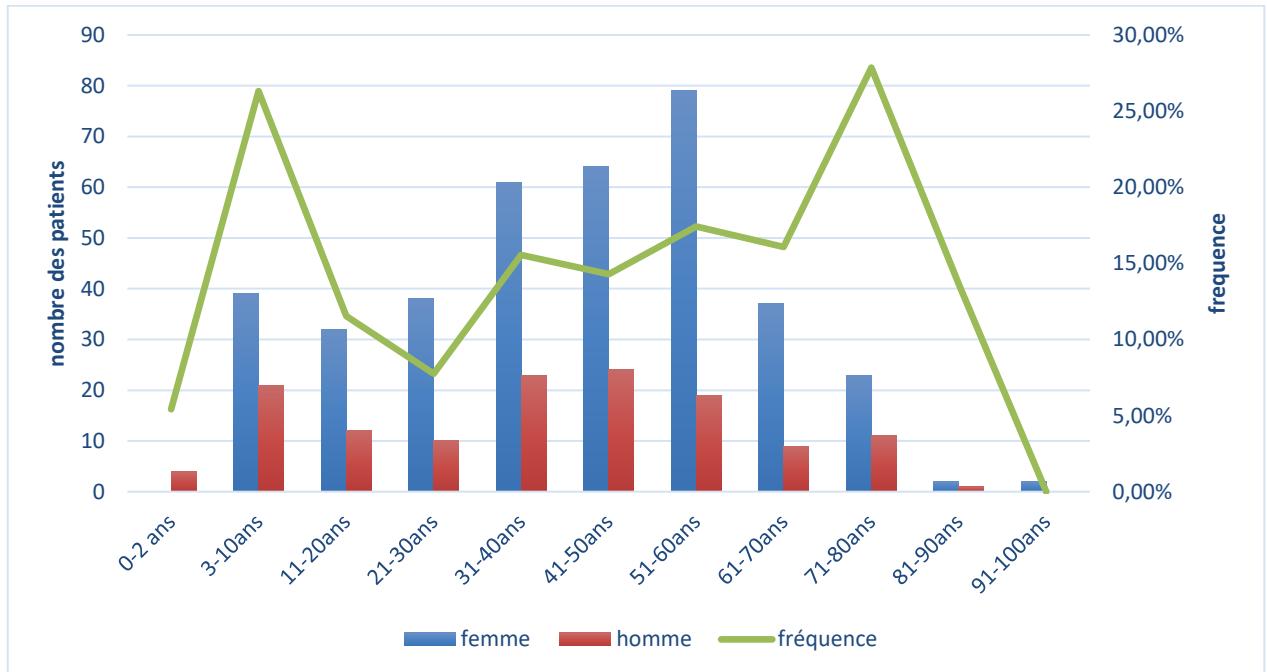


Figure-5 : Répartition des AAN selon les tranches d'âge.

**c. Répartition des spécificités des AAN selon le sexe**

Nous avons observé une fréquence plus élevée de toutes les spécificités d'AAN chez les femmes. Cette surreprésentation féminine était particulièrement marquée pour les anticorps anti-nucléosome, anti-SSA/RO52, anti-SSA/RO60, anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-SSB et anti-histone (Figure-6).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

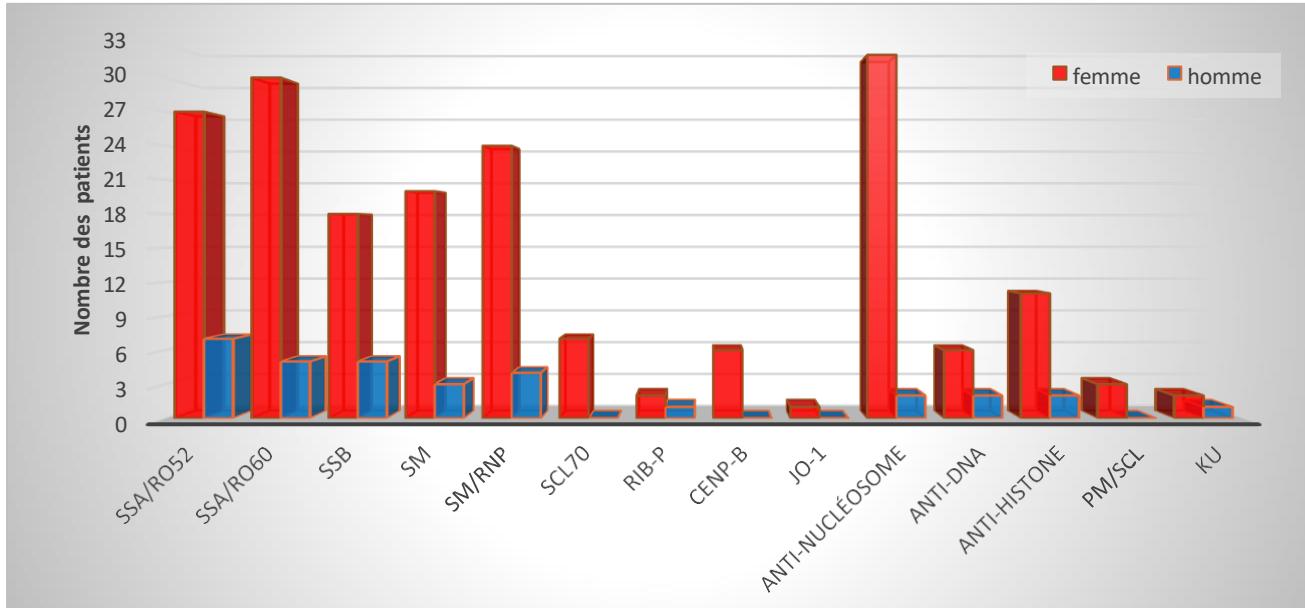


Figure-6 : Répartition des spécificités des AAN selon le sexe.

### d. Répartition des spécificités des AAN selon le sexe et les tranches d'âge :

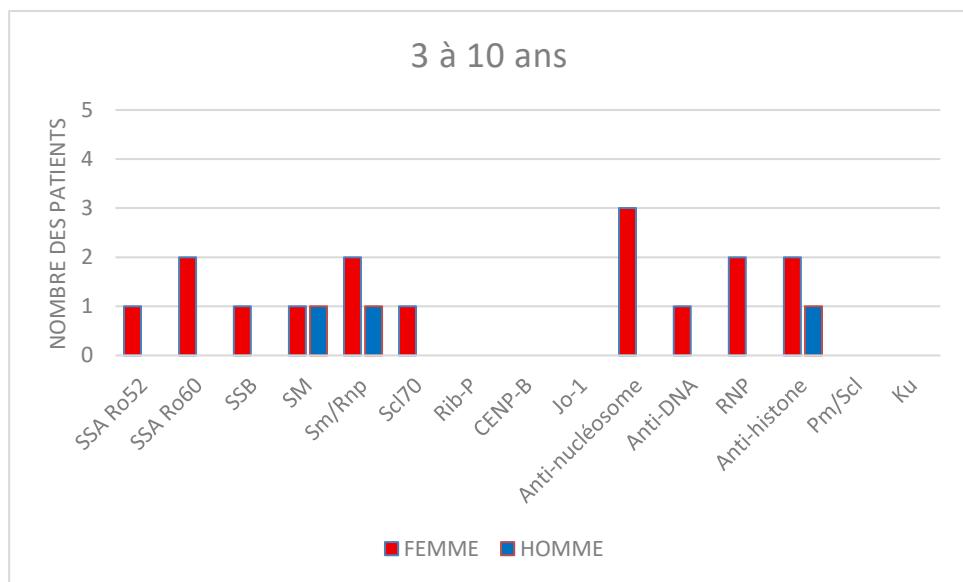
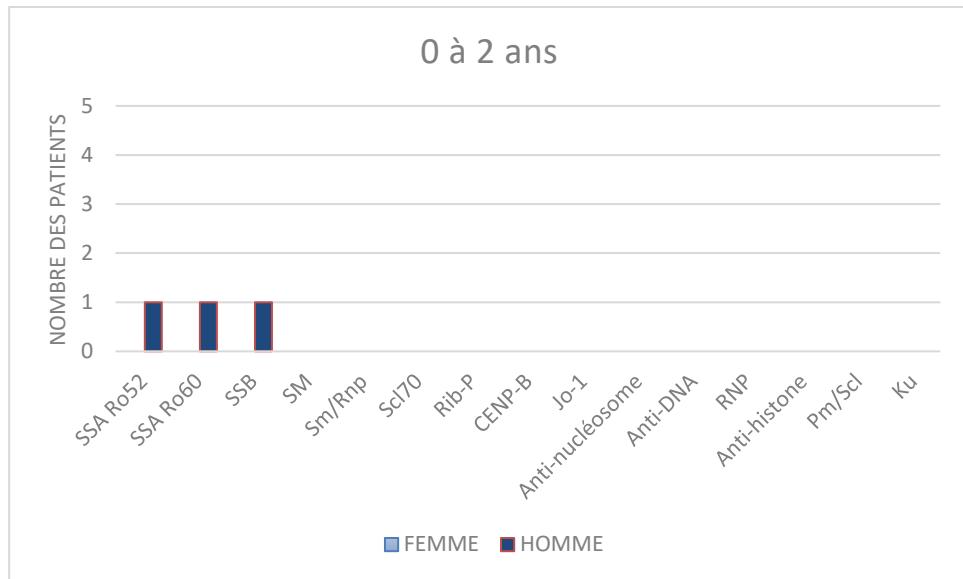
Nous avons noté une différence significative dans la fréquence de certains auto-anticorps au profit des patients de sexe féminin, notamment les anticorps anti-SSA Ro52, anti-Sm et anti-Scl-70.

En outre, la fréquence des anticorps anti-nucléosome et anti-Sm/RNP était plus marquée chez les tranches d'âge de 51–60 ans et de 21–30 ans respectivement (Figures-7).

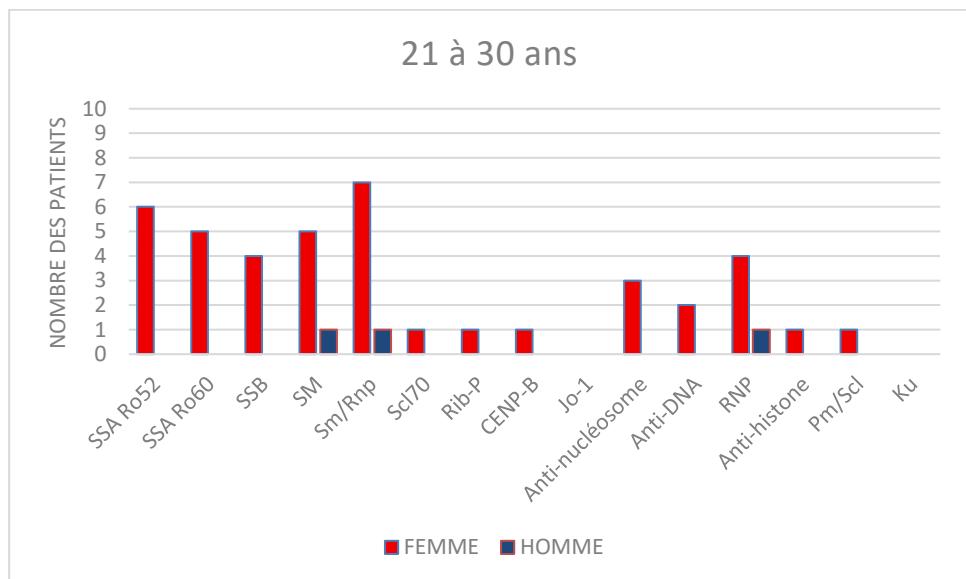
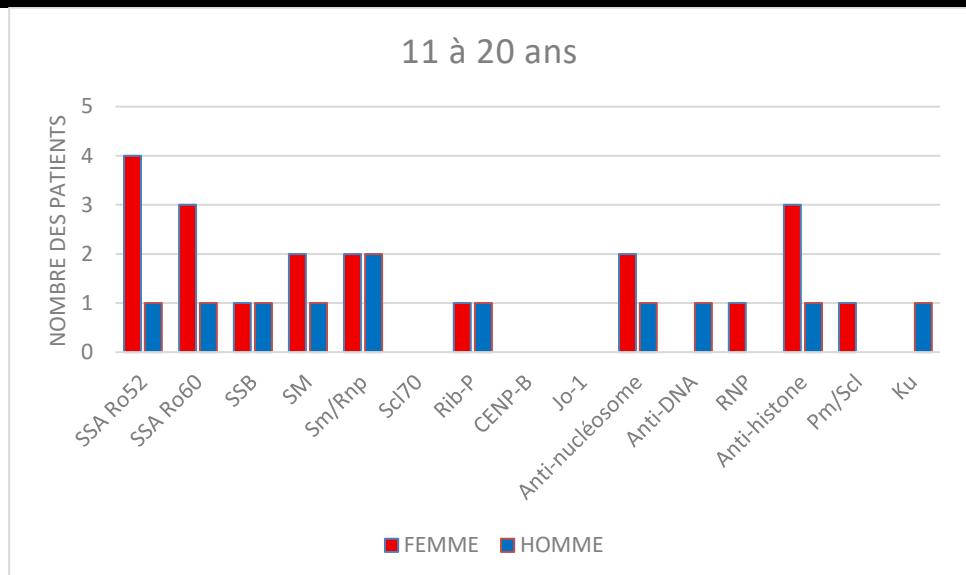
## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

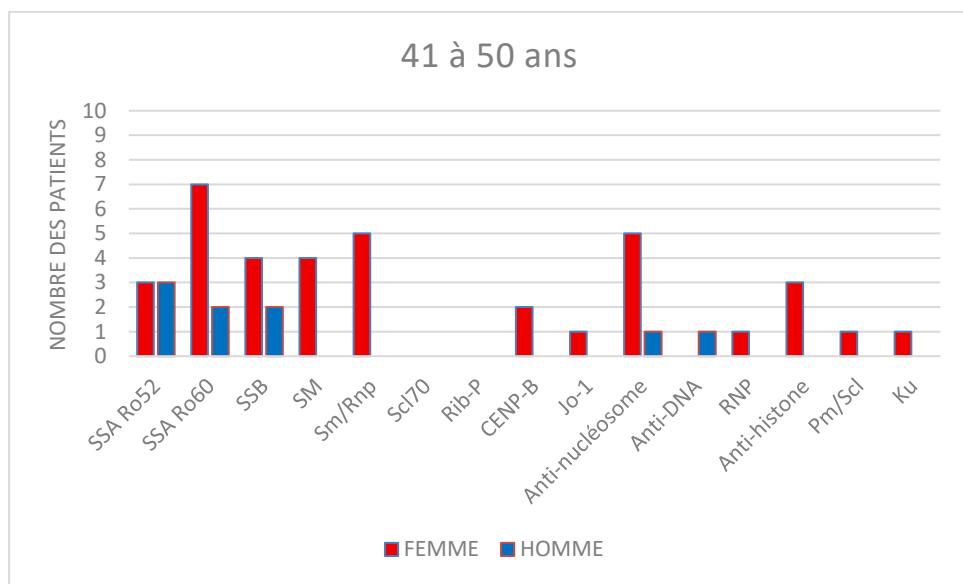
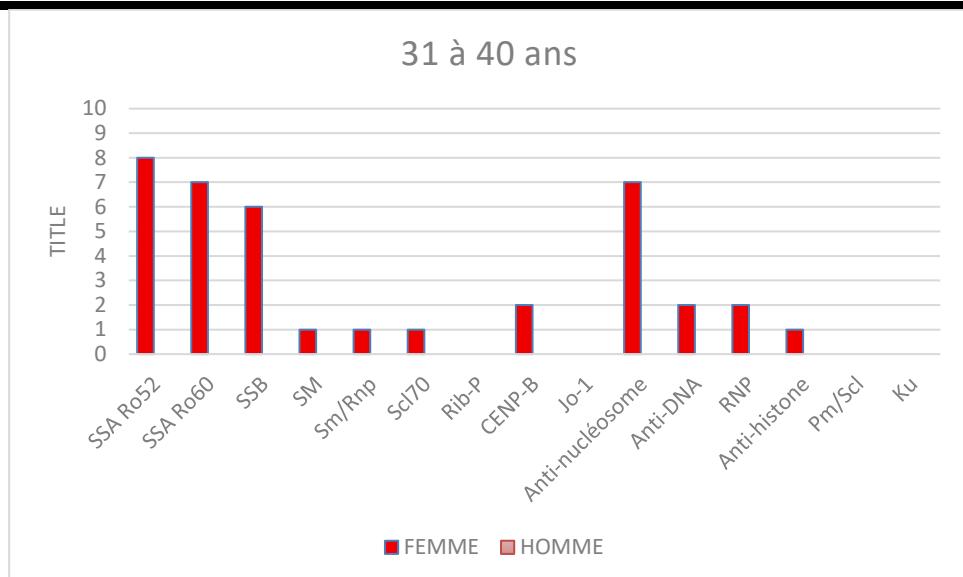
Figures-7 : Répartition des spécificités' AAN chez les deux sexes selon les tranches d'âge.



## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

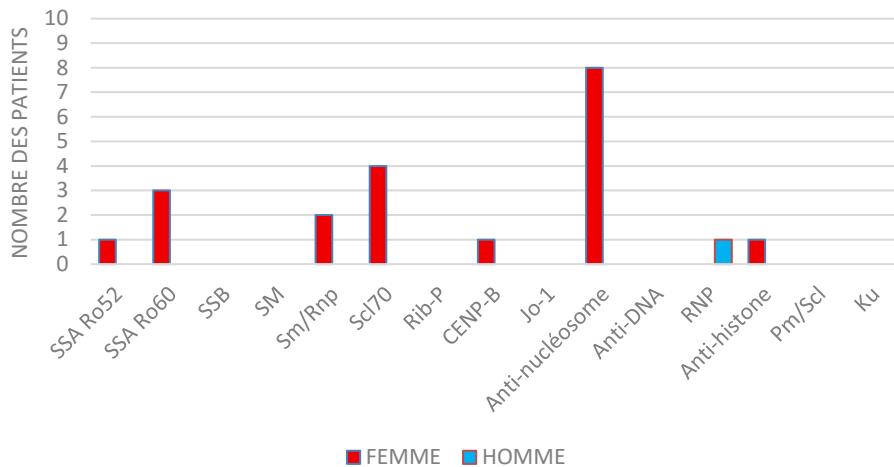


## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

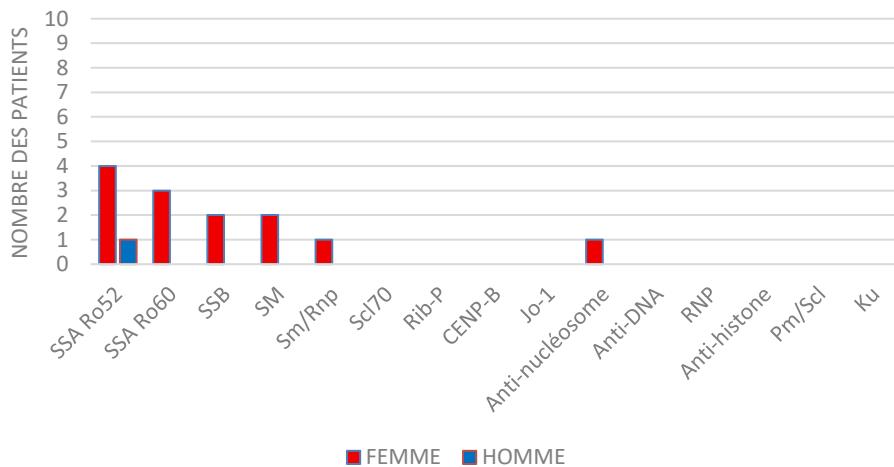


## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

51 à 60 ans

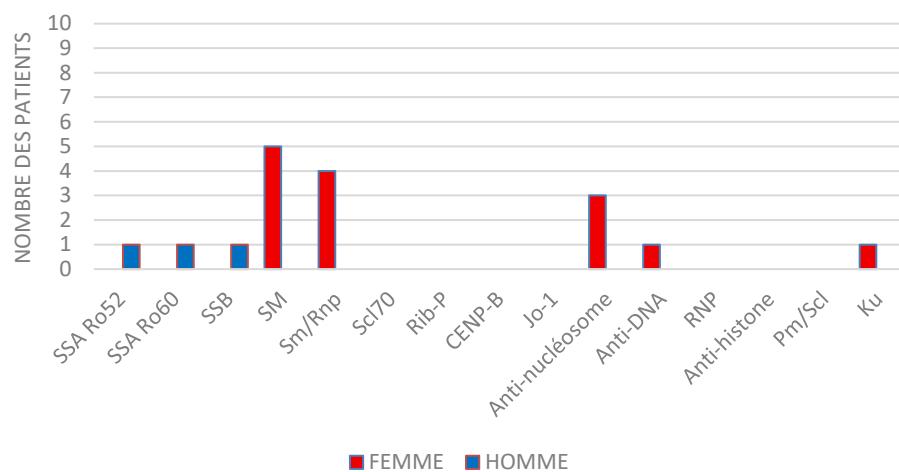


61 à 70 ans

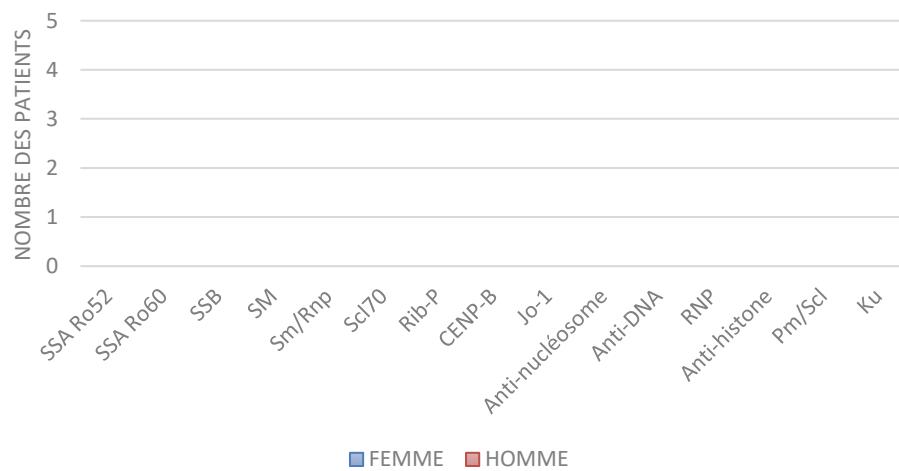


## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

71 à 80 ans

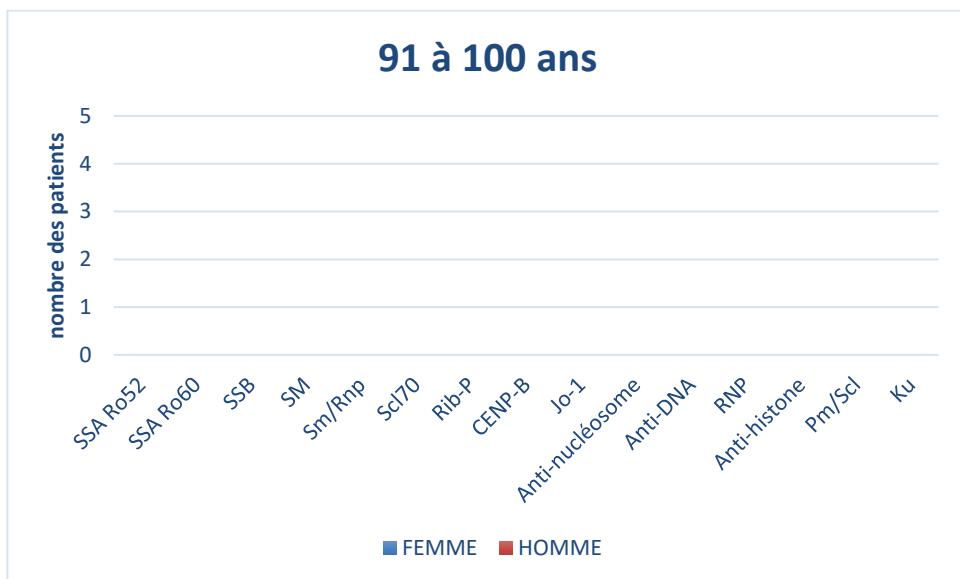


81 à 90 ans



## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---



e. Les titres des ANA selon le sexe et les tranches d'âge

Une majoration des titres d'anticorps antinucléaires a été observée chez les femmes dans toutes les tranches d'âge à l'exception de la tranche de 11–20 ans, marquée par des titres élevés chez les hommes.

Les titres ont suivi une ligne ascendante progressive à partir de l'âge de 11 ans atteignant un maximum chez les patients âgés de 31–40 ans.

Après les cinquantaines, les titres d'ANA ont connu une diminution chez les deux sexes (Figure-8)

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

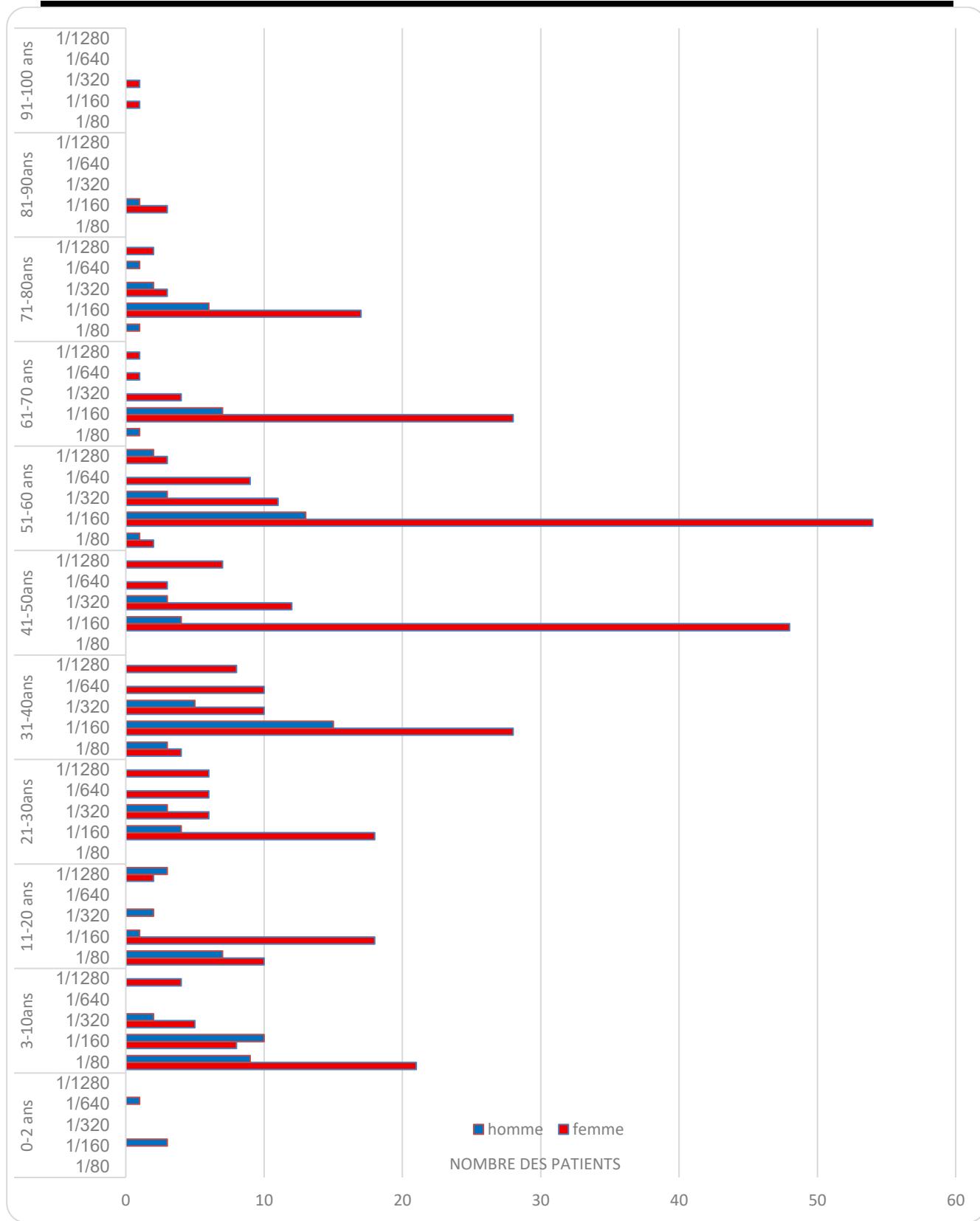


Figure-8 : Les titres des ANA selon le sexe et les tranches d'âge.

**1.2. Les anticorps anti-DNA natifs :**

**a. Répartition selon le sexe :**

Sur un total de 42 cas positifs, représentant 1,21 % de notre échantillon, 81% des cas (n=34 cas) étaient observés chez les femmes, avec un sex-ratio significatif de 4.2 (p-valeur=0.015), (Figure-9).

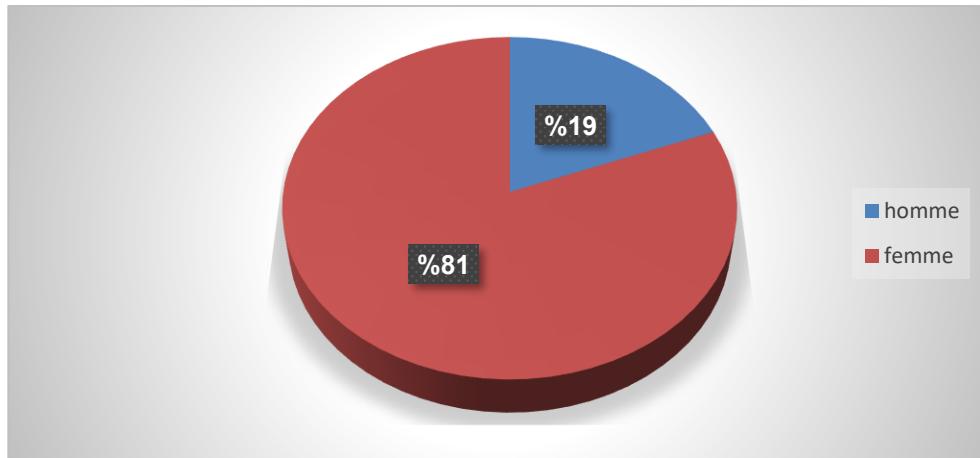


Figure-9 : Représentation du taux de positivité des anticorps anti-DNA natifs selon le sexe.

**b. Répartition selon les tranches d'âges et le sexe des patients :**

La positivité des anticorps anti-DNA était nettement prédominante chez les femmes d'âge compris entre 21 et 50 ans. En revanche, ces auto-Ac ont démontré une distribution homogène à des faibles proportions sur l'ensemble des tranches d'âge chez les hommes, exceptée une fréquence élevée de 3,50 % chez la tranche d'âge de 71 à 80 ans (Figure-10).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

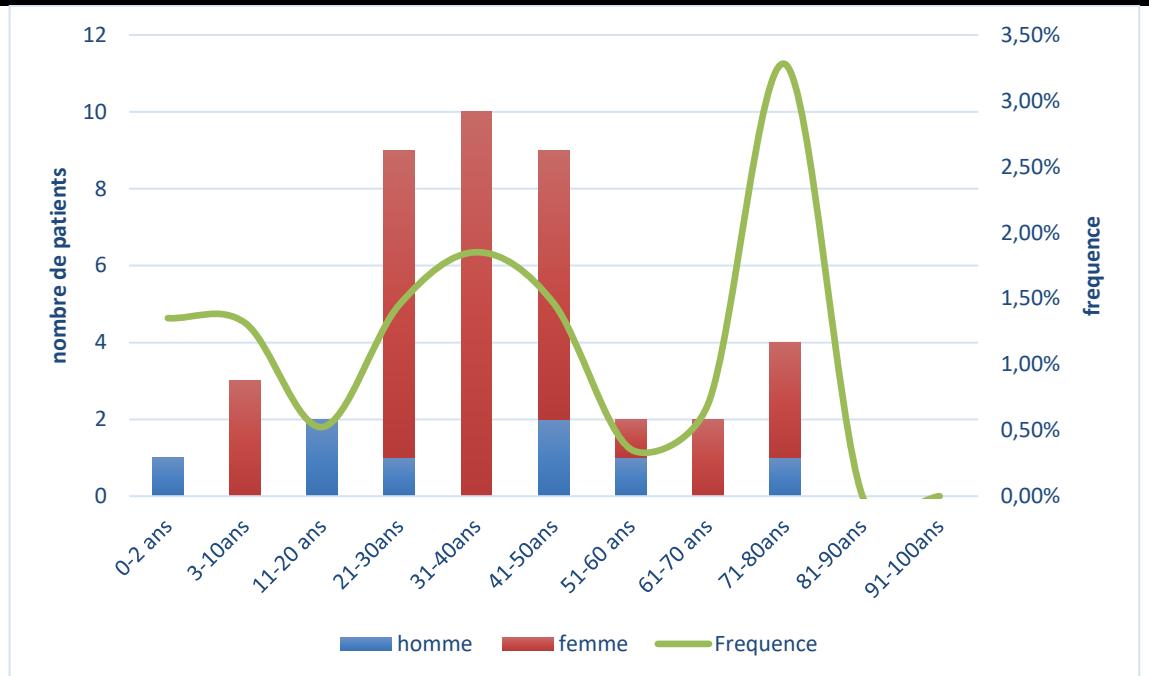


Figure-10 : Répartition des anticorps anti-DNA natifs selon les tranches d'âge.

### c. Concentration moyenne des anticorps anti-DNA natifs selon le sexe :

La concentration moyenne était plus élevée chez les femmes (environ 120 UI/ml) que chez les hommes (environ 90 UI/ml), avec une différence de 30 UI/ml (Figure-11).

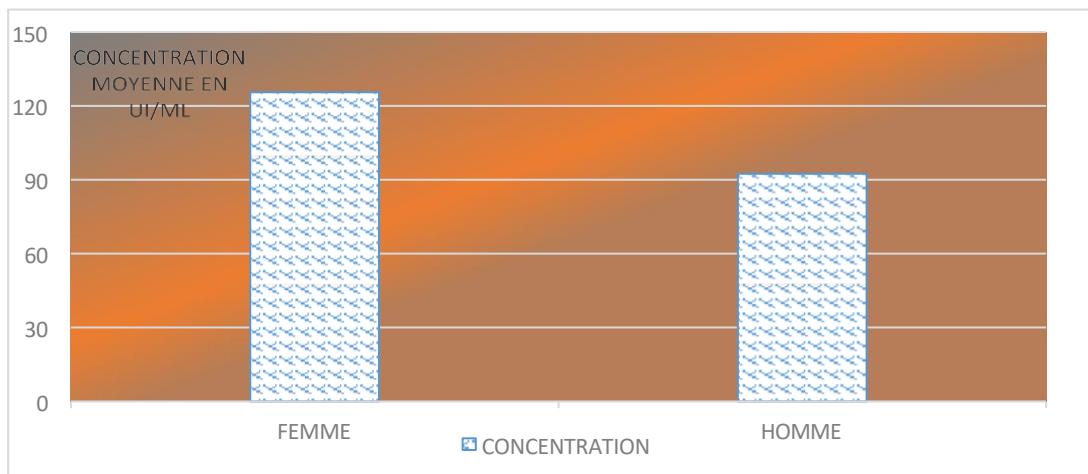


Figure-11 : Concentration moyenne des anticorps anti-DNA natifs selon le sexe.

### d. Concentration moyenne selon le sexe et les tranches d'âge :

La concentration des anticorps anti-DNA était plus élevée chez les femmes, en particulier dans les tranches d'âge de 11-20 ans. En revanche, les hommes présentaient des

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

concentrations globalement plus faibles, à l'exception de la tranche d'âge de 41 à 50 ans dont ils ont présenté une concentration maximale.

Nous avons noté une évolution fluctuante concernant la concentration moyenne selon les tranches d'âge avec trois pics : le premier dans la tranche de 11 à 20 ans, le second dans 51 à 60 ans, et le dernier dans de 71 à 80 ans. Après ces pics, la concentration diminuait progressivement, particulièrement marquée après 80 ans, indiquant une tendance générale à la diminution avec l'âge avancé (Figure-12).

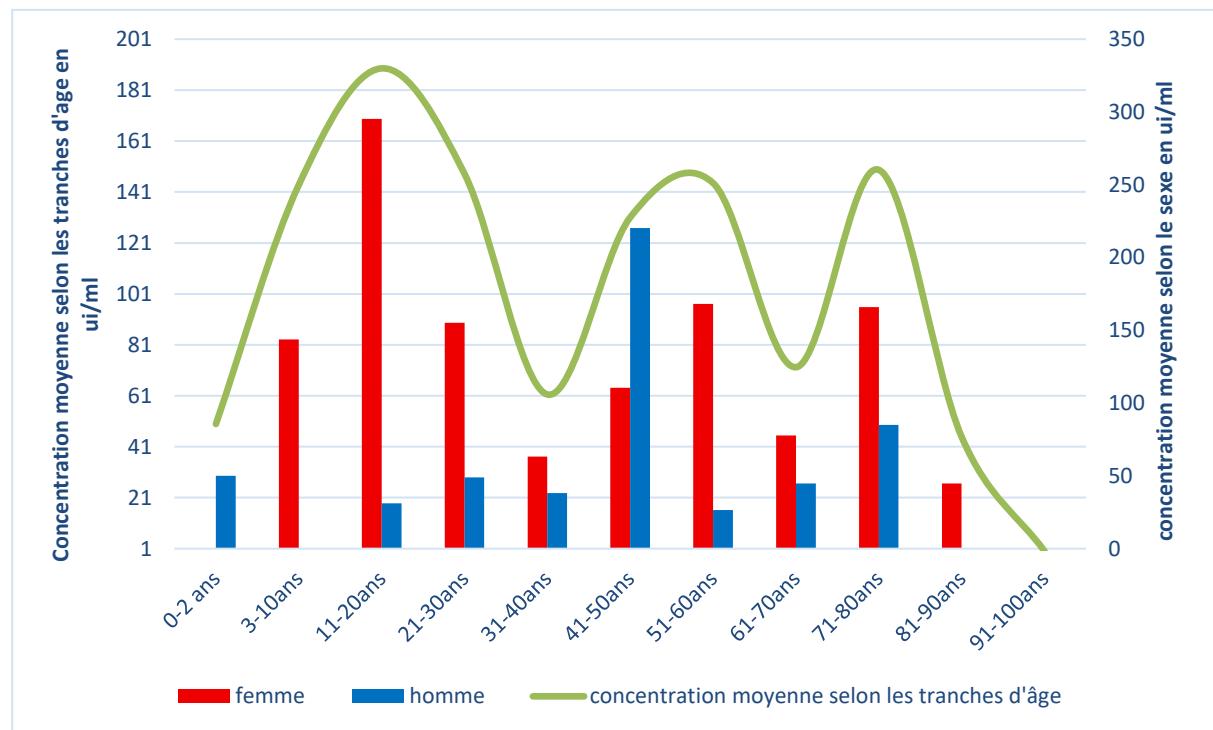


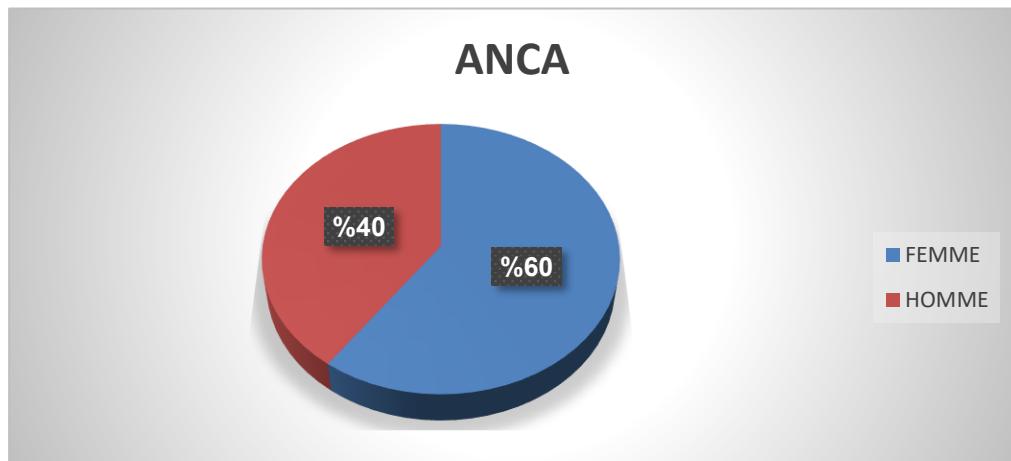
Figure-12 : Concentration moyenne des anticorps anti-DNA natifs selon les tranches d'âge et le sexe.

**2. Autres spécificités d'auto-anticorps :**

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

**a. Répartition selon le sexe :**

Parmi les patients ANCA positifs, tous types confondus (c-ANCA, p-ANCA et x-ANCA), 60 % d'entre eux étaient de sexe féminin (sex-ratio=1.5 ; p=0.004) (Figure-14).



**Figure-14 : Répartition des ANCA selon le sexe.**

**b. Répartition selon les tranches d'âge et le sexe :**

La majorité des patients positifs se situait dans les alentours de 21 à 60ans, avec une prédominance féminine. La prévalence a augmenté jusqu'à un pic dans la tranche 31–40 ans, puis elle a diminué progressivement avec l'avancement d'âge de la population étudiée (Figure-15).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

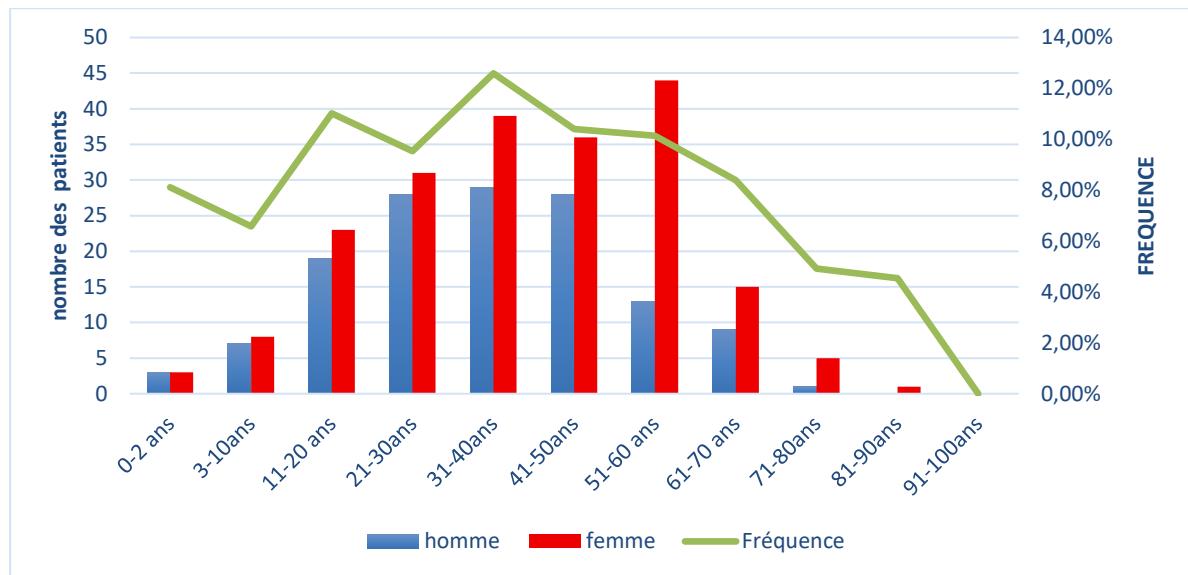


Figure-15 : Répartition des ANCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

### 2.2 Anticorps anti-phospholipides (APL)

#### a) Répartition des selon le sexe :

La recherche des APL était positive chez 36 des patients, soit 1% de notre échantillon, dont la répartition était comme suit :

- 4 patients avec des anticorps anti-B2GPI positifs, de sexe masculin ( $p=0.002$ ).
- 17 patients avec des anticorps anti-cardiolipine positifs, avec un sexe ratio F/H = 2,6.
- Les patients APL positifs étaient majoritairement des femmes (9 cas) avec un sexe-ratio F/H=1,8 (Figure-16).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

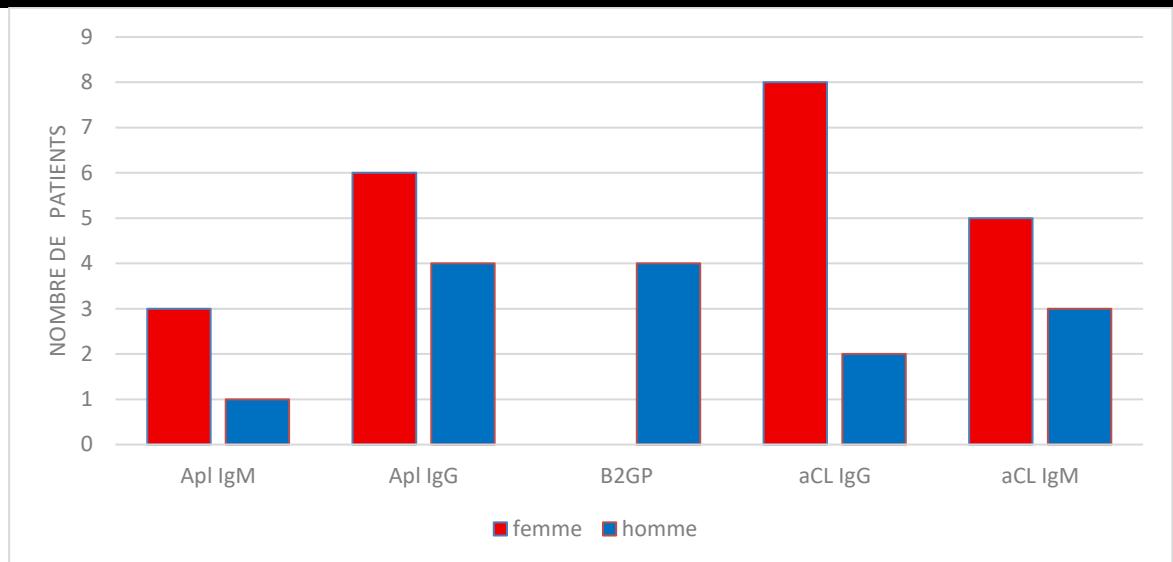


Figure-16 : Répartition des APL selon le sexe.

### b) Répartition selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

La distribution des patients positifs en APL a connu un pic dans la tranche d'âge de 3 à 10 ans, avec une fréquence moyenne de 2,2 %, et une large prédominance féminine, particulièrement marquée dans les tranches d'âge de 41 à 50 ans et de 61 à 70 ans (Figure-17).

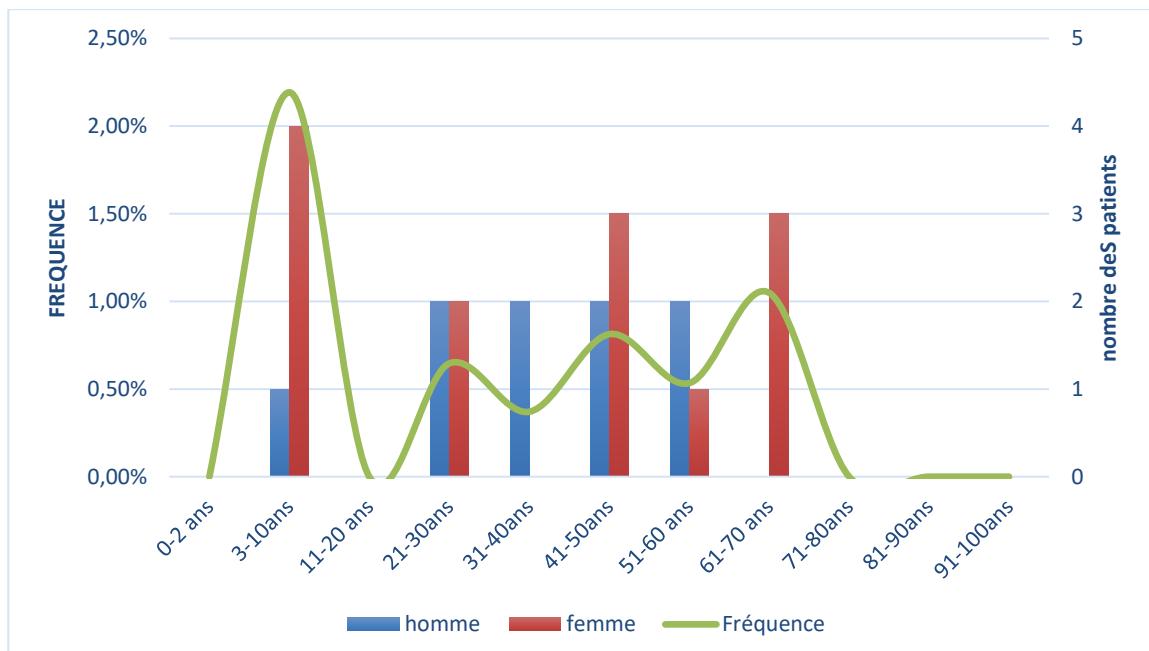
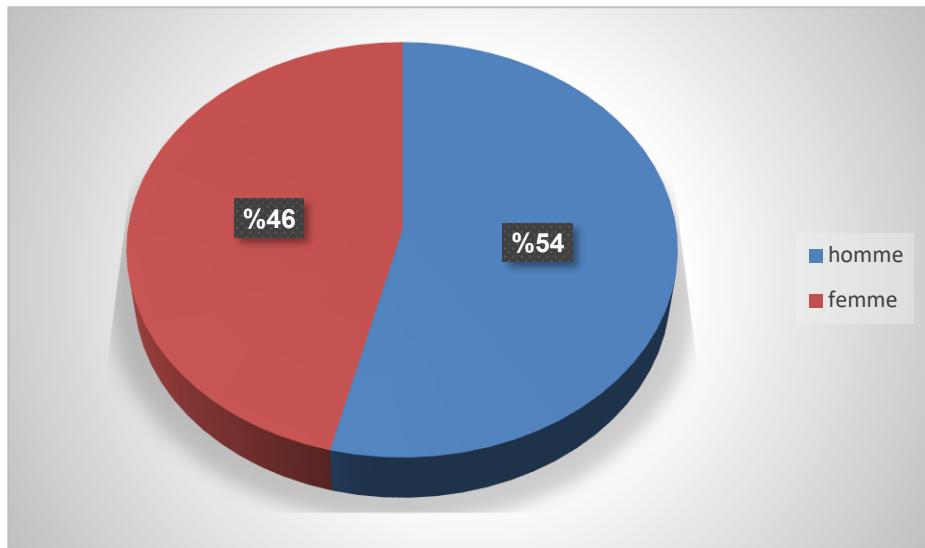


Figure-17 : Répartition des APL selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

**2.3 Les anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) :**

**a) Répartition selon le sexe :**

Les ASCA étaient positifs chez 26 patients de notre série, dont 54% a été enregistré chez les hommes avec un sex-ratio de=0.85 (Figure-18).



**Figure-18 : Répartition des ASCA selon le sexe.**

**b) Répartition selon le sexe et les tranches d'âge :**

La fréquence maximale des ASCA a atteint 1,48 % (8cas) dans la tranche d'âge de 31 à 40 ans. Deux autres pics ont été observés dans 11–20 ans (0,79 %) et à 71–80 ans (0,82 %). Aucun cas n'a été enregistré après 80 ans.

Seule la tranche d'âge 31–40 ans a affiché une prédominance masculine, les autres groupes d'âge maintenaient un équilibre démographique proche de la parité (Figure-19).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

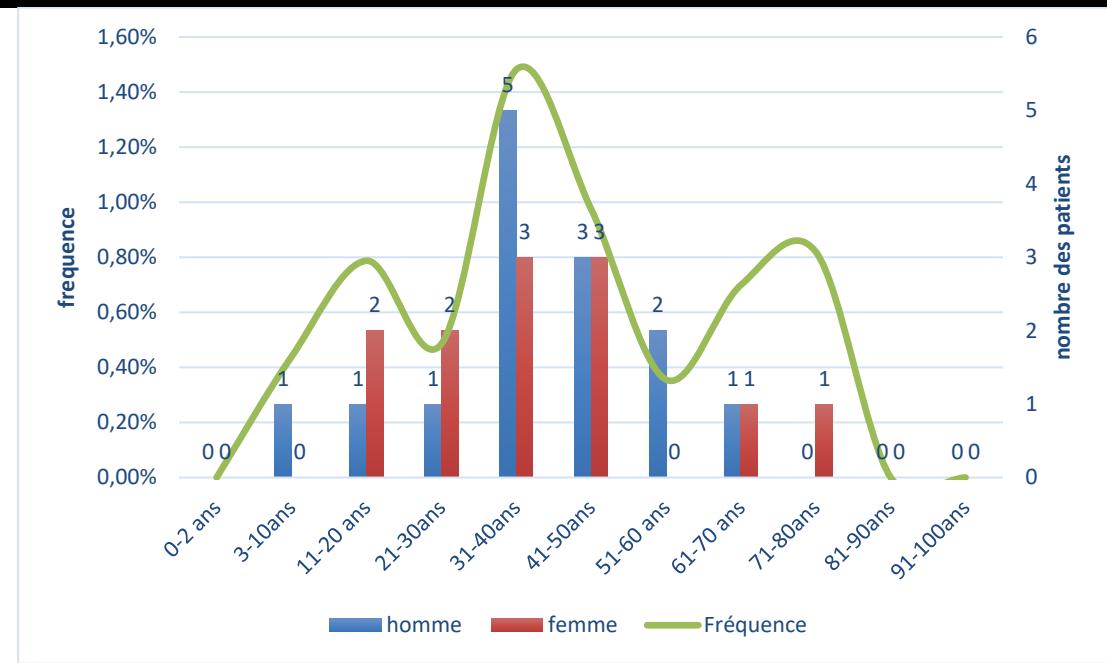


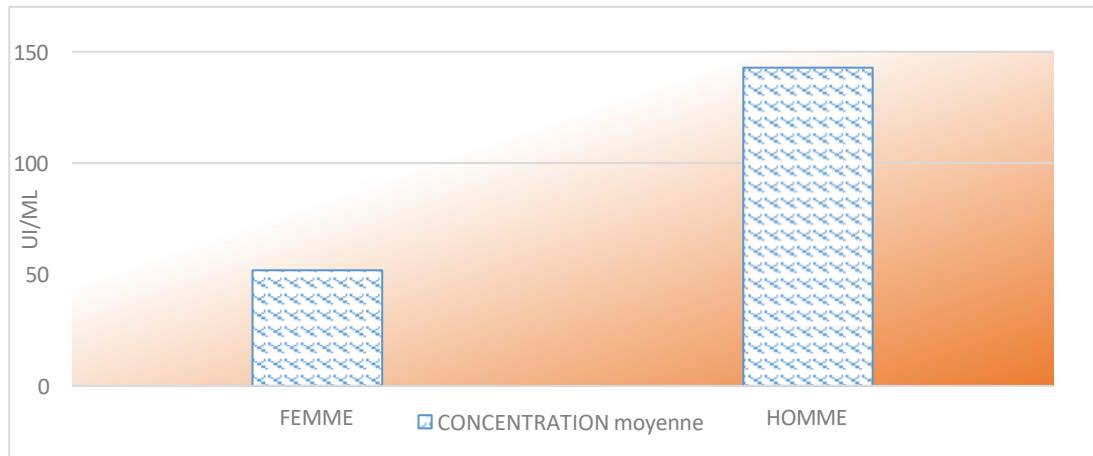
Figure-19 : Répartition des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

### c) Concentration moyenne selon le sexe :

La concentration moyenne des ASCA était 2.8 fois plus élevée chez les hommes, avec 140 unités chez les hommes contre 50 unités chez les femmes (Figure-20).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

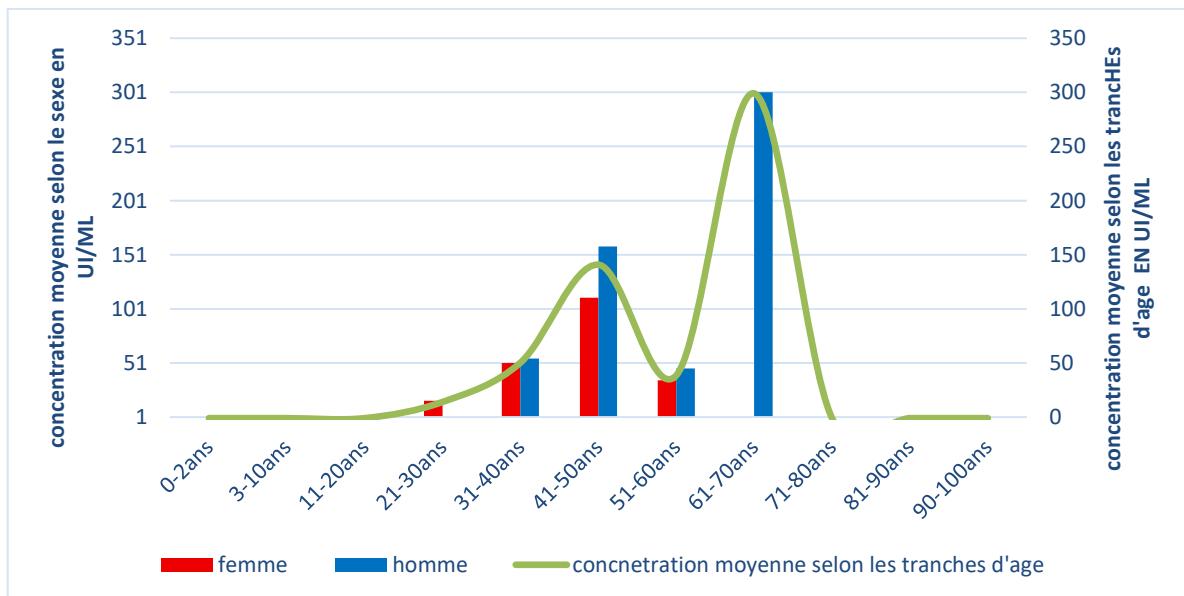
---



Figure–20 : Concentration moyenne selon le sexe.

d) **Concentration moyenne des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :**

Un pic prononcé a été observé chez les hommes entre 61 et 70 ans, atteignant une concentration moyenne de 300 UI/ml contre 112 UI/ml chez les femmes (Figure–21).



Figure–21 : Concentration moyenne des ASCA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

**3. Prévalence des auto-AC associés à des maladies spécifiques d'organes et leurs titres :**

**3.1 Les anticorps anti transglutaminases (tTGA) :**

**a) Répartition selon le sexe :**

Les tTGA étaient positifs chez 29 patients, soit 0,85 % de la population dont 72 % étaient de sexe féminin (Figure-22).

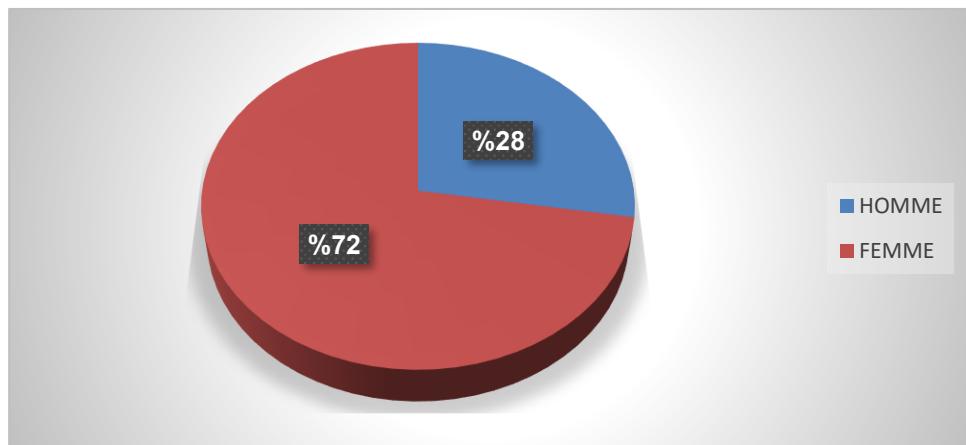


Figure-22 : Répartition des anticorps anti-tTGA selon le sexe.

**b) Répartition des anticorps anti-tTGA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :**

- La tranche d'âge 3-10 ans a été marquée par la fréquence la plus élevée (3.07%).
- Un nombre maximal des cas positifs (18 patients) a été enregistré dans la tranche d'âge de 21 à 30 ans (Figure-23).
- Les tTGA positifs ont été majoritairement observés chez les femmes (Figure-23).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

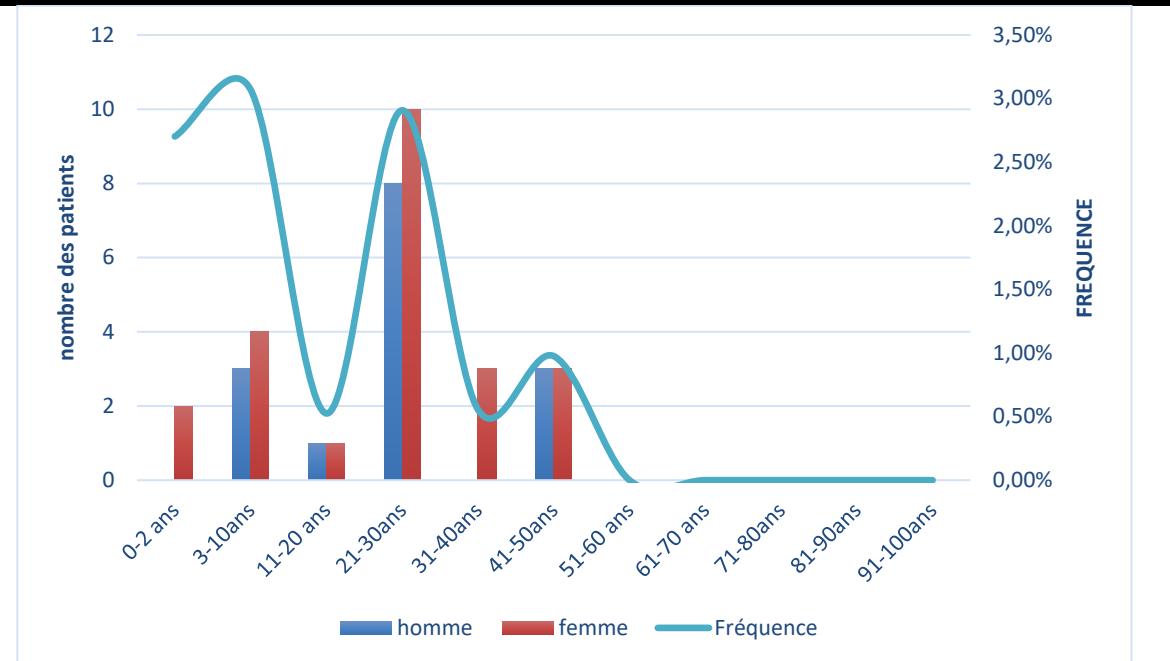


Figure-23 : Répartition des anticorps anti-tTGA selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

### c) Concentration moyenne des tTGA IgA chez les deux sexes :

Les patients de sexe masculin ont présenté une concentration moyenne des tTGA de 650 UI/ml, plus de trois fois supérieure à celle observée chez le sexe féminin (Figure-24).

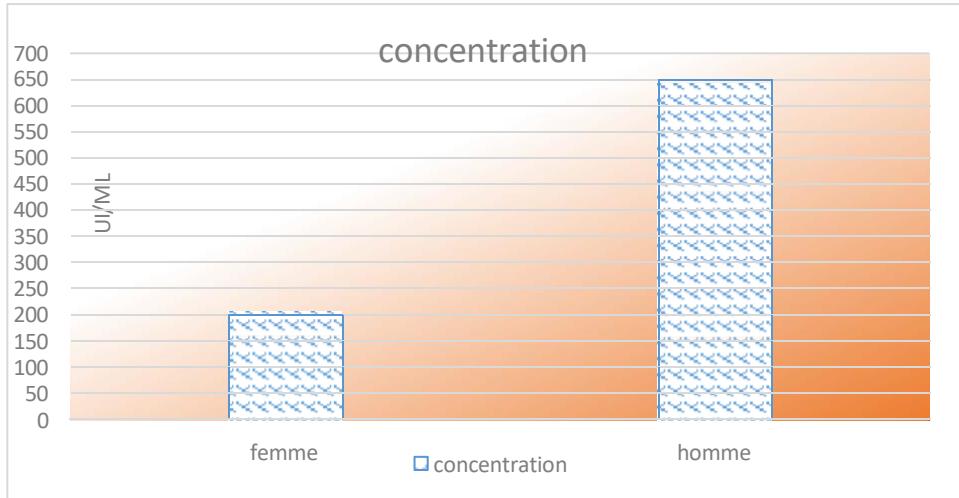
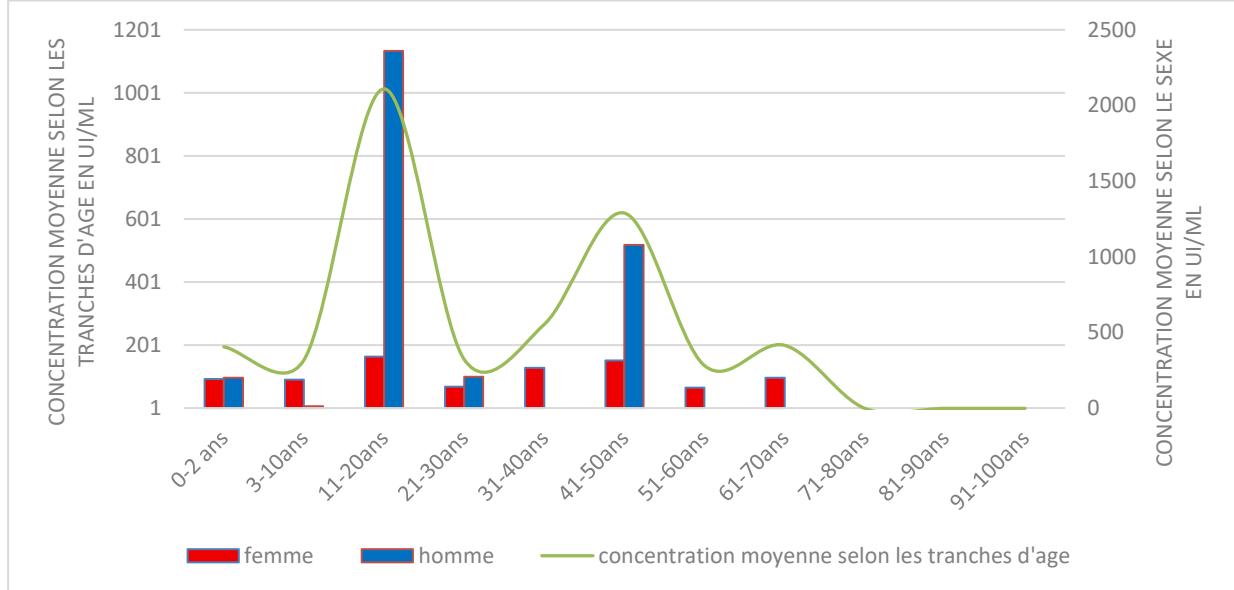


Figure-24 : Concentration moyenne des anticorps anti-tTGA IgA selon le sexe.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

### d) Concentration moyenne tTGA IgA selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

Une concentration moyenne plus élevée a été observée chez les patients de sexe masculin, avec un pic dans la tranche d'âge 11–20ans (Figure–25).



Figure–25 : Concentration moyenne des anticorps anti-tTGA IgA selon les tranches d'âge et le sexe.

### 3.2 Les anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes (HAI)

Les autoanticorps spécifiques des HAI ont été positifs chez 33 patients de notre étude (0.96%), incluant les anticorps anti-mitochondrie de type M2 ( $n=18$ ), anti SLA (antigène soluble du foie) ( $n=2$ ), anti muscle lisse (F-actine) ( $n=1$ ), anti cytosol (LC) ( $n=0$ ), anti LKM1 (Liver Kidney microsome) ( $n=0$ ), anti-SP100( $n=7$ ) et anti-GP 210 ( $n=5$ ).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

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

- La majorité des cas positifs est observée chez le sexe féminin, notamment les anticorps anti-M2, avec 15 cas contre 3 chez le sexe masculin.
- Les Ac anti SLA, GP200 et SP100 étaient positifs uniquement chez les cas de sexe féminin.
- Les anti LKM1, LC et F-actine étaient négatifs chez les deux sexes (Figure-26).

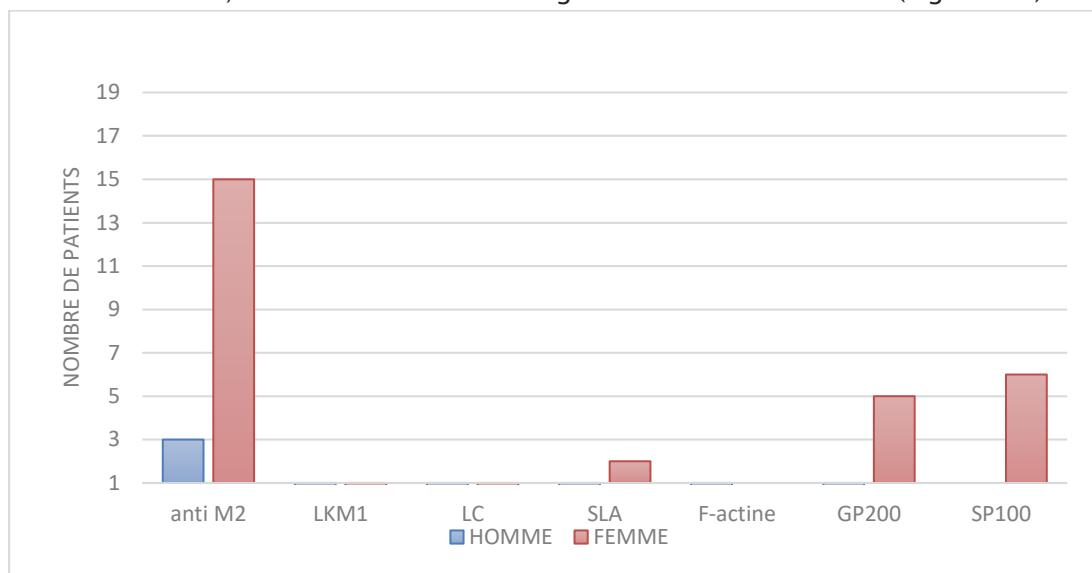


Figure-26 : Répartition des différents types d'autoanticorps spécifiques du foie selon le sexe.

### b) Répartition des auto-Ac des HAI selon les tranches d'âge chez les deux sexes :(Figure 27)

- L'anticorps anti-M2 a été le plus fréquemment détecté parmi tous les auto-Ac spécifiques des HAI étudiés, avec une fréquence plus marquée chez les femmes âgées de 41 à 50 ans.
- L'Ac anti-SLA a été présent uniquement chez les patients de sexe féminin d'âge compris entre 21 et 30 ans (2 cas).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

- L'Ac anti-GP210 a été détecté chez cinq patients de sexe masculin âgés entre 21 et 60 ans avec un pic dans la tranche d'âge 31–40 ans, contre un seul cas de sexe féminin situé dans la tranche d'âge 21–30 ans.
- L'Ac anti Sp100 a été observé chez les femmes dans les tranches d'âge de 3–10 ans (1cas), 31–40 ans (1 cas), 41–50 ans (3 cas) et 61–70 ans (1cas), contre un seul cas masculin dans la tranche d'âge de 21 –30 ans (Figure 27).

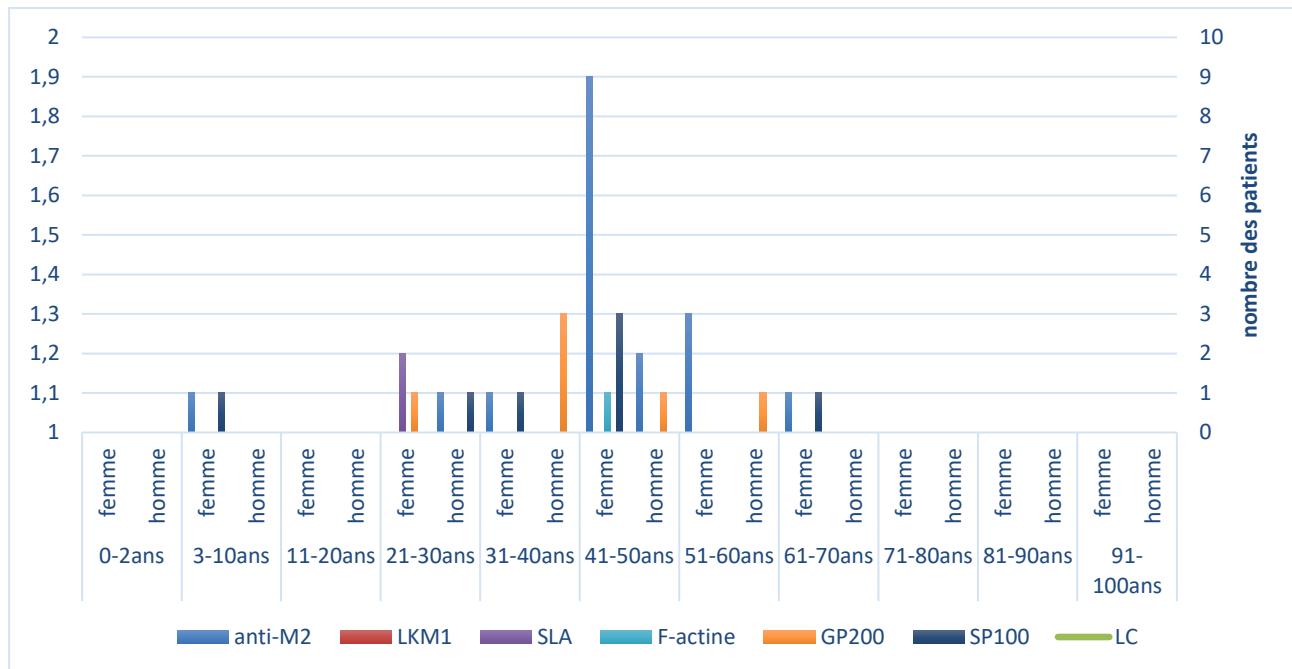


Figure 27 : Répartition des différents types d'autoanticorps spécifiques des HAI selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

**3.3 Les autoanticorps associés au diabète type 1 (DT1) :**

La recherche des auto-anticorps généralement associés au DT1 a été axée sur les anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique, anti-îlots de Langerhans et anti-insuline.

a. Répartition de anticorps anti-GAD65 selon le sexe :

Les anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique ont été retrouvés chez 1,3 % de la population étudiée (45 cas), avec une sex-ratio F/H de 1,14.

En revanche, les anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline n'ont été observés chez aucun patient (Figure-28).

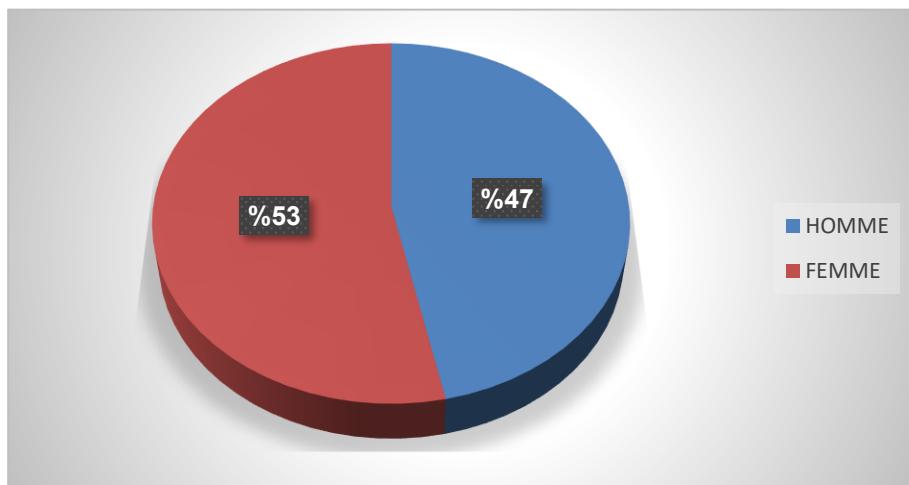


Figure 28 : Répartition des Ac anti-GAD65 selon le sexe.

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

- La tranche d'âge 21–30 ans a présenté le plus de cas positifs pour les Ac anti-GAD 65 (23 cas), avec une sex-ratio F/H proche de 1.
- Les patients âgés entre 0–2 ans ont présenté 2 cas positifs avec une fréquence de 2.70%.
- Le maximum de cas d'Ac anti GAD 65 a été noté chez la tranche 21–30 ans, suivi d'une diminution progressive (Figure-29).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

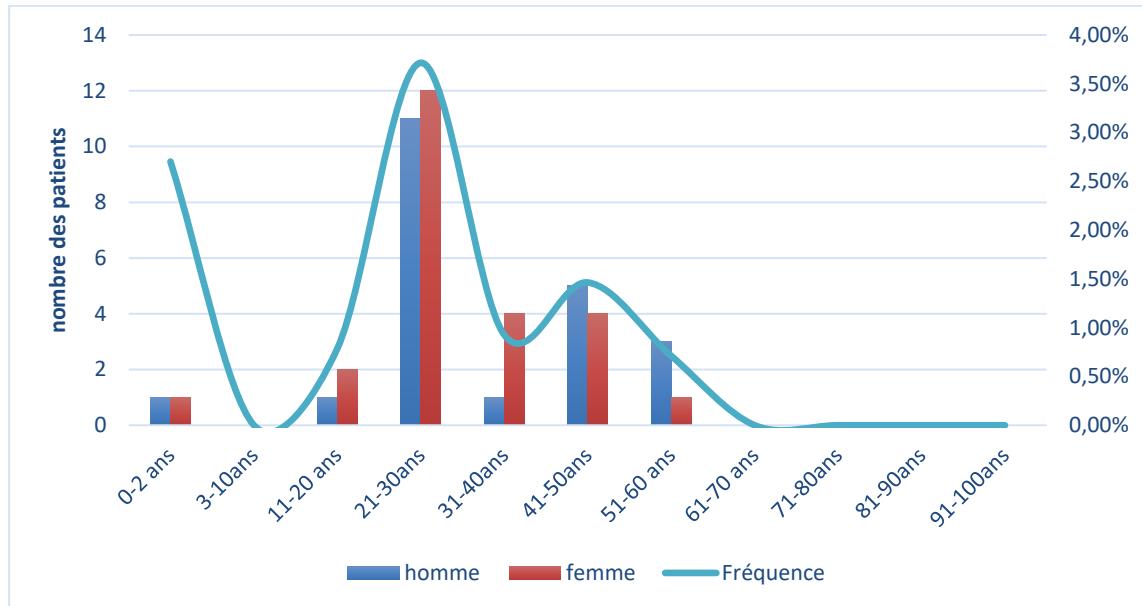


Figure-29 : Répartition des anti-GAD selon le sexe et les tranches d'âge.

### 3.4 Les anticorps anti-thyroïdiens :

#### a. Répartition des anticorps Antithyroïdiens selon le sexe :

La recherche d'anticorps antithyroïdiens a révélé des résultats positifs chez 57 patients, soit 1,65 % de notre série, 33 cas ont été associés à des anticorps anti-thyropéroxidase, 16 à des anticorps anti-R-TSH, et 8 à des anticorps anti-thyroglobuline, (Tableau I).

Tableau I : Répartition des anticorps antithyroïdiens selon le sexe.

Autoanticorps antithyroïdiens	Nombre des cas positif de sexe féminin	Nombre des cas positif de sexe masculin	SEX-RATIO F/H
Anti TPO	30	3	10 (P=0.003)
ANTI TG	5	3	1.67
ANTI R-TSH	12	4	3

#### b. Répartition des auto-anticorps antithyroïdiens selon l'âge :

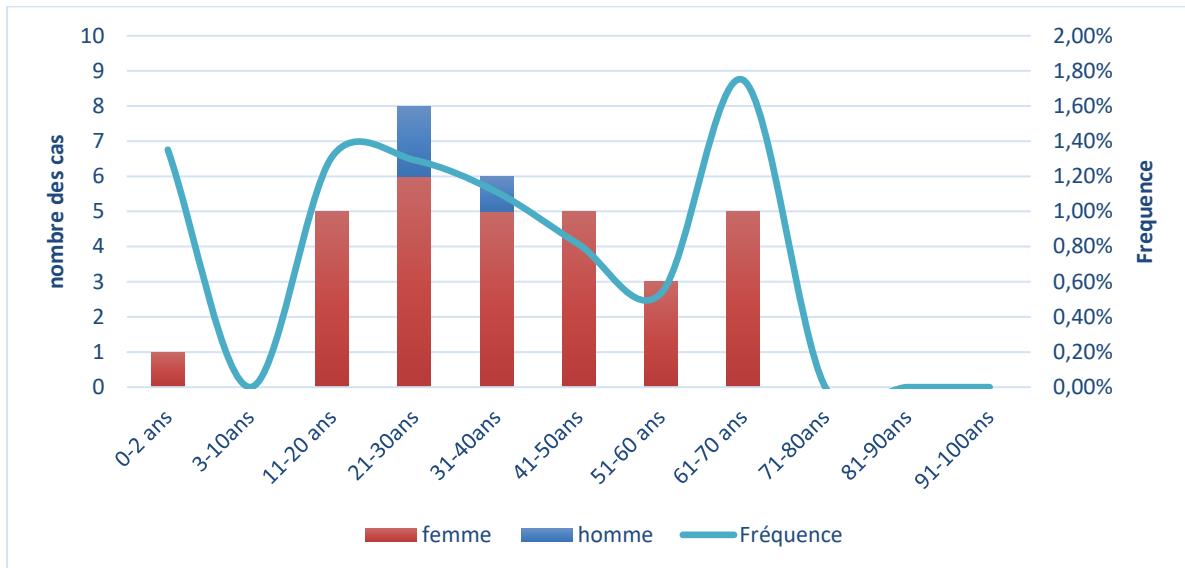
##### b.1. Répartition des anti TPO selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

Les femmes étaient majoritairement plus touchées que les hommes dans toutes les tranches d'âge, avec un pic observé entre 21 et 30 ans.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

En termes de fréquence, la tranche d'âge 61–70 ans a été marquée par une Fréquence élevée (1.75%) en comparant avec les autres groupes d'âges ( $p=0.01$ ), (Figure–30).



Figure–30 : Répartition des anticorps anti-TPO selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

### b.2. Répartition des Ac anti-TG selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- Les anticorps anti-thyroglobuline étaient majoritairement observés chez les patients de sexe féminin, avec un sex-ratio F/H égale à 3, et un pic notable de cas dans la tranche d'âge 31–40 ans.
- La fréquence des Ac ont suivi une tendance en cloche, avec un pic dans la tranche d'âge de 31–40.
- Aucun cas n'a été enregistré dans les groupes d'âge extrêmes (0–2 ans et 91–100 ans) (Figure–31).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

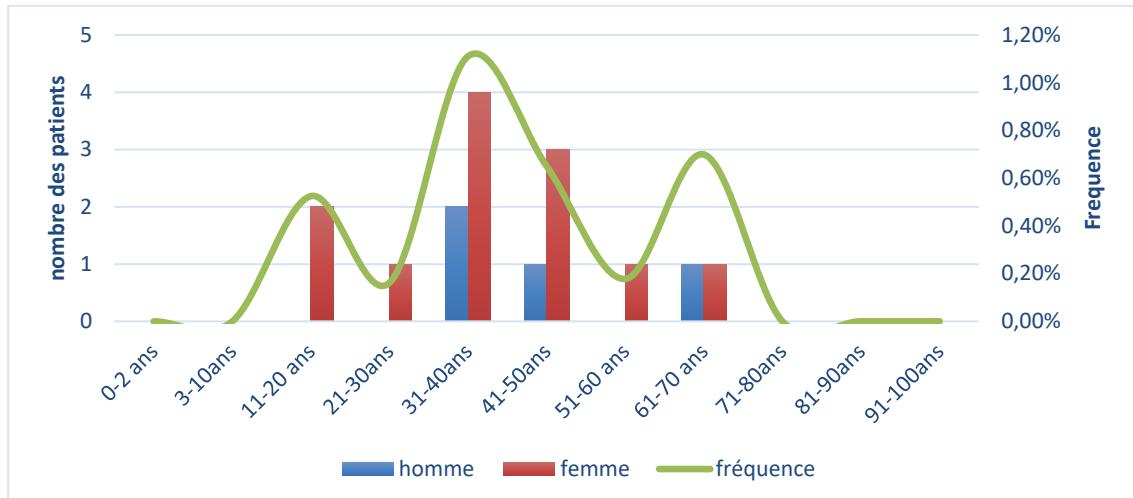


Figure-31 : Répartition des anticorps anti-TG selon les tranches d'âge et le sexe.

### b.3. Répartition des Ac anti R-TSH selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- un pic de cas a été noté dans la tranche d'âge de 31-40 ans avec un sexe-ratio=2.
- Les autres tranches d'âge ont présenté un nombre de cas faible ou nul, notamment aux âges extrêmes (0-10 ans et 71-100 ans), (Figure-32).

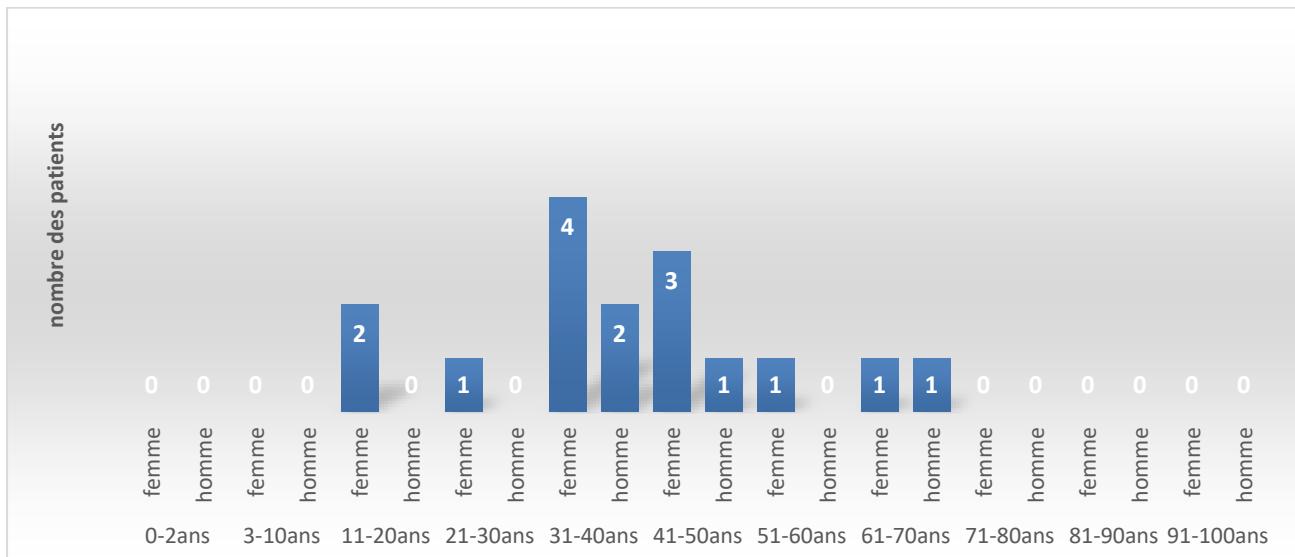


Figure-32 : Répartition des anticorps anti r-TSH selon les tranches d'âge et le sexe.

c. la concentration moyenne des auto-anticorps thyroïdiens :

c.1 : la concentration moyenne des anti TPO :

c.1.1 : concentration moyenne selon le sexe :

Le sexe féminin ont présenté une concentration moyenne des Ac anti-thyropéroxidase deux fois plus élevée que le sexe masculin (Figure-33).

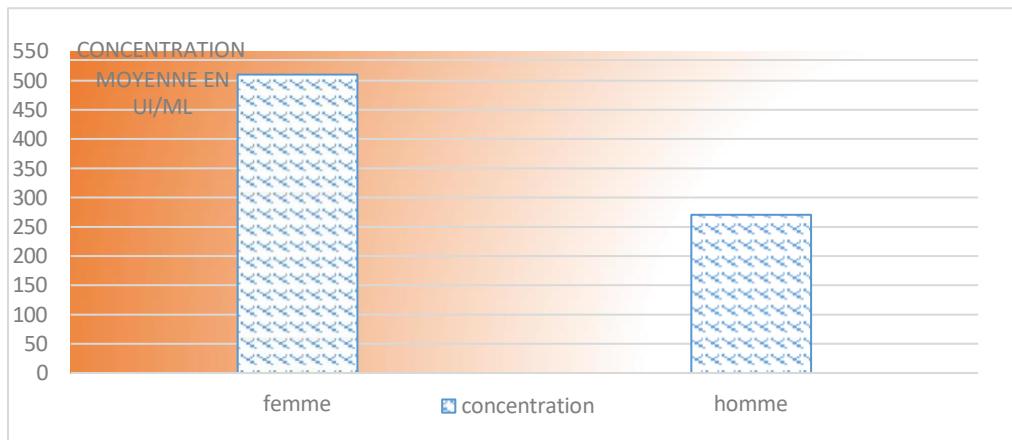


Figure-33 : Concentration moyenne des anticorps anti-TPO selon le sexe.

c.1.2 : concentration moyenne selon les tranches d'âges chez les deux sexes :

- La concentration moyennes des Ac anti-thyropéroxidase chez les femmes était supérieure à celle du sexe masculin sur toutes les tranches d'âge à l'exception des enfants de 3 à 10 ans.
- La concentration moyennes des deux sexes a suivi une ligne ascendante pour atteindre un pic dans la tranche d'âge 41–50ans, avant de diminuer avec l'avancement d'âge (Figure- 34).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

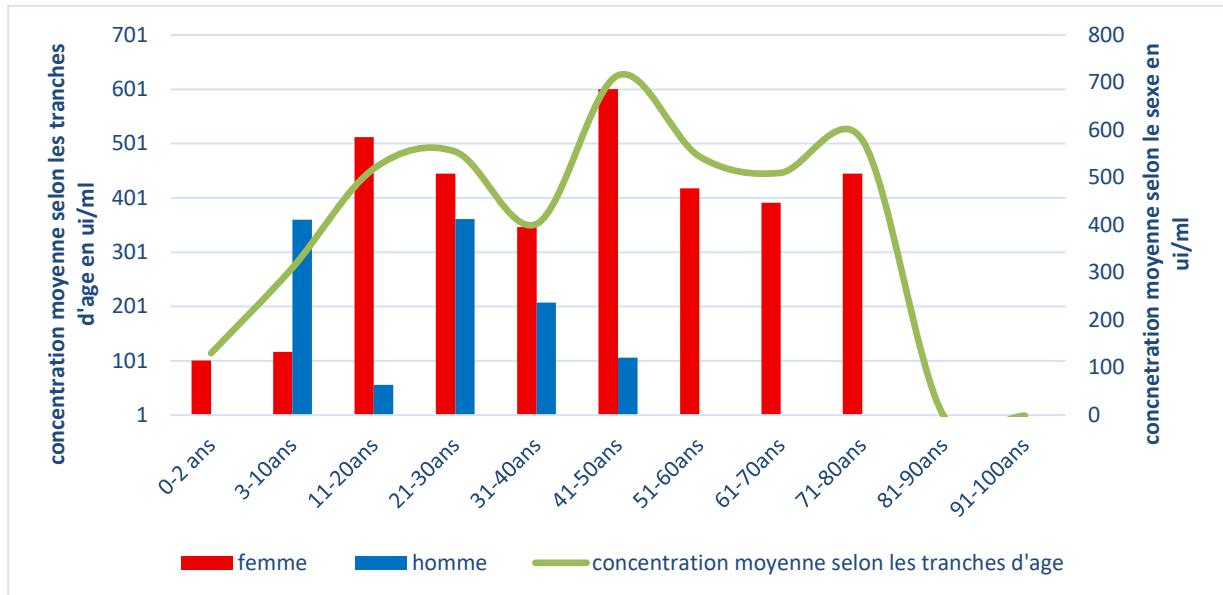


Figure-34 : Concentration moyenne des Ac anti-TPO selon les tranches d'âge et le sexe.

### c.2 : Concentration moyenne des Ac anti -TG :

#### c.2.1 : la concentration moyenne selon le sexe :

Les patients de sexe féminin ont présenté une concentration nettement plus élevée (900 UI/ml) par rapport à celle observée chez les hommes (200 UI/ml), soit environ 4,5 fois (Figure-35).

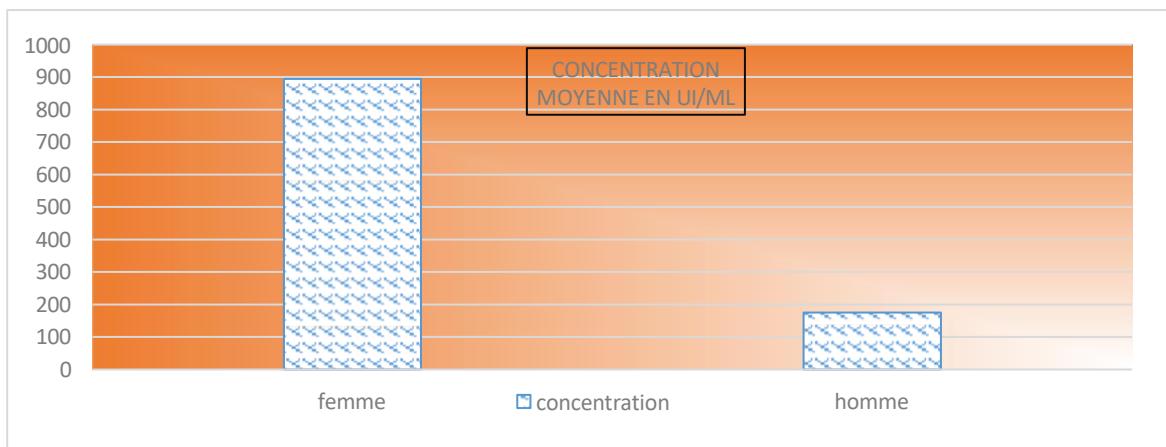


Figure-35 : Concentration moyenne des Ac anti-TG selon le sexe.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

### c.2.2 : Concentration moyenne selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- Deux pics majeurs de la concentration des anticorps anti-thyroglobuline ont été observé chez les femmes dans les tranches 51–60 ans et 61–70 ans, atteignant une valeur maximale de plus de 3000 UI/ml. En revanche, la concentration demeurait faible ou nulle avant l'âge de 50 ans.
- Les hommes ont présenté des faibles concentrations pour toutes les tranches d'âges (Figure-36).

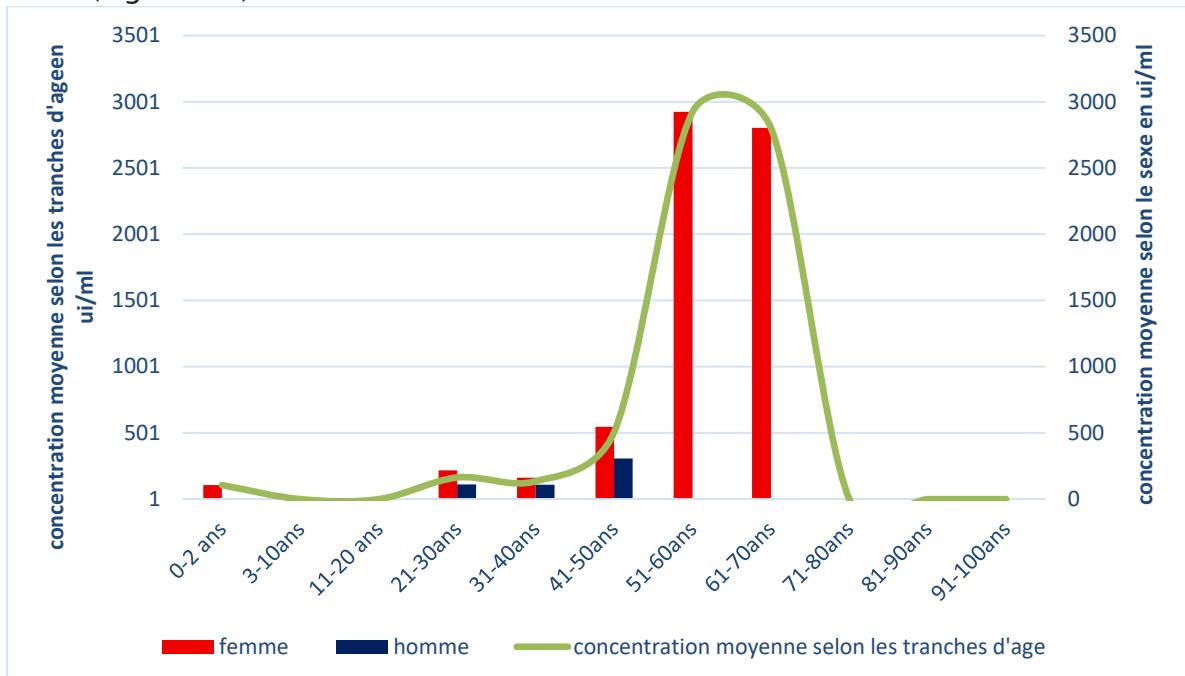


Figure-36 : Concentration moyenne des Ac anti-tTGA selon le sexe les tranches d'âge.

### c.3. :la concentration moyennes des Ac anti R-TSH :

#### c.3.1 : Concentration moyenne selon le sexe :

Les hommes avaient une concentration deux fois supérieure à celle de sexe féminin (20UI/ml contre 10UI/ml), (Figure-37).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

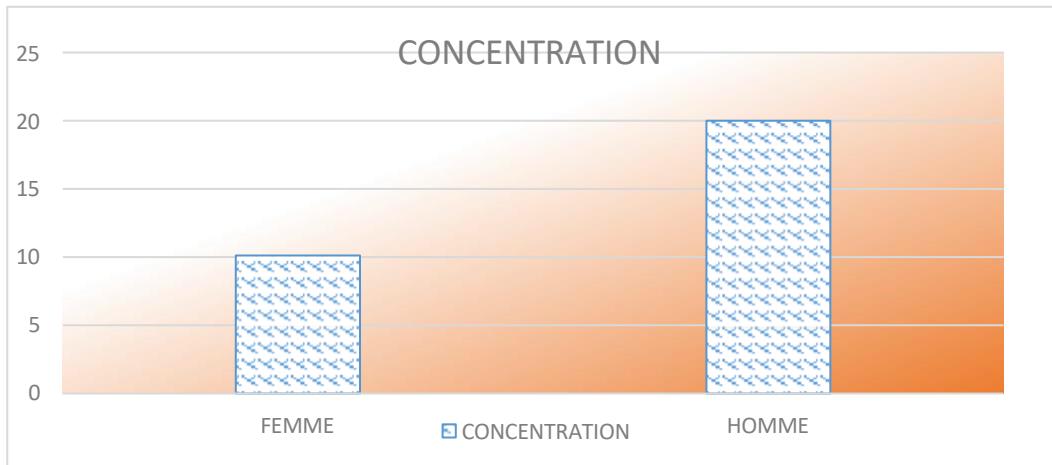


Figure-37 : Concentration moyenne des anti R-TSH selon le sexe.

### c.3.2 : Concentration moyenne des Ac anti R-TSH selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- La concentration moyenne des anticorps anti-récepteur de la TSH était manifestement plus élevée chez les patients de sexe masculin, notamment dans la petite enfance (0–2 ans) et dans les tranches d'âge 31–40 et 61–70 ans.
- Des niveaux supérieurs ont été constatés chez le sexe féminin dans les tranches d'âge de 11–20 et 21–30 ans (Figure-38).

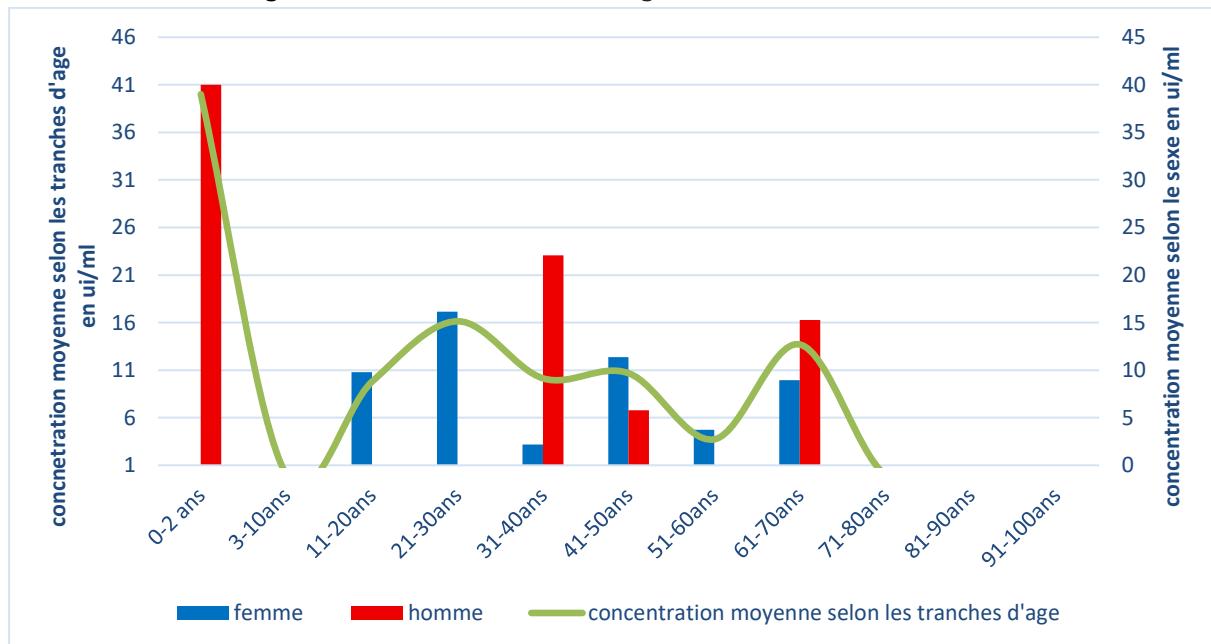


Figure-38 : Concentration moyenne des Ac anti R-TSH selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

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

a. Répartition des Ac anti-CCP selon le sexe :

- Nous avons enregistré 28 cas positif dans notre série, soit 0.8% des cas, avec un sexe-ratio de 6 F/H (Figure39).

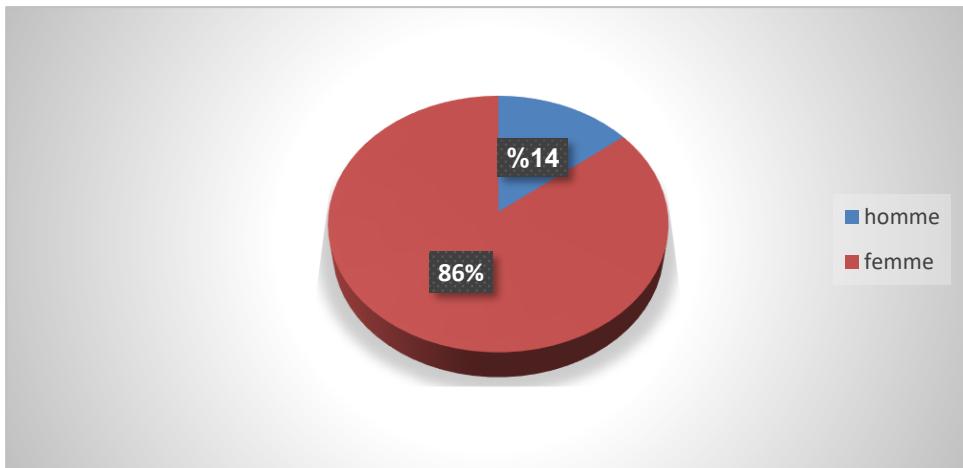


Figure-39 : Répartition de la positivité des anticorps anti-CCP selon le sexe.

b. Répartition selon les tranches d'âges chez les deux sexes :

- Les Ac anti-peptides cycliques citrullinés étaient majoritairement retrouvés chez le sexe féminin, prédominant plus dans les tranches d'âge comprises entre 21 et 60 ans, en soulignant un pic autour de 21 à 30 ans.
- Les hommes montraient une augmentation tardive de ces auto-Ac dans la tranche de 61-70 ans.
- La fréquence globale a atteint son maximum dans la tranche d'âge de 81 à 90 ans, avec une baisse significative du nombre de patients positifs au-delà de cet âge ( $p=0.005$ ), (Figure-40).

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

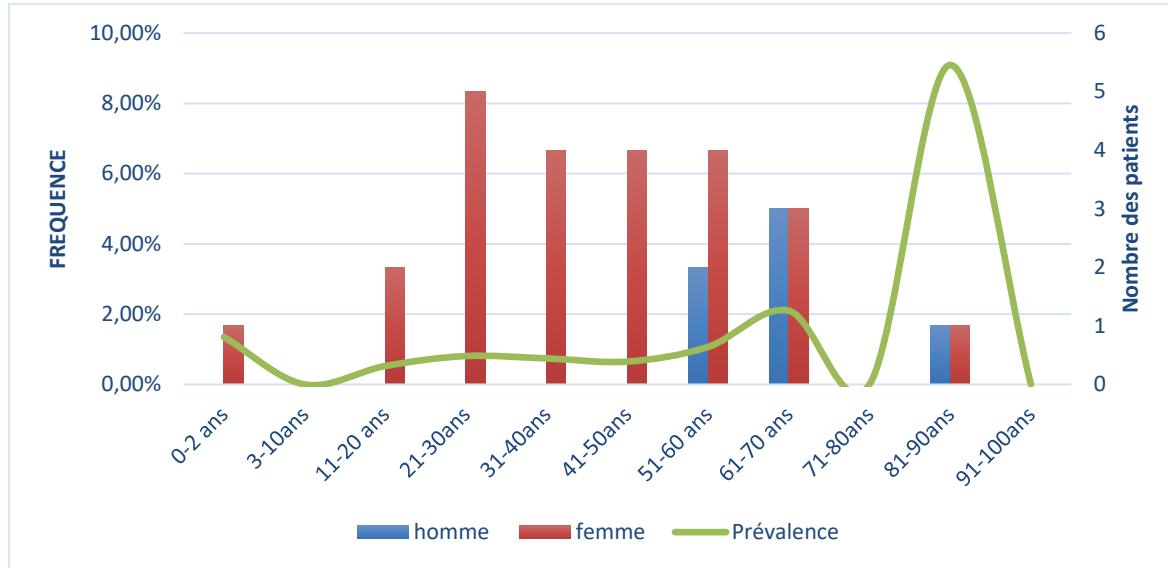


Figure-40 : Répartition des Ac anti-CCP selon le sexe et les tranches d'âge.

### c. Concentration moyenne des Ac anti-CCP :

#### c.1. : Concentration moyenne selon le sexe :

La concentration moyenne des Ac anti-CCP était quasi-similaire chez les deux sexes (Figure-41).

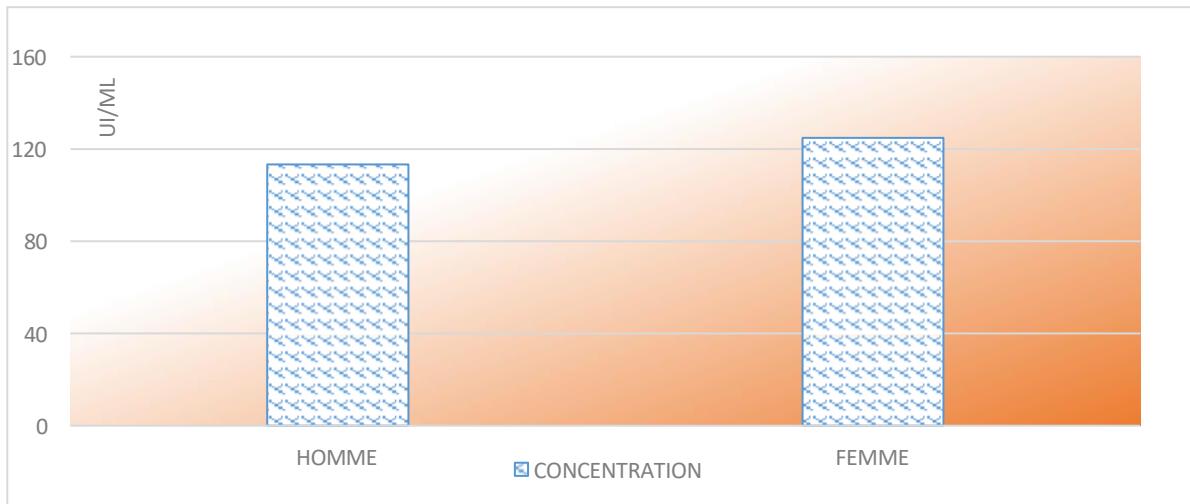


Figure-41 : Concentration moyenne des Ac anti-CCP selon le sexe.

#### c.2 : Concentration moyenne selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- Chez les patients de sexe masculin, les concentrations moyennes ont augmenté

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

progressivement avec l'âge, atteignant un maximum entre 61 et 70 ans, avant de diminuer.

- Chez les femmes, les concentrations étaient plus élevées chez les jeunes adultes (11–20 ans), puis ont baissé progressivement après les cinquantaines.
- En résumant, les hommes ont présenté des concentrations plus élevées que les femmes dans les tranches d'âge intermédiaires (51–80 ans) (Figure-42).

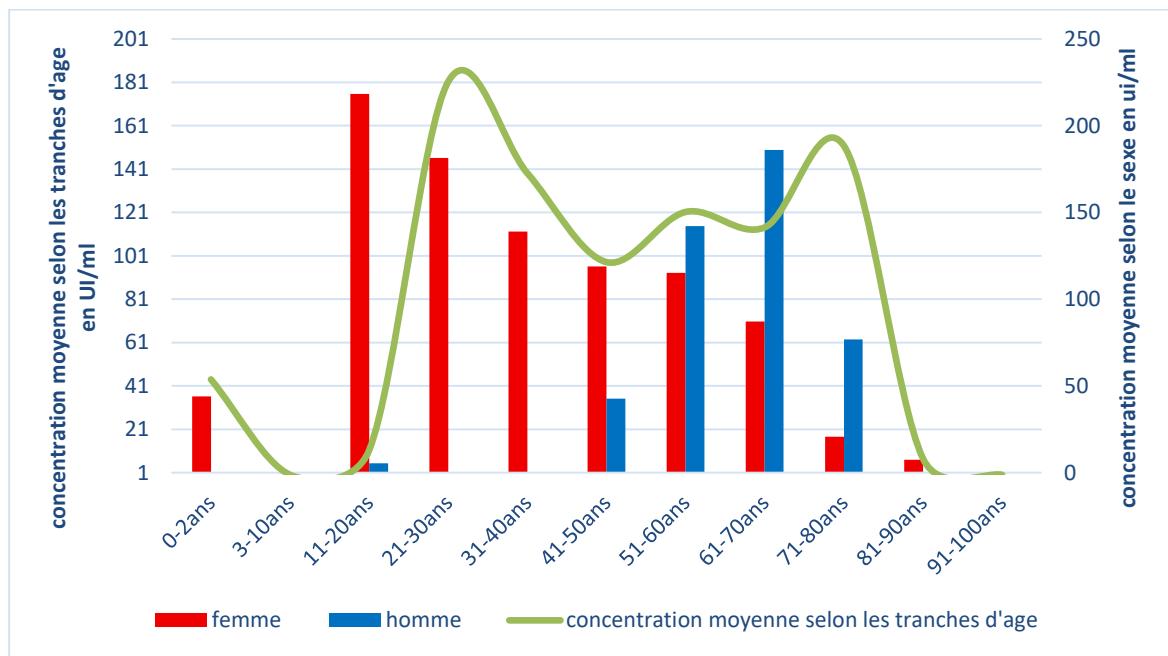


Figure-42 : Concentration moyenne des Ac anti-CCP selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

**3.6 Le facteur rhumatoïde (FR) :**

a. Répartition selon le sexe :

Le facteur rhumatoïde était positif chez 30 patients, soit 0.86% des cas, avec une large dominance féminine : 24 cas (soit 80 %), contre 6 cas masculins (Figure-43).

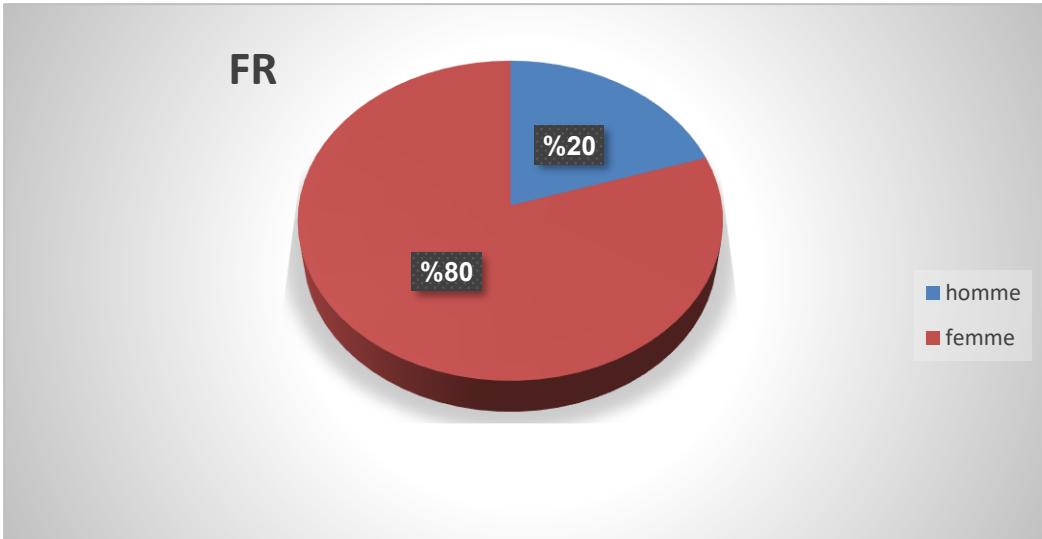


Figure-43 : Répartition de la positivité du facteur rhumatoïde selon le sexe.

b. Répartition de la positivité du FR selon les tranches d'âges chez les deux sexes :

Le facteur rhumatoïde était plus fréquemment présent dans la population féminine sur toutes les tranches d'âge, sauf celle de 11–20 ans. La fréquence était marquée par deux pics : dans les tranches de 21–30 et 51–60 ans, Les données ont indiqué une absence totale de cas après 70 ans, sans distinction de genre (Figure-44).

Figure-44 : Répartition de la positivité du facteur rhumatoïde selon le sexe et les tranches d'âge.

c. Concentration moyenne du FR :

c.1 : Concentration selon le sexe :

La concentration moyenne du facteur rhumatoïde était nettement plus élevée chez le sexe féminin (environ 250 UI/ml) que chez le sexe masculin (environ 100 UI/ml (Figure-45).

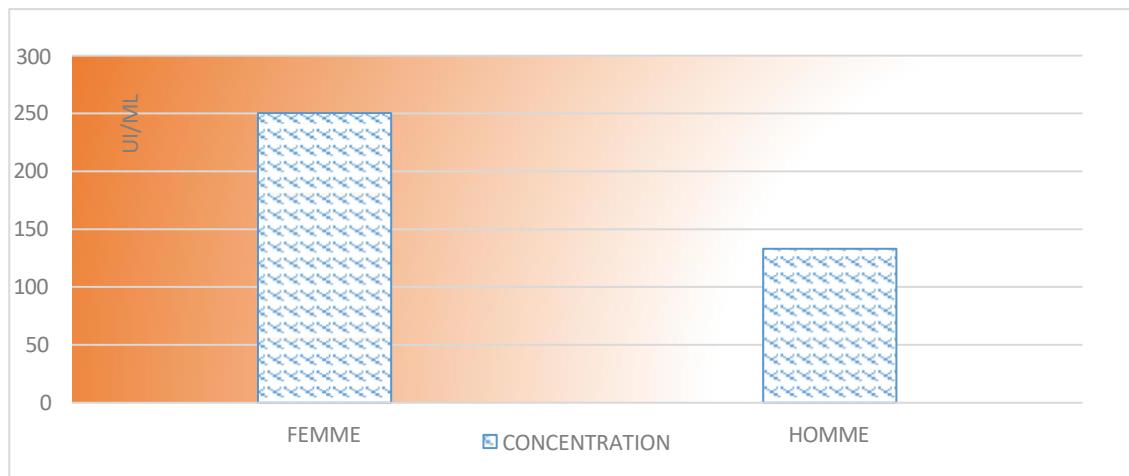


Figure-45 : Concentration moyenne du (FR)selon le sexe.

c.2 : Concentration du facteur rhumatoïde selon les tranches d'âge chez les deux sexes :

- Les concentrations du FR étaient beaucoup plus élevées chez le sexe féminin, surtout entre 21 et 50 ans, avec un pic notable entre 31 et 40 ans. En revanche, nous avons constaté une légère augmentation dans certaines tranches d'âge chez le sexe masculin, notamment entre 51–60 ans et 71–80 ans.
- Après 50 ans, les concentrations diminuaient drastiquement chez les deux sexes (Figure-46).

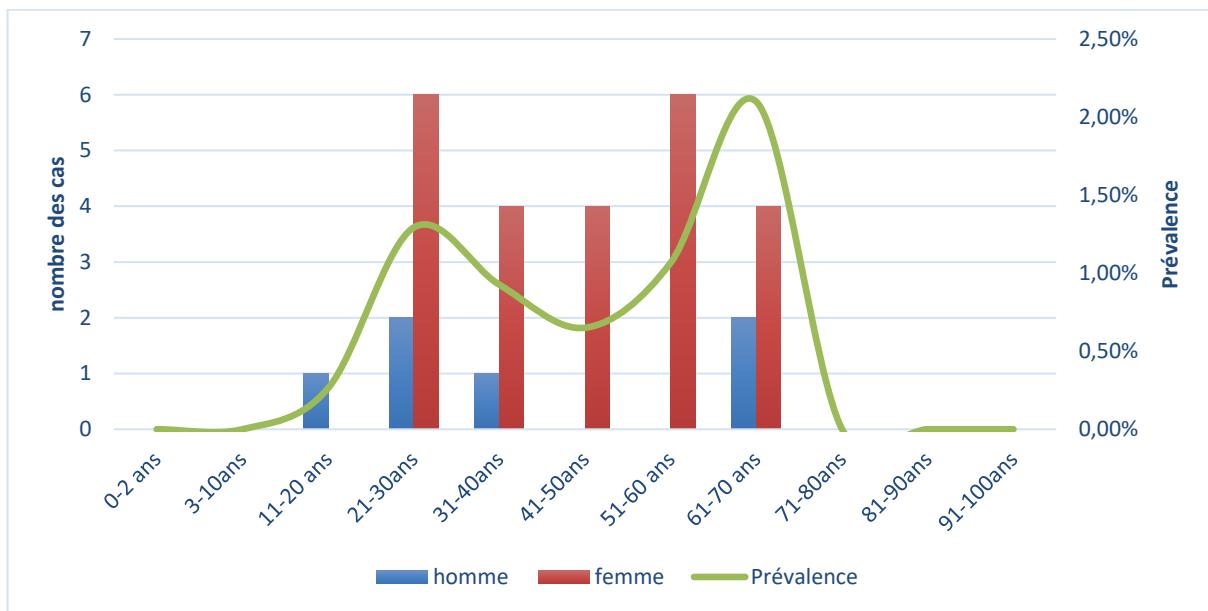


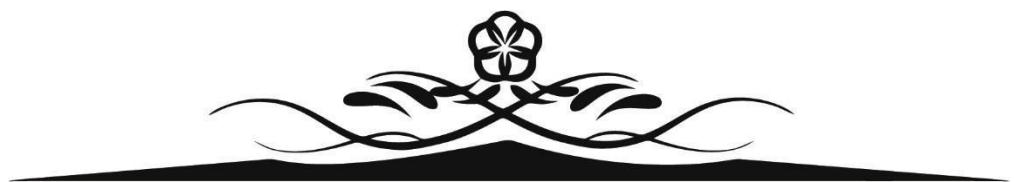
Figure-46 : concentration moyenne du facteur rhumatoïde selon les tranches d'âge chez les deux sexes.

**Tableau XXVI : Comparaison entre les tranches d'âge prédominantes pour différents auto-anticorps.**

Tableau XXV : comparaison entre les sex-ratios des différents auto-anticorps

Auto-anticorps	Tranche d'âge prédominante	P-value	Nombre des cas =3451	NT=1079	NT=2372		Sexe-ratio F/H de la population=2.19	
			Auto- anticorps	Hommes	Femmes	Fréquence	Sexe-ratio F/H	P-value
Ac AAN	3 à 10 ans et 71 à 80 ans	0.143						
Ac Anti-DNA natifs	71-80 ans	0.880						
Ac anti-nucléosome	51 à 60ans	0.646	Ac AAN	134	373	377	850	14,81 %
Ac Anti-histone	11 à 20 ans	0.025	Ac Anti-DNA natifs	8	227	34	633	1,21 %
Ac anti SSA Ro52	31 à 40 ans	0.173	Ac Anti-nucléosome	2	6	32	27	0.9%
Ac anti SSA Ro60	41-50 ans	0.267	Ac Anti-Histone	2	6	11	31	0.4%
Ac anti Sm	21 à 30 ans	0.857	Ac SSA 52	7	171	27	433	1 %
Ac anti Sm/RNP	21 à 30 ans	0.606	Ac SSB	5	163	18	436	0.6%
Ac ANCA	31 à 40 ans	0.977	Ac Sm	3	117	20	286	0.6%
Ac anti-TPO	21 à 30 ans et 61-70 ans	0.01	Ac Sm/RNP	4	80	24	90	0.8%
Ac anti -TG	31 ans à 40 ans	0.962	Ac ANCA	125	104	187	199	1.4%
Ac anti R-TSH	31 ans à 40 ans	0.456	Ac anti-TPO	3	122	30	278	9.5%
Ac anti GAD	21 ans à 30 ans	0.124	Ac anti-TG	3	44	5	131	2%
Ac anti TGA IgA	21 ans à 30 ans	0.865	AC anti R-TSH	4	32	12	101	5%
Ac Anti TGA Ig G	21 ans à 30 ans		Ac Anti-GAD	21	82	24	103	1%
Ac Anti b2 glycoproteine	21 ans à 40 ans	0.280	Ac anti-TGA IgA	8	135	21	192	0.8%
Ac anticardiolipine IgG	3 ans à 10 ans	0.922	Ac anti-TGA IgG	7	59	2	106	0.2%
Ac anticardiolipine IgM	41 ans à 50 ans	0.364	Ac Anti b2 glycoproteine	4	48	0	128	0.1%
Ac Anticorps anti-phospholipides IgM	11 ans à 50 ans	0.695	Ac anticardiolipine IgG	2	79	8	196	0.2%
Ac antiphospholipides IgG	21 ans à 30 ans	0.011	Ac anti cardiolipine IgM	3	66	5	175	0.2
Ac anti M2	41 à 50 ans		Ac anti- phospholipides IgM	1	99	3	217	1%
Ac anti LC1	-----		Ac anti-phospholipides IgG	4	115	6	253	0.2%
Ac anti LKM1	-----		Ac anti M2	3	53	15	119	0.5%
Ac anti F-actine	41 ans à 50 ans	0.977	Ac anti LC1	0	33	0	55	--
Ac anti tissue GP210	31 ans 40 ans	0.173	Ac anti LKM1	0	71	0	129	--
Ac anti tissue SP100	41 ans à 50 ans	0.267	Ac anti SLA	0	40	2	80	--
FR	61 ans à 70 ans	0.229	Ac anti F-actine	0	63	1	121	--
Ac anti-CCP	31ans à 70 ans	0.005	Ac Anti tissue GP210	0	11	5	38	0.1%

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et



# DISCUSSION

## I. Les auto-anticorps :

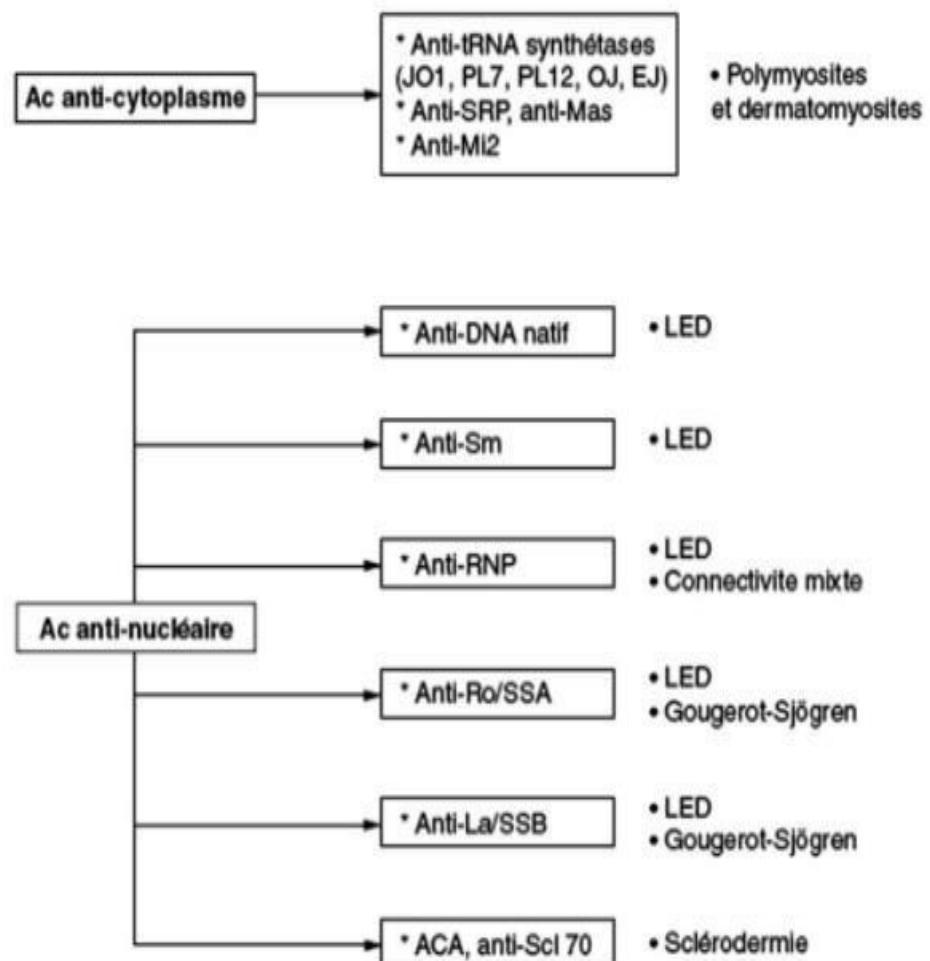
Les auto-anticorps sont définis comme des anticorps dirigés contre les constituants propres de l'organisme (le « soi »), par opposition aux anticorps ciblant des agents exogènes (le « non-soi »). Leur présence est fréquemment associée à des maladies auto-immunes, où ils jouent un rôle, soit comme facteurs pathogéniques, soit comme marqueurs associés au processus pathologique [3]. De ce fait, les auto-anticorps sont souvent considérés comme des biomarqueurs diagnostiques, et parfois pronostiques, dans le cadre de ces pathologies.

On distingue généralement cinq grandes catégories d'auto-anticorps ayant un diagnostic dans les maladies auto-immunes :

- Les anticorps antinucléaires (AAN) : Ces auto-anticorps sont des marqueurs caractéristiques des maladies auto-immunes systémiques non spécifiques d'organe, telles que le lupus érythémateux systémique, les connectivites mixtes ou les myosites.
- Les anticorps anti-tissus, anti-organes ou anti-cellules : Ils sont spécifiques des maladies auto-immunes ciblant un organe particulier, telles que la thyroïdite auto-immune, l'hépatite auto-immune ou le diabète de type 1.
- Les anticorps IgM ,IgG : communément appelés facteurs rhumatoïdes, sont caractéristiques de certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde.
- Les anticorps anti-phospholipides (APL) : Ils constituent les marqueurs du syndrome des anti phospholipides. Ce syndrome peut se présenter sous deux formes : primaire, lorsqu'il existe de manière isolée, ou secondaire, lorsqu'il est associé à une autre maladie auto-immune.
- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : Ces auto-anticorps sont dirigés contre diverses enzymes cytoplasmiques des neutrophiles et représentent des marqueurs de grande valeur diagnostique pour les vascularites systémiques [4].

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

Les principaux auto-anticorps antinucléaires (AAN) ainsi que leurs spécificités respectives, les plus fréquemment recherchés en pratique clinique, sont présentés dans la Figure-47 ci-dessous.



LED : lupus érythémateux disséminé.  
ACA : anticorps anti-centromère.

Figure-47 : Principales spécificités auto-anticorps et leurs associations cliniques au cours des maladies de système.

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

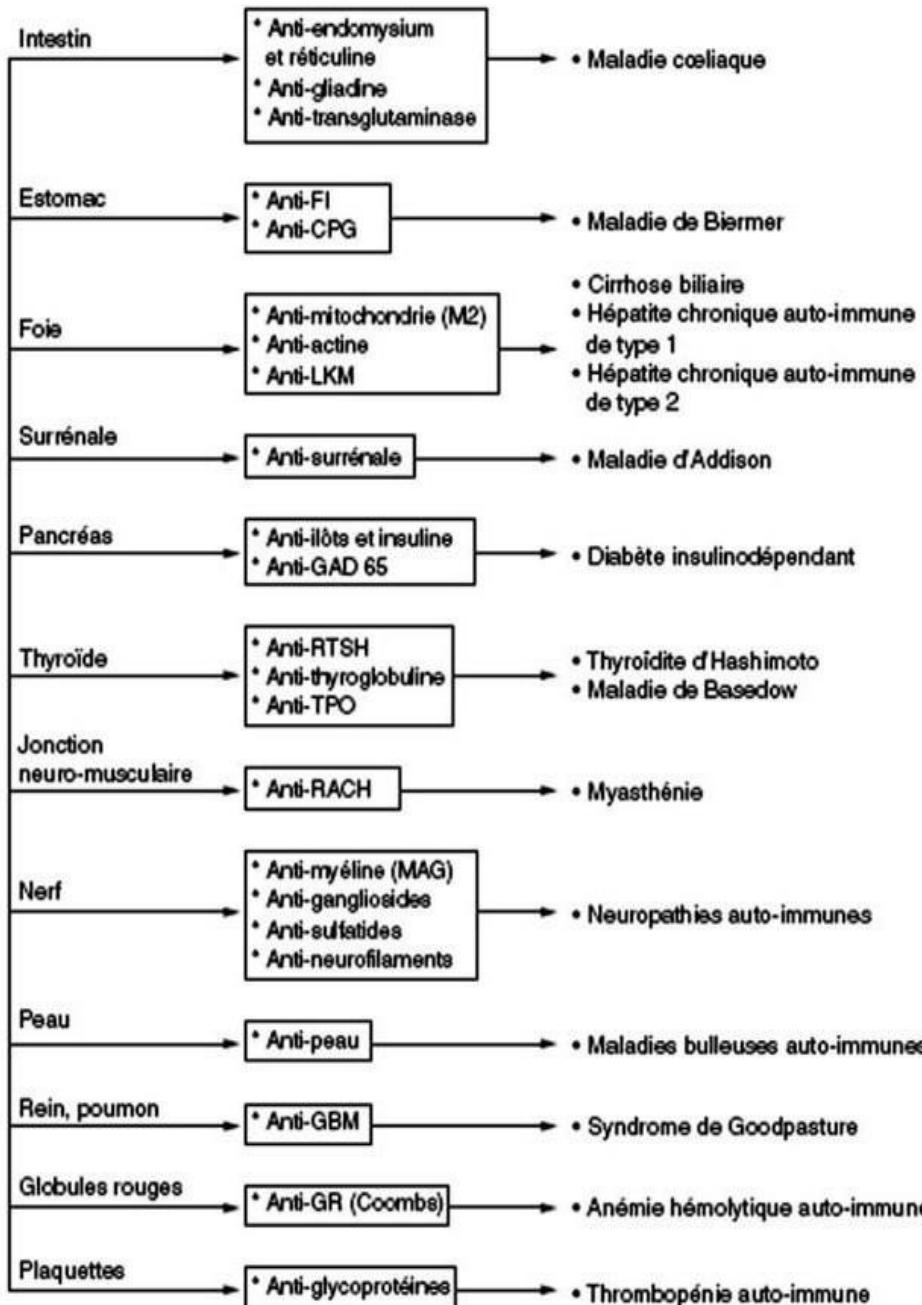


Figure-48 : Principaux autoanticorps associés aux maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

## 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 [5].

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 [6].

La recherche des auto-anticorps joue un rôle fondamental en pratique clinique, notamment pour le diagnostic, le suivi et le pronostic des maladies auto-immunes. Ces biomarqueurs permettent d'identifier les pathologies auto-immunes, qu'elles soient systémiques ou spécifiques d'organes, en orientant le clinicien vers un diagnostic précis. Leur spécificité diagnostique est un atout majeur, car certains auto-anticorps sont directement associés à des maladies bien définies, facilitant ainsi une prise en charge rapide et adaptée [3].

## III. Les autoanticorps associés aux maladies auto-immunes non spécifiques d'organes et leurs titres selon de l'âge et le sexe.

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

#### 1.1 Généralités :

Les anticorps antinucléaires constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre divers composants du noyau cellulaire. Ils jouent un rôle clé dans le diagnostic des maladies auto-immunes, en particulier les connectivites et le (LES), la sclérodermie ou encore le syndrome de Sjögren.

On distingue deux principaux sous-groupes d'anticorps antinucléaires selon leurs cibles :

❖ Anticorps dirigés contre les acides nucléiques et les nucléoprotéines :

Ces auto-anticorps ciblent directement les composants fondamentaux du noyau :

- Anticorps anti-ADN : dirigés contre l'ADN double brin (anti-dsDNA) ou simple brin (anti-ssDNA).
- Anticorps anti-Histones.

❖ Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles :

Ces anticorps reconnaissent des antigènes nucléaires extraits de cellules thymiques, appelés

"EXTRACTABLE NUCLEAR ANTIGENS" (ENA) :

- Anticorps anti-Sm.
- Anticorps anti-RNP.
- Anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La).
- Anticorps anti-Scl70.
- Anticorps anti-Jo1.
- Et autres.

Les AAN peuvent également cibler des structures spécifiques du noyau, telles que [7] :

- Le nucléole.
- Le centromère.

• Dépistage des AAN :

La recherche des anticorps antinucléaires se fait en deux étapes :

- Dépistage : une première analyse permet de détecter la présence d'anticorps antinucléaires.
- Identification : en cas de positivité, des tests spécifiques sont réalisés pour déterminer les cibles antigéniques précises.

Un résultat négatif au dépistage n'exclut pas totalement la présence d'AAN. Certains anticorps, comme les anti-SSA et les anti-Jo1, peuvent ne pas être détectés par les méthodes classiques de dépistage [8].

❖ Facteurs influençant la présence des AAN :

- Âge : La prévalence des anticorps antinucléaires augmente avec l'âge, même chez les individus en bonne santé.
- Sexe : Les femmes, en particulier en âge de procréer, présentent une prévalence plus élevée d' anticorps antinucléaires, en lien avec des facteurs hormonaux.

• Techniques de détection :

La méthode la plus couramment utilisée pour la détection des AAN est l'immunofluorescence indirecte (IFI). Cette technique est réalisée sur :

- Coupes de foie de rat : méthode historique, moins utilisée aujourd'hui.
- Cellules Hep-2 : standard actuel, offrant une meilleure sensibilité et permettant de détecter des profils de fluorescence spécifiques [9].

• Principe :

Le sérum du patient dilué est mis en contact avec le substrat (coupes de foie ou cellules Hep-2). Après incubation avec un anticorps secondaire marqué par un fluorochrome, la fluorescence est observée au microscope. Le titre correspond à l'inverse de la dernière dilution positive [9].

• Résultats :

L'analyse des résultats repose sur l'observation des différents motifs de fluorescence, qui peuvent orienter vers des spécificités auto-antigéniques. Les principaux aspects observables sont [10] :

- Homogène : Fluorescence uniforme de tout le noyau, sauf les nucléoles. Souvent associée aux anticorps anti-ADN ou anti-Histones.
- Moucheté : Présence de grains fins non comptables dans le noyau, Associé aux anticorps anti-ENA (anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB).
- Nucléolaire : Fluorescence des nucléoles, Observée dans certaines formes de sclérodermie.

- Périnucléaire : Fluorescence homogène avec une ligne fine entourant le noyau. La plaque équatoriale est négative.
- Centromérique : Présence d'environ 40 grains égaux dans les noyaux des cellules Hep-2, visibles uniquement en interphase, Typique de la sclérodermie limitée (syndrome CREST).
- A grains nucléaires multiples (dots nucléaires) : 1 à 25 grains par noyau, inégaux, non présents dans les nucléoles et absents en mitose.
- Fluorescence cytoplasmique : Une fluorescence cytoplasmique peut également être observée (mitochondries, ribosomes, filaments, etc.). Dans ce cas, un contrôle sur coupes d'organe est nécessaire pour confirmer la spécificité.

L'aspect de la fluorescence peut fournir des indications sur la spécificité des auto-anticorps, mais il ne suffit pas à établir un diagnostic précis. Des tests spécifiques complémentaires (ELISA, etc..) sont nécessaires pour caractériser les AAN détectés [11].

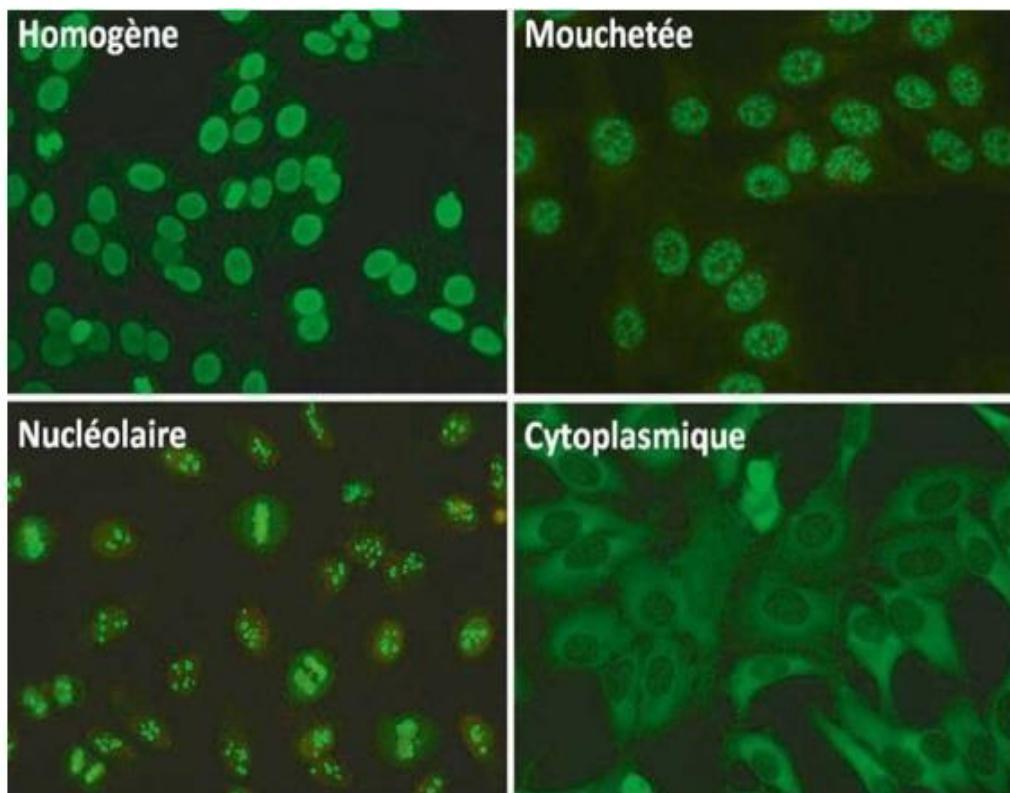


Figure-49 : Anticorps anti-nucléaires, aspects de la fluorescence [11].

- Valeur diagnostique des anticorps antinucléaires :

Les anticorps antinucléaires sont détectés dans des nombreuses pathologies (tableau II), mais ils sont particulièrement fréquents et observés à des titres élevés dans le (LES). Toutefois, il est généralement admis qu'il n'existe pas de corrélation significative entre le titre des AAN et l'activité ou l'évolution de la maladie [7].

Tableau II : Fréquence des AAN dans les différentes maladies [9].

Maladies	AAN (%)
Lupus Erythémateux Disséminé	72-100
Lupus Discoïde	22-46
Lupus Induit	15-77
Connectivites Mixtes	100
Syndrome de Sjögren	40-70
Sclérodermie 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 natifs :

Les anticorps anti-ADN appartiennent à un groupe hétérogène d'auto-anticorps qui jouent un rôle central dans le diagnostic et le suivi des maladies auto-immunes, en particulier le lupus érythémateux systémique (LES).

On distingue trois types principaux d'anticorps anti-ADN, selon leur spécificité et

leur association avec les maladies :

- ❖ Anticorps qui se combinent exclusivement avec l'ADN natif (bicaténaire) :

Ce sont les auto-anticorps les plus spécifiques du LES, aux côtés des anticorps anti-Sm.

Leur présence est hautement évocatrice de la maladie et peut suffire à affirmer le diagnostic dans un contexte clinique compatible. Ces anticorps sont étroitement associés aux atteintes viscérales, notamment la glomérulonéphrite lupique.

- ❖ Anticorps qui se combinent à la fois avec l'ADN natif et l'ADN dénaturé :

Ils sont très caractéristiques du LES et représentent les anticorps anti-ADN natif les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints. Leur détection est indicative d'une activité importante de la maladie.

- ❖ Anticorps dirigés contre l'ADN dénaturé (simple brin) :

Ces anticorps ne sont pas spécifiques du LES. On les retrouve dans plus de 50 % des cas de lupus induit par des médicaments et dans d'autres connectivités ou syndromes inflammatoires d'étiologies variées. Ils sont également fréquents chez les personnes âgées sans pathologie auto-immune associée [7].

- Techniques de détection :

Plusieurs techniques sont utilisées pour la mise en évidence des anticorps anti-ADN natifs. Ces méthodes diffèrent par leur sensibilité, leur spécificité et leur capacité à fournir des informations supplémentaires (titre, classe d'anticorps, affinité, etc.).

- Immunofluorescence indirecte sur *\*Crithidia luciliae* :

- Cette technique utilise comme substrat antigénique l'ADN natif contenu dans le kinétoplaste d'un trypanosome non pathogène pour l'homme (*Crithidia luciliae*).  
  
- Elle est très spécifique et sensible pour la détection des anticorps anti-ADN natif.

- Elle permet un dosage semi-quantitatif des anticorps, ainsi que la détermination de leur classe (IgG, IgM, IgA) et de leur capacité à fixer le complément [12].

➤ Test de Farr :

- Ce test repose sur la formation de complexes antigène-anticorps entre l'ADN natif marqué par un radio-isotope et les anticorps présents dans le sérum.
- Il est particulièrement sensible et détecte les anticorps anti-ADN natif de forte affinité, lesquels sont souvent associés aux formes sévères de LES, notamment celles avec atteinte rénale.
- Bien que très précis, cette technique est moins utilisée en raison de la manipulation de substances radioactives.

➤ Dosages immuno-enzymatiques (ELISA) :

- Réalisés en phase solide, ces tests sont aussi sensibles et spécifiques que le test de Farr.
  - La technique ELISA permet également de déterminer la classe des anticorps anti-ADN natif (IgG, IgM, IgA).
  - Cette méthode est largement utilisée en pratique clinique en raison de sa simplicité et de son accessibilité [13].
- Valeur diagnostique des anticorps anti-ADN natifs :

❖ Spécificité pour le LES :

Les IgG anti-ADN natifs sont très spécifiques du LES et constituent un marqueur biologique clé de cette maladie. Ces anticorps sont présents chez plus de 90 % des patients atteints de LES à un moment donné de leur maladie [14].

❖ Corrélation avec l'activité de la maladie :

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

Le titre des anticorps anti-ADN natif est étroitement corrélé à l'activité du LES [12].

Une augmentation de leur concentration sérique est souvent associée à une exacerbation de la maladie, en particulier à l'apparition ou à l'aggravation d'une atteinte viscérale, notamment rénale (glomérulonéphrite lupique). Leur suivi régulier est donc essentiel pour surveiller l'évolution de la maladie et ajuster les traitements.

❖ Classe des anticorps :

Les IgG anti-ADN natif sont les plus spécifiques du LES et sont associées aux formes les plus sévères de la maladie. Les IgM anti-ADN natifs, en revanche, sont moins spécifiques et peuvent être détectées dans d'autres connectivités ou au cours de certaines infections virales [12].

❖ Anticorps anti-ADN natifs et lupus induit :

Dans le lupus induit par des médicaments (ex. Hydralazine, Isoniazide, Procainamide), les anticorps anti-ADN natifs sont moins fréquents que les anticorps anti-histones. Lorsqu'ils sont présents, ils se limitent souvent aux IgM et ne s'accompagnent généralement pas d'une atteinte viscérale sévère.

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

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive +
IFI sur C. luciliae	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 résidus d'arginine et de lysine, associées à l'ADN pour former la chromatine. On distingue cinq classes principales d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4. Des anticorps dirigés contre ces différentes classes d'histones ont été identifiés, notamment dans le lupus, bien qu'ils ne soient pas spécifiques à cette pathologie [15].

- Techniques de détection :

Les premières méthodes de détection des anticorps anti-histones, telles que la fixation du complément et l'immunofluorescence indirecte (IFI), présentaient des limites en termes de reproductibilité et de sensibilité. Ces techniques ont été largement remplacées par des méthodes immuno-enzymatiques, comme le test ELISA, qui utilisent des fractions isolées d'histones comme substrats antigéniques [16].

- Signification clinique des anticorps anti-histones :

Les anticorps anti-histones sont parmi les auto-anticorps les plus fréquemment observés dans le LES, bien que les anti-H1 et anti-H2B soient les plus fréquents.

Une association étroite entre les réponses auto-immunes dirigées contre l'ADN et les histones a été mise en évidence : la majorité des patients positifs pour les anticorps anti-ADN présentent également des anticorps anti-histones. Cependant, l'inverse n'est pas systématique, Les anticorps anti-histones pouvant être présents en l'absence d'anticorps anti-ADN [17].

➤ Anticorps anti-histones et lupus induit par les médicaments :

Dans 100 % des cas de lupus induits par les médicaments, des anticorps anti-histones sont détectés. Le dimère H2A-H2B, seul ou associé à l'ADN, constitue la cible principale des anticorps anti-histones dans ces formes induites. La présence d'anticorps anti-histones H2A-H2B de classe IgG est corrélée aux formes symptomatiques de lupus induits par des agents tels que la Procaïnamide, la Quinidine ou la D-pénicillamine.

Ces anticorps sont retrouvés dans le lupus systémique à une fréquence de 15 à 20 %. Dans le lupus induit par l'Hydrazine, les anticorps réagissent préférentiellement contre les histones H3 et H4 isolées, non associées à l'ADN. Un résultat négatif pour les anticorps anti-histones est un critère important dans le diagnostic différentiel, suggérant fortement un LES idiopathique plutôt qu'un lupus induit par les médicaments [18].

➤ Anticorps anti-histones et autres syndromes auto-immuns :

Les anticorps anti-histones sont également présents dans d'autres maladies auto-immunes, notamment les rhumatismes inflammatoires. Leur prévalence varie selon la pathologie et sa gravité :

- Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) : ces anticorps sont détectés chez 15 % des patients dans les formes non compliquées, mais leur fréquence augmente à 75 % en cas de vascularite associée, et à 83 % dans les formes compliquées par un syndrome de Felty.
- Dans la PR juvénile, les anticorps anti-histones sont retrouvés dans 50 à 75 % des cas, particulièrement dans les formes associées à une uvéite.

Ainsi, les anticorps anti-histones occupent une place importante dans le diagnostic et la compréhension des mécanismes auto-immuns de plusieurs pathologies, bien que leur spécificité reste limitée à certaines conditions.

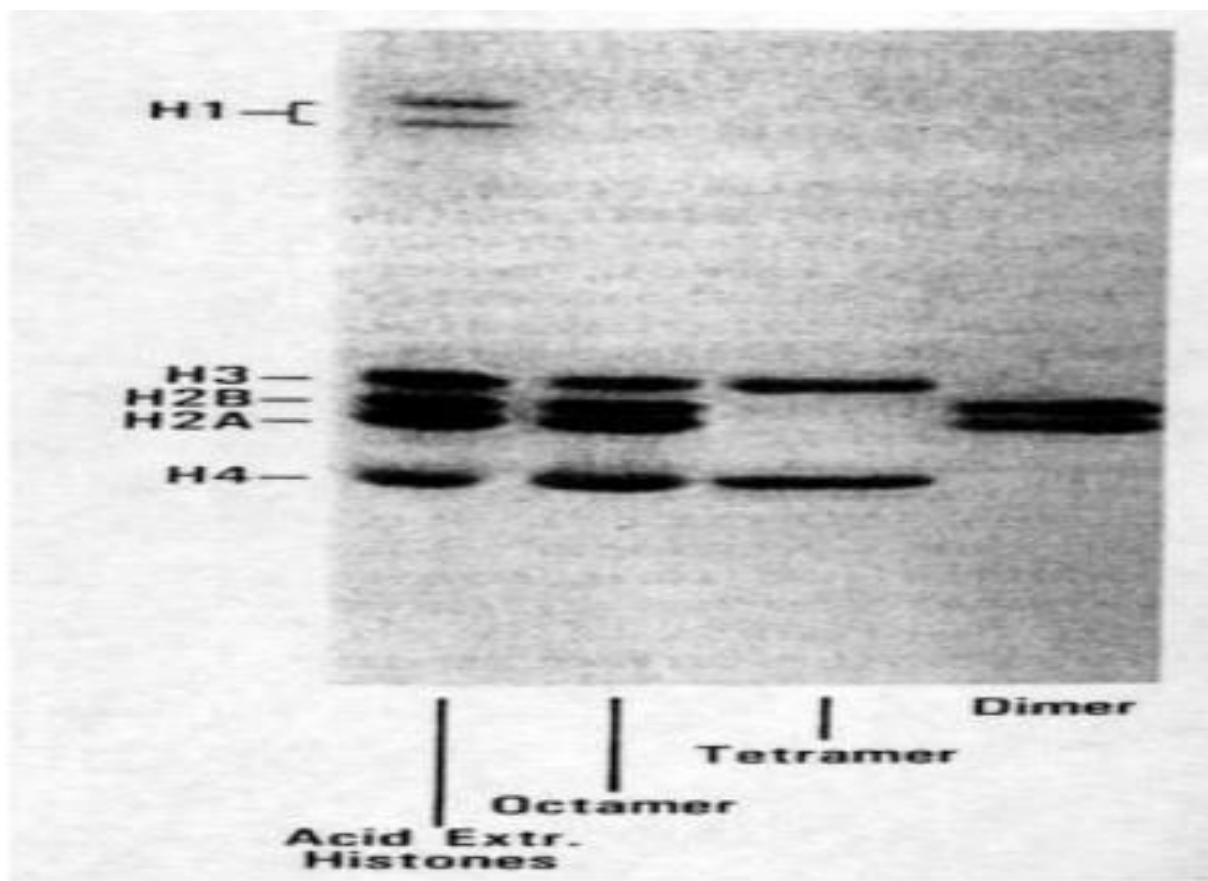


Figure-50 : Différents types d'histones en immunoélectrophorèse.

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 [19].

- Techniques de détection

La détection des anticorps anti-centromères repose principalement sur l'immunofluorescence indirecte (IFI), réalisée sur des substrats riches en cellules en division, comme les cellules Hep-2. Ces anticorps produisent un marquage fluorescent caractéristique [20] :

- Dans les cellules en métaphase, un marquage des chromosomes au niveau de la plaque équatoriale est observé.
- Dans les cellules en interphase, un marquage moucheté des noyaux est visible, correspondant à 46 points fluorescents uniformes en taille, intensité et répartition.

- Signification clinique des anticorps anti-centromères :

- Syndrome CREST :

Les anticorps anti-centromères sont fortement associés au syndrome CREST (forme limitée de sclérodermie), avec une sensibilité d'environ 95 %. En revanche, ils sont rarement présents dans les formes systémiques de sclérodermie, où les anticorps anti-Scl70 prédominent. Cette distinction est telle que certains auteurs considèrent la présence d'anticorps anti-centromères et d'anticorps anti-Scl70 comme mutuellement exclusive [20].

- Cholangite biliaire primitive :

Les anticorps anti-centromères peuvent également être détectés chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP), une pathologie parfois associée à la sclérodermie. Dans ce contexte, ils sont généralement liés à une forme CREST [21].

- d. Les différents anticorps anti-ECT ou anti-ENA :

Les anticorps anti-ECT (extraits cellulaires thymiques) ou anti-ENA sont des autoanticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles, présents dans des extraits de cellules thymiques de lapin. Ces anticorps permettent de reconnaître des ribonucléoprotéines spécifiques associées à divers ARN [22].

- Techniques de détection :

Plusieurs méthodes ont été développées pour détecter ces anticorps :

- Hémagglutination passive : Utilise des hématies recouvertes d'antigènes nucléaires, elle permet de détecter uniquement les anticorps anti-Sm et anti-RNP. Cette méthode est désormais obsolète [23].
- Immunodiffusion double en gélose et contre-immunoélectrophorèse : Basées sur l'immunoprécipitation, ces techniques utilisent des extraits de cellules thymiques de lapin. Elles permettent de détecter la majorité des anticorps anti-ENA, bien que certains nécessitent des substrats spécifiques (ex. : thymus de veau ou rate humaine pour les anticorps anti-Ro/SS-A) [20].
- Méthodes Immunoenzymatiques (ELISA) : Peu utilisées en pratique courante en raison de la difficulté à obtenir une gamme complète d'antigènes purifiés. Les antigènes recombinants produits par génie génétique sont limités car ils ne contiennent que les chaînes protéiques des ribonucléoprotéines, excluant les ARN associés. [10]
- Principaux anticorps anti-ECT et leur signification clinique :

- ❖ Anticorps anti-Sm :

Découverts par Eng Tan, ces anticorps sont hautement spécifiques du lupus érythémateux disséminé, avec une prévalence de 10 à 25 % chez les patients. Ils reconnaissent des protéines associées à des ARN riches en uridine (Usn RNP), notamment les déterminants antigéniques B'/B, D, E, F et G. Ces protéines sont impliquées dans l'épissage des ARN pré-messagers. Bien qu'ils aient une forte valeur diagnostique, leur présence n'est pas corrélée à la sévérité ou à l'évolution de la maladie [24].

- ❖ Anticorps anti-U1RNP :

Les anticorps anti-RNP ont été identifiés par Sharp en 1971, ces anticorps sont des marqueurs sérologiques de la connectivité mixte. Ils reconnaissent le polypeptide de 70 kDa de la molécule U1-RNP, ainsi que les déterminants A et C. Présents dans 25 à 30 % des cas

de LED, ils peuvent également être retrouvés dans d'autres pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, la polymyosite et le lupus induit par les médicaments. Comme les anticorps anti-Sm, ils participent à l'épissage des ARN pré-messagers [8].

❖ Anticorps anti-Ro/SS-A:

Décrits pour la première fois en 1962, ces anticorps ciblent des ribonucléoprotéines composées de protéines (60 et 52 kDa) associées à de petits ARN cytoplasmiques (Y1 à Y5) [25]. Leur détection nécessite des substrats spécifiques (extraits de splénocytes humains) [26], car ils ne sont généralement pas détectés par immunofluorescence sur cellules Hep-2.

- 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 montré 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 [26]. 5 à 10% 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 [27].
  - 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 [28].

- 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 [29].

- ❖ Anticorps anti-La/SS-B :

Associés aux anticorps anti-Ro, ces anticorps ciblent une protéine phosphorylée de 48 kDa liée à des ARN transcrits par l'ARN polymérase III [30]. Leur prévalence est de 70 % dans le GS primaire et de 5 à 15 % dans le GS secondaire. Bien que rares dans la LED (5 à 15 % des cas), leur présence incite à rechercher un syndrome de Gougerot-Sjögren associé [25].

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 atteint 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 [25].

- ❖ Anticorps anti-Ma :

Impliqués dans des formes graves de LED avec atteinte rénale, hypertension artérielle et atteinte neurologique. Ces anticorps reconnaissent des protéines de la famille Ma (Ma1 : 37 kDa et Ma2 : 40 kDa) [31].

- ❖ Anticorps anti-PCNA :

Ciblent une protéine de 36 kDa identifiée comme un cofacteur de l'ADN polymérase delta. DéTECTÉS par immunofluorescence sur cellules Hep-2, ils sont présents chez moins de

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

5 % des patients atteints de LED. Ils caractérisent les formes graves de LED avec atteinte rénale et neurologique [9].

Tableau IV : Fréquence des différents auto-AC dans les différentes connectivites [22].

	AND natifs	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 Jo1, cible des anticorps anti-Jo1, est une protéine présente dans le noyau des hépatocytes de veau et des fibres musculaires humaines. En immunofluorescence indirecte, ces anticorps produisent un marquage moucheté caractéristique. L'antigène Jo1 est une glycoprotéine de 150 kDa, résistante aux enzymes DNAase et RNAase, mais sensible à la trypsine [32].

L'AC anti-Jo1 présent dans [33] :

- 31 % des polymyosites (PM), en particulier en présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle.
- 4,5 % des dermatomyosites (DPM).
- 4,5 % des formes de chevauchement (Over lap syndromes) associant des connectivites avec une composante polymyositaire.

Ces anticorps ne sont pas retrouvés dans les connectivites sans atteinte musculaire polymyositaire, ni dans les dystrophies musculaires non inflammatoires, ce qui en fait un marqueur spécifique des myopathies inflammatoires auto-immunes.

❖ Anticorps anti-PM/Scl :

Les anticorps anti-PM/Scl produisent une fluorescence nucléolaire homogène en IFI. Ils ciblent des antigènes nucléaires solubles constitués de 11 protéines dont le poids moléculaire varie entre 20 et 110 kDa. Ces anticorps sont principalement associés aux syndromes de chevauchement polymyosite-sclérodermie, caractérisés par des manifestations cliniques mixtes (signes de polymyosite et sclérodermie) et un risque accru d'atteinte rénal [34].

❖ Anticorps anti-Nor 90 :

Les anticorps anti-Nor 90 reconnaissent une protéine de 90 kDa localisée au niveau du centre organisateur du nucléole. En IFI, ils produisent une fluorescence nucléolaire mouchetée. Bien qu'ils soient parfois retrouvés dans les sclérodermies, ils ne sont pas spécifiques de cette pathologie. Leur présence est fréquemment rapportée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren [35].

❖ Anticorps anti-Ku :

Les anticorps anti-Ku ciblent une protéine non histone de la chromatine de 80 kDa. Leur marquage en IFI peut être nucléolaire, mais il est plus souvent décrit comme un marquage nucléaire réticulé. Ces anticorps sont fréquemment détectés dans les syndromes de chevauchement impliquant une polymyosite et une sclérodermie, à l'instar des anticorps anti-PM/Scl [35].

❖ Anticorps anti-PM1 :

Décrits par Reichlin par immunoprécipitation à partir d'un extrait de thymus de veau, les anticorps anti-PM1 sont présents dans : 60 % des polymyosites (PM). 17 % des dermatomyosites (DPM). 85 % des polymyosites associées à une sclérodermie. En dehors des syndromes de chevauchement avec la sclérodermie, ces anticorps n'ont pas de valeur diagnostique pour définir une forme clinique spécifique de polymyosite. [36].

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

- Valeur diagnostique des anticorps anti ECT (ENA) :

Tableau V : les principaux anticorps antinucléaires, leurs cibles antigéniques et leurs fréquences lors des différentes affections systémiques [30].

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% dès 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	Topoisomerase I 70 kD
Anti-La/SS-B	50% des GS I 20% des GSII 10% des LES	RNA 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 [37].

**1.2 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité et les titres des AAN :**

a) Les AAN selon le sexe :

Cette étude, en comparaison avec des recherches internationales, a mis en lumière à la fois des similitudes et des différences concernant le sex-ratio des anticorps antinucléaires (AAN).

Le seuil de positivité des anticorps antinucléaires (ANA) a varié entre 1/80 et 1/320 selon les études, notre recherche ayant établi un seuil de 1/80. Cela a permis une comparaison directe avec plusieurs travaux. Le sex-ratio (F/H) de 2,8 observé dans notre étude a confirmé la prédominance féminine, ce qui est cohérent avec les résultats dans la littérature.

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

L'étude	Le nombre des cas étudiés	Seuil de positivité des AAN	Sex-ratio F/H
Pawel Krzemień[38] 2022, Poland	1731	1/80	3.9
Carlo Selmi et al [39] 2015, Italy	2690	1/80	1.9
G. Verstegena et al [40] 2014, Belgium	6422	1/80	1.8
Minoru Satoh et al [41] 2012, USA	4754	1/80	1.75
Nobuhide Hayashi et al [42] 2008, Japan	2181	1/160	2.9
Ya-Ping Guo et al [43] 2014, China	20970	1/320	2.7
Eddie Racoubian et al [44] 2016, Lebanon	10851	1/100	2.3
Kiran Imran et al [45] 2023, Pakistan	1966	1/80	3
Notre étude 2024	3451	1/80	2.8

b) Les AAN selon l'âge :

Notre étude, avec un seuil à 1/80, a rejoint la majorité des références, mais elle s'est distinguée par sa double population cible (enfants/seniors), suggérant des mécanismes auto-immuns distincts selon l'âge.

Tableau VII : la positivité des AAN et les tranches d'Age prédominantes selon différentes études :

L'étude	Seuil de positivité des ANA	La tranche d'âge prédominante
Poland [38]	1/160	60-70 ans et > 70 ans
Italy [39]	1/80	50-64 ans
Belgium [40]	1/80	13-30 ans
USA [41]	1/80	12-19 ans et > 70 ans
Japan [42]	1/160	20-30 ans et 61-70 ans
China [43]	1/320	20-40 ans
Lebanon [44]	1/100	< 20 ans et > 70 ans
Pakistan [45]	1/80	30-40 ans
Notre étude, 2024	1/80	3-10 ans et 71-80 ans

c) Les titres des AAN dans des études différentes :

Notre étude sur les anticorps antinucléaires a révélé des taux plus élevés que ceux observés dans les études comparatives. Les résultats ont montré que, 99 % des AAN positifs avaient un titre  $\geq 1/160$  dont 29 %  $\geq 1/320$ , 14,1 %  $\geq 640$  et 8 %  $\geq 1280$ .

En comparaison, des études menées au Pakistan [45], au Liban [44] et en Italie [39] ont rapporté des taux plus faibles, notamment pour les titres intermédiaires et élevés.

Tableau VIII : Les titres des AAN dans différentes études.

Seuil Étude	Titre des AAN				
	$\geq 1/80$	$\geq 1/160$	$\geq 1/320$	$\geq 1/640$	$\geq 1/1280$
Pakistan [45]	>55%	48.7%	2.6%	---	4.2%
Lebanon [44]	---	---	3.7%	1.7%	1.1%
Italy [39]	18.1%	6.1%	---	---	---
Notre étude	---	99%	29%	14.1%	8%

d) Positivité des autres spécificités des AAN et le sexe et l'âge selon différente étude [46] :

Notre étude a confirmé la prédominance féminine des auto-anticorps ENA, notamment Anti-SSA/Ro, mais elle a révélé une sous-population pédiatrique (3-10 ans) sous-estimée dans la littérature, suggérant des facteurs environnementaux précoce.

Les anti-SSA/Ro étaient l'auto-anticorps le plus fréquent chez cette tranche d'âge , suivi d'anti-U1RNP et anti-SSB /LA dans les deux études, hormis notre étude a rapporté des ratios F/H plus élevés et des données plus détaillées.

**Tableau IX : L'influence du sexe et l'âge sur la positivité des autres spécificités des AAN selon différentes études.**

Age	0-2ans F-H (F/H)	3-10ans FH(F/H)	11- 20ans FH(F/H)	21- 30ans F-H (F/H)	31- 40ans F-H (F/H)	41- 50ans F-H(F/H)	51- 60ans F-H(F/H)	61- 70ans F-H (F/H)	71-80ans F-H(F/H)	81- 90ans F-H (F/H)	91- 100ans F-H (F/H)	Sex-ratio par auto- anticorps F-H(F/H)	
Auto- Anticorps	★ : ØØ ▲ : X	★ 2-0(-) ▲ : X	★ 1-0(-) ▲ : ØØ	★ 4-1(4) ▲ : 2-0(-)	★ 2-0(-) ▲ : 2-0(-)	★ 1-0(-) ▲ : 1-0(-)	★ 0-1(-) ▲ : 2-0(-)	★ 0-0 ▲ : 2-0(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 00 ▲ : 00	
Anti-U1RNP	★ : ØØ	★ 2-0(-)	★ 1-0(-)	★ 4-1(4)	★ 2-0(-)	★ 1-0(-)	★ 0-1(-) ▲ : 2-0(-)	★ 0-0 ▲ : 2-0(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 00 ▲ : 00	
Anti-SSA/Ro	★ 0-2(-)	★ 3-0(-)	★ 7- 2(3.5)	★ 11-0(-) ▲ : 2-0(-)	★ 15-0(-) ▲ : 4-0(-)	★ 10-5(2) ▲ : 5-0(-)	★ 4-0(-) ▲ : 13- 1(13)	★ 7-1(7) ▲ : 11- 3(3.7)	★ 0-2(-) ▲ : 8-2 (2)	★ 0-0 ▲ : 0-1(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 5710(7.5) ▲ : 43-6(7.2)
ANTI-SSB /LA	★ 0-1(-)	★ 1-0(-)	★ 1-1(1)	★ 4-0(-)	★ 6-0(-)	★ 4-2(2)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 2-0(-) ▲ : 1-0(-)	★ 0-1(-) ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 00 ▲ : 00	
Anti-Sm	★ : ØØ	★ 1-1(1)	★ 2-1(2)	★ 5-1(5)	★ 1-0(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 4-0(-) ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 5-0(-) ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 18-5(3.6) ▲ : 2-0(-)	
Anti-Scl70	★ : ØØ	★ 1-0(-)	★ : ØØ	★ 1-0(-) ▲ : ØØ	★ 1-0(-) ▲ : ØØ	★ 0-0 ▲ : ØØ	★ 4-0(-) ▲ : ØØ	★ 0-0 ▲ : ØØ	★ 0-0 ▲ : ØØ	★ 0-0 ▲ : ØØ	★ 0-0 ▲ : ØØ	★ : 20-3(67) ▲ : ØØ	
ANTI-Jo-1	★ : ØØ	★ : ØØ	★ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ 1-0(-) ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : ØØ ▲ : ØØ	★ : 1-0(-) ▲ : ØØ	
Anti- centromère	★ : ØØ	★ : ØØ	★ 1-0(-) ▲ : 1-0(-)	★ 1-0(-) ▲ : 2-0(-)	★ 2-0(-) ▲ : 3-0(-)	★ 1-0(-) ▲ : 3-0(-)	★ 0-0 ▲ : 1-1(1)	★ 0-0 ▲ : 1-0(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ : 6-0(-) ▲ : 21-1(12)	
Anti-DNA	★ : ØØ	★ 1-0(-)	★ 0-1(-)	★ 2-0(-) ▲ : ØØ	★ 2-0(-) ▲ : ØØ	★ 0-1(-) ▲ : 1-1(1)	★ 0-0 ▲ : 1-0(-)	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 1-0(-) ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 0-0 ▲ : 0-0	★ 6-2(3) ▲ 2-1(2)	
Sex-ratio par tranches d'âge	★ : 3-0(-)	★ 7-1(7) 5(3)	★ 14- 3-0(-)	★ 28-2 (14)	★ 29-0(-) ▲ 8-0(-)	★ 22- 8(2.7)	★ 10- 1(10)	★ 17- 1(17)	★ 6-3(2) ▲ 19- 2(9.5)	★ 0-0 ▲ 0-1(-)	★ 0-0 ▲ : 00	★ 0-0 ▲ : 00	

(★ : notre étude, ▲ : l'étude menée au Japan, X : tranche d'âge exclue de l'étude, ØØ : aucun cas enregistré)

**1.3 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anti-ADN natifs :**

Le sex-ratio F/H s'a avéré nettement plus élevé, atteignant 4,25, par rapport aux études précédentes qui indiqueraient des ratios de 1,6 et 2,3. Cela a confirmé la forte prédominance féminine dans notre échantillon. La tranche d'âge la plus représentée (71–80 ans) a été en accord avec les données antérieures (75–84 ans), suggérant ainsi un lien entre l'âge avancé et la prévalence des anticorps anti-ADN.

Tableau X : la positivité des anti-DNA natifs selon le sexe et l'âge dans la littérature

L'étude	Nombre des cas positifs	Sex-ratio F/H	Tranche d'âge prédominante
AMELIA RUFFATTI et al [47] 1990, Italy	23	1.6	75–84 ans
Carlo Selmi,et al [39] 2016, Italy	17	2.3	---
Notre étude (2025)	42	4.25	71–80 ans

**1.4 Influence de l'âge et du sexe sur les titres des anti-ADN natifs :**

Notre étude a approfondi la corrélation entre les titres d'auto-anticorps anti-DNA et les variables démographiques (sexe et âge), un sujet encore peu documenté dans la littérature. Bien que rares, certaines recherches ciblées, comme l'étude de référence [48] portant sur des femmes de 22 à 32 ans, a déclaré des titres moyens de 133,2 UI/ml pour les anti-ADN natifs. Nos données ont allé dans le sens d'une disparité sexuelle marquée, avec des concentrations moyennes de 155,25 UI/ml chez les femmes contre seulement 50 UI/ml chez les hommes dans cette même tranche d'âge. Cet écart suggère non seulement une susceptibilité féminine accrue, mais invite également à explorer des mécanismes sous-jacents (hormonaux, génétiques ou épigénétiques) qui pourraient expliquer cette divergence.

## 2. Autres spécificités :

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

#### a) Généralités :

Les ANCA sont des Auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Deux spécificités majeures ont été décrites : anti-myélopéroxydase (MPO) et anti-protéinase 3 (PR-3) [49].

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 [50].

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 permis de définir trois types d'anticorps en fonction de la localisation de la fluorescence [51] :

- ❖ C-ANCA (fluorescence cytoplasmique),
- ❖ P-ANCA (fluorescence périnucléaire),
- ❖ X-ANCA (fluorescence atypique).

#### • Détection des ANCA

Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles sont détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte réalisée sur des granulocytes fixés à l'éthanol. Cette méthode permet de mettre en évidence différents types de fluorescence : une fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) ou périnucléaire (P-ANCA). En revanche, la présence d'une fluorescence nucléaire doit orienter vers des anticorps anti-nucléaires, dont la recherche est effectuée par IFI sur des cellules Hep2 (cf. anticorps anti-nucléaires) [52]. L'IFI est une méthode sensible permettant de détecter un large éventail d'anticorps dirigés contre divers antigènes. Cependant, en cas de résultat positif, il est impératif de déterminer la spécificité

de l'anticorps identifié, ce qui est réalisé par des techniques de dosage telles que l'ELISA [53].

- Valeur diagnostique des ANCA :

❖ C-ANCA :

Les anticorps c-ANCA, dirigés principalement contre la protéinase 3 (PR3), sont généralement détectés à des titres élevés dans la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement appelée maladie de Wegener. Cependant, ils peuvent être absents dans les formes précoces ou peu actives de la maladie.

En dehors de la GPA, les c-ANCA sont également retrouvés dans environ 30 % des cas de polyangéite microscopique (PAM), 10 % des granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (GEPA) anciennement syndrome de Churg-Strauss, et dans moins de 10 % des périartérites noueuses (PAN). Ils ne sont pas observés dans l'artérite de Takayasu [52].

❖ P-ANCA :

Les P-ANCA sont majoritairement dirigés contre la myéloperoxydase (MPO), mais peuvent également cibler d'autres antigènes tels que la lactoferrine, la cathepsine G ou l'élastase. Ces anticorps sont détectés dans plusieurs pathologies, qu'elles soient ou non associées à des signes de vascularite.

Ils sont fréquemment retrouvés dans la polyangéite microscopique (PAM), les glomérulonéphrites, la granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA), la périartérite noueuse (PAN), la granulomatose avec polyangéite (GPA), ainsi que dans des maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde [50].

❖ X-ANCA :

Une catégorie moins spécifique, sont détectés dans 50 à 70 % des cas de rectocolite hémorragique et dans 2 à 20 % des cas de maladie de Crohn. Leur recherche, combinée à celle des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), contribue au diagnostic différentiel entre ces deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Les X-ANCA sont également retrouvés dans 40 à 70 % des cas de cholangite sclérosante primitive, où ils peuvent avoir une valeur diagnostique complémentaire [54].

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

b.1 **Les ANCA et le sexe :**

Notre étude a étayé la prédominance féminine largement décrite dans la littérature, mais elle s'est située dans un sex-ratio intermédiaire de 1,5 (F/H), entre les extrêmes rapportés par l'étude Florian Rohm et al [55] (ratio F/H = 2,2) et Ameni Jerbiet al [56] (ratio F/H = 1.25).

Tableau XI : le sex-ratio (F/H) des ANCA les séries de la littérature.

L'étude	Nombre des cas étudiés	Sex-ratio F/H
Florian Rohm et al [55] 2024, Germany	51	2.2
Ameni Jerbiet al [56] 2018, Tunisia	40	1.25
Notre étude 2025	312	1.5

b.2 **Les ANCA et l'âge :**

Notre étude a mis en évidence une prédominance de la tranche d'âge 31–40 ans, contrastant nettement avec les données antérieures rapportant des moyennes plus élevées (54–56,8 ans).

Tableau XII : ANCA et les tranches d'âges prédominantes selon les différentes études.

L'étude	La tranche d'âge prédominante
Watts et al. [57] 2005, L'Amérique	Médian=56,8 ans
M. Amiri et al. [58] 2010, Algeria	Moyen=54 ans ± 8 ans
Belhassen et al.[59] 2011, Tunisia	Médian= 54 ans
Notre étude	31–40ans

**2.2 Les anticorps anti-phospholipides (APL) :**

a) **Généralités :**

Les anticorps anti-phospholipides (APL) constituent un groupe hétérogène d'autoanticorps impliqués dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), également connu sous le nom de syndrome de Hughes. Ce syndrome se caractérise par une triade clinique associant des thromboses veineuses et/ou artérielles, des pertes fœtales répétées et la présence d'APL. Initialement décrit dans le cadre du lupus érythémateux disséminé (LED), le SAPL est aujourd'hui distingué en deux formes [60] :

- ❖ SAPL primaire : caractérisé par la triade classique sans autre manifestation évocatrice de lupus ou d'une autre maladie auto-immune.
- ❖ SAPL secondaire : généralement associé au lupus, mais parfois lié à d'autres maladies auto-immunes, notamment des connectivites inclassées présentant des signes partiels de lupus (syndrome lupus-like) [61].

Les APL forment une famille diversifiée d'autoanticorps ciblant soit des phospholipides anioniques ou neutres (dits « vrais APL »), soit des protéines plasmatiques ou endothéliales associées aux phospholipides [62] :

- ❖ Les anticoagulants circulants : également appelés anticoagulants lupiques (LA), sont des anticorps polyclonaux des classes IgG, IgM ou IgA, ou une combinaison de ces isotypes. Ils sont définis par leur capacité à prolonger les tests de coagulation dépendants des phospholipides.
- ❖ Le terme « anticoagulant lupique » est source de confusion : Le terme « lupus » fait référence à leur association fréquente mais non spécifique avec la LED. Le terme « anticoagulant » désigne l'allongement des tests de coagulation *in vitro*, alors qu'*in vivo*, ces anticorps favorisent paradoxalement des phénomènes thrombotiques [61].
- ❖ Anticorps anti-cardiolipine (aCL) : ciblent la cardiolipine, un phospholipide anionique présent dans la membrane interne des mitochondries. Dans le plasma, la cardiolipine est retrouvée sous forme complexée avec des lipoprotéines et à la surface des cellules

apoptotiques [63].

- ❖ Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I (anti- $\beta$ 2GPI) : La  $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI), également appelée apolipoprotéine H, est une protéine plasmatique monocaténaire synthétisée principalement par le foie. Elle circule dans le plasma sous forme libre ou liée à des lipoprotéines, avec une concentration moyenne de 200 mg/L. Cette protéine de 326 acides aminés est organisée en cinq domaines répétitifs appelés SUSHI. Les anticorps anti- $\beta$ 2GPI, dirigés contre cette protéine, sont particulièrement associés aux complications thrombotiques du SAPL [64].
- Détection des anticorps anti-phospholipides (APL) :

La recherche des APL repose sur trois principaux types d'anticorps :

- Anticoagulant circulant de type lupique (LA) : détecté par des tests de coagulation dépendants des phospholipides (ex. tests de neutralisation).
- Anticorps anti-cardiolipine (aCL) : détectés par des tests ELISA.
- Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I (anti- $\beta$ 2GPI) : également détectés par ELISA.
- 

Pour qu'un APL soit considéré comme thrombogène, il doit démontrer une dépendance stricte à des cofacteurs protéiques pour sa fixation in vivo et in vitro. Les principaux cofacteurs incluent [60] :

- La  $\beta$ 2GPI (cible des aCL et de certains LA).
- La prothrombine (cible de certains LA).
- Les protéines C et S.
- L'annexine V, une protéine anticoagulante placentaire.
- La protéine Z et les kininogènes.

In vivo, les cibles principales des APL sont des complexes formés par ces cofacteurs protéiques et des phospholipides exposés lors de l'activation ou de la mort cellulaire. Les anticorps anti- $\beta$ 2GPI sont particulièrement impliqués dans les complications thrombotiques et jouent un rôle clé dans la physiopathologie du SAPL [62].

- Valeur diagnostique des anticorps anti-phospholipides

Les APL établissent un lien entre l'immunologie et l'hémostase en perturbant l'équilibre de la coagulation vers un état pro-thrombotique. Ils ne reconnaissent pas uniquement les phospholipides, mais également des complexes formés par des phospholipides anioniques et des cofacteurs protéiques [65].

- Anticorps anti-cardiolipine (aCL) : 80–90 % Sensibilité dans le SAPL. L'isotype IgG est plus sensible et spécifique que les isotypes IgA et IgM.
- Anticorps anti- $\beta$ 2GPI : Présentent une meilleure spécificité pour le diagnostic du SAPL [66].

En résumé, la détection des APL, notamment les anticoagulants circulants, les aCL et les anti- $\beta$ 2GPI, est essentielle pour le diagnostic du SAPL. Parmi eux, les anticorps anti- $\beta$ 2GPI jouent un rôle central dans les complications thrombotiques et représentent un marqueur clé dans l'évaluation de cette pathologie.

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

*b.1 Les APL et le sexe :*

Notre étude, bien que portant sur un effectif limité ( $n=36$ ), elle a reconnu un sex-ratio F/H de 1,6 en se positionnant entre les valeurs rapportées par Selmi et al. (2019, Italie ; ratio=1) et Martins Teresa et al. (2021, Portugal ; ratio=2,4)

Tableau XIII : Le sexe-ratio (F/H) des APL selon différentes études

L'étude	Nombre des cas	Sex-ratio F/H
Carlo Selmi et al [39] 2019, Italy	357	1
Filipe F. Martins Teresa et al [67] 2021, Portugal	255	2.4
Notre étude	36	1.6

*b.2 les APL et l'âge :*

Notre étude a démontré une distribution bimodale des cas, avec deux pics distincts (3–10 ans et 61–70 ans), en contrastant fortement avec les données antérieures centrées sur des populations plus âgées (>50 ans en Italie [39]), et (41–60 ans au Portugal [67]).

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

L'étude	Nombre des cas	Tranches d'âge prédominante
Carlo Selmi et al [39] 2019, Italy	357	>50 ans
Filipe F. Martins Teresa et al [67] 2021, Portugal	255	41–60 ans
Notre étude	36	3–10 ans et 61–70 ans

2.3. Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae ASCA :

a) Généralités :

Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) ont été initialement identifiés dans le sérum des patients atteints de la maladie de Crohn (Main, 1998), avec une spécificité notable, indépendamment d'une augmentation de la perméabilité intestinale. *Saccharomyces cerevisiae*, une levure alimentaire largement utilisée (levure de bière ou levure de boulanger), constitue la source antigénique de ces anticorps. Depuis cette découverte, la spécificité des ASCA pour la maladie de Crohn a été largement confirmée, et ces anticorps sont désormais considérés comme un marqueur sérologique intégré dans le diagnostic biologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en association avec les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

La cible antigénique des ASCA dans la maladie de Crohn est portée par les mannanes, la paroi cellulaire de *Saccharomyces cerevisiae*, plus précisément par des résidus de mannose reliés par des liaisons  $\alpha$ -1,2 et  $\alpha$ -1,3. Cependant, les mécanismes à l'origine de la production de ces anticorps restent encore mal compris. Il est suggéré que la maladie de Crohn pourrait être associée à une réponse immunitaire anormale contre des antigènes bactériens et fongiques, tels que ceux de *Candida albicans*, potentiellement en lien avec une perméabilité

intestinale accrue [69].

Une hypothèse propose qu'une réponse immunitaire inappropriée à une infection par *Candida albicans*, chez des individus génétiquement prédisposés, pourrait conduire à la formation et à la persistance des ASCA.

Outre les ASCA, de nouveaux marqueurs sérologiques de la maladie de Crohn ont été identifiés, notamment des anticorps dirigés contre des antigènes bactériens spécifiques (anti-I2, anti-OmpC). La combinaison de ces marqueurs avec les profils ASCA/ANCA pourrait améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic sérologique de la maladie de Crohn [70].

- Méthodes de détection des ASCA :

La détection des ASCA, d'isotypes IgA et IgG, peut être réalisée par différentes techniques :

- Immunofluorescence indirecte : Cette méthode utilise des cultures de *Saccharomyces cerevisiae* pour détecter la fixation des anticorps sur la paroi cellulaire des levures.
- Techniques d'immunodot ou ELISA : Ces approches utilisent comme antigène des mannanes extraits des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*.

Cependant, la variabilité des préparations antigéniques utilisées dans ces techniques pose des problèmes en termes de standardisation, ce qui peut affecter la sensibilité et la spécificité des tests. L'utilisation de mannanes hautement purifiés, identifiés comme les cibles antigéniques principales des ASCA, pourrait contribuer à améliorer la reproductibilité et la fiabilité des résultats [68].

- Valeur diagnostique des ASCA :

Bien que le diagnostic des MICI repose principalement sur des données cliniques, radiologiques (ex. radioscopie barytée), endoscopiques et histologiques, la distinction entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) reste parfois complexe. Dans ce contexte, la combinaison des ASCA et des ANCA constitue un outil sérologique utile, permettant une discrimination entre ces pathologies de manière moins invasive et plus économique [71].

Les ASCA sont fortement associés à la maladie de Crohn, en particulier dans les formes avec une atteinte gastro-intestinale proximale, par opposition aux formes coliques. Ils peuvent être détectés sous forme d'isotypes IgA et IgG. Leur présence permis de différencier la maladie de Crohn de la RCH et des autres colites inflammatoires. Cependant, leur interprétation doit être réalisée en association avec la recherche des P-ANCA, qui sont fréquemment retrouvés dans la RCH et les colites ulcéreuses [72].

Malgré leur utilité, les ASCA présentent une sensibilité limitée, car environ 50 % des patients atteints de la maladie de Crohn ne présentent ni ASCA ni ANCA. De plus, la présence des ASCA semble être associée à une prédisposition génétique, étant retrouvée chez 20 à 25 % des parents au premier degré des patients atteints. Cependant, des facteurs environnementaux liés à une exposition commune pendant l'enfance pourraient également jouer un rôle. Il est important de noter que les taux d'ASCA ne sont pas corrélés à l'activité de la maladie et restent stables au fil du temps [69].

Enfin, d'autres marqueurs sérologiques, tels que les anticorps anti-pancréas exocrine, détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de pancréas de primate, ont également été décrits comme des marqueurs de la maladie de Crohn. Toutefois, leur sensibilité est inférieure à celle des ASCA, limitant leur utilité diagnostique.

b) **Influence de l'âge et du sexe sur la positivité et les titres des ASCA :**  
**b.1. Les ASCA et le sexe :**

La première étude, publiée en 2007 par Louis.E et al dans Gut, a approuvé que les hommes atteints de la maladie de Crohn étaient plus susceptibles d'être positifs pour les ASCA que les femmes atteintes de la même maladie. Cela a indiqué une association spécifique entre le sexe masculin et la présence d'ASCA chez les patients atteints. Ces résultats sont en accord avec ceux constatés dans notre série, ils ont montré que 54 % des sujets ASCA-positifs étaient de sexe masculin ( $n=14$ ), tandis que 45 % étaient des femmes ( $n=12$ ). Cette légère prédominance masculine pourrait refléter des différences biologiques.

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 ceux de l'étude précédente, suggérant que le lien entre le sexe et la présence d'ASCA peut varier selon les populations étudiées.

**b.2 les ASCA et l'âge :**

Les travaux d'Arnott et al. (Gut, 2005) et nos données ont objectivé une association entre la positivité des ASCA et un âge précoce du diagnostic de la maladie de Crohn, avec une fréquence maximale observée entre 31 et 40 ans dans notre série. Cette tendance est renforcée par l'étude récente de Chotourou et al. (2023), qui a rapporté une prédominance comparable dans la tranche d'âge moyenne ( $42 \pm 13$  ans), tout en mettant en évidence une surreprésentation masculine marquée (sex-ratio H/F = 1,7).

**b.3 les titres des ASCA selon le sexe et l'âge :**

Notre étude a daté des disparités dans les titres d'anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae, influencées à la fois par le sexe et l'âge. Les données ont trouvé :

- Un écart marqué entre sexes : Les hommes ont présenté des titres moyens supérieurs de 90 unités par rapport aux femmes, corrélés à une fréquence de positivité légèrement plus élevée dans cette population.
- Un gradient lié à l'âge : Bien que la littérature soit limitée sur ce point, notre série a démontré des concentrations contrastées avec les références existantes : l'étude [74] a rapporté des moyennes de 78 UI/ml chez la tranche (17–40 ans) et 29 UI/ml chez les sujets âgés plus de 40 ans, tandis que nos résultats indiquent 33 UI/ml et 78 UI/ml respectivement.

#### **IV. Principaux autoanticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes et leurs titres selon le sexe et l'âge**

##### **1. Maladie cœliaque :**

###### **1.1. Définition**

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune déclenchée par un antigène alimentaire, la gliadine, chez des individus génétiquement prédisposés. La gliadine est une protéine constitutive du gluten, présente dans le blé, l'orge et le seigle. La maladie cœliaque représente la cause la plus fréquente de malabsorption chez l'adulte et l'enfant [75].

###### **1.2. Anticorps anti-transglutaminase (tTGA)**

###### **a) Généralités**

La transglutaminase tissulaire est le principal antigène cible reconnu par les anticorps anti-endomysium. Les anticorps anti-endomysium de type IgA sont les marqueurs les plus spécifiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque ou intolérance au gluten. L'identification de la tTGA a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque. La tTGA est une enzyme intracellulaire ubiquitaire capable de désamider les résidus de glutamine en acide glutamique. La gliadine, riche en glutamine, est un substrat privilégié de la tTGA. Les complexes protéiques ainsi formés constituent de nouveaux antigènes, entraînant la formation d'anticorps anti-gliadine de type IgA[76]

Par ailleurs, l'activation de lymphocytes T spécifiques de la gliadine conduit à une réaction inflammatoire qui aboutit à la destruction des villosités de la muqueuse intestinale [76].

- Méthode de détection

Ces anticorps sont détectés par la technique ELISA, qu'elle soit automatisée ou non, ce qui permet une bonne standardisation des résultats [77]. Il a été démontré qu'un taux d'IgA anti-tTG supérieur à 30 U/ml (soit 10 fois la limite supérieure de la normale), mesuré par la technique Celikey, dispense de réaliser une biopsie intestinale [78].

- Valeur diagnostique

Les anticorps anti-transglutaminase de type IgA sont utilisés en première intention

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

dans le diagnostic, en absence de déficit en IgA (dosage pondéral des IgA > 0,2 g/L). La transglutaminase tissulaire est l'auto-antigène majeur dans la maladie cœliaque, très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale, impliquée dans le métabolisme de la gliadine et cible des anticorps anti-endomysium (EmA) [79]

b) **Influence de l'âge et du sexe sur la positivité et les titres des autoanticorps anti-transglutaminase :**

**b.1 Les tTGA et le sexe :**

Notre recherche, incluant 29 patients, a révélé un sex-ratio F/H de 2,6, soit une prédominance féminine plus marquée que dans les travaux précédents. Cette tendance a opposé partiellement avec les données de la littérature : les études de Kaaouch et al. (Maroc, 2023 ; n=252) et Petra Riznik et al. (Slovénie, 2024 ; n=27) ont rapporté un ratio équilibré (1,6), tandis que Fernández et al.

(Espagne, 2010 ; n=100) et Volta et al. (Italie, 2016 ; n=150) observent des disparités modérées (2,4 et 1,85 respectivement)

**Tableau XIV : Le sex-ratio (F/H) des tTGA selon différentes études.**

L'étude	Le nombre de cas étudiés	Le sex-ratio F/H
Kaaouch et al.[80] 2023, Morocco	252	1,6
Petra Riznik et al.[81] 2024, Slovenia	27	1,6
Fernandez et al.[82] 2010, Spain	100	2,4
Volta et al [83] 2016, Italy	150	1,85
Notre étude	29	2,6

**b.2 Les tTGA et l'âge :**

nous avons identifié dans notre série une prédominance marquée des patients dans la tranche d'âge 21–30 ans, une observation qui s'inscrit dans une tendance globale mais avec des nuances notables par rapport aux données existantes :

- Kaaouch et al. (Maroc, 2023) ont rapporté une moyenne d'âge de 30 ans, reflétant

un pic légèrement plus tardif que notre étude.

- Fernández et al. (Espagne, 2010) a noté une moyenne de  $26 \pm 6,5$  ans, suggérant une dispersion plus large incluant des patients plus jeunes et plus âgés.
- Volta et al. (Italie, 2016) ciblent la tranche 20–35 ans, chevauchant partiellement nos résultats mais avec une extension vers des âges plus avancés.

Tableau XV : les tranches d'âge prédominantes des tTGA selon différentes études

L'étude	La tranche d'âge prédominante
Kaaouch et al [80] 2023, Morocco	Moyenne de 30 ans
Fernandez et al [82] 2010, Spain	$26 \pm 6,5$ ans
Volta et al.[83] 2016, Italy	20 à 35ans
Notre étude	21–30 ans

b.3 Les titres des tTGA-IgA selon le sexe et l'âge :

Notre analyse a démontré des titres d'anticorps anti-transglutaminase plus élevés chez les femmes, avec un écart important par rapport à ceux observés chez les hommes, à l'opposé de l'étude de Lara Ghali A. Ali [84]

En ce qui concerne l'âge, nos résultats ont révélé des différences significatives entre les tranches d'âge, sans toutefois mettre en évidence de corrélation particulière. Ces observations s'opposent aux tendances rapportées dans la littérature scientifique, où une diminution progressive avec l'avancée en âge est généralement constatée

Tableau XV : les titres des anti-tTGA selon le sexe et l'âge selon différentes études

L'étude	Les titres selon le sexe en UI/mL	Les titres selon l'âge en UI/mL
Lara Ghali A. Ali [84] Iraq, 2020	Moyenne F= $88.17 \pm 18.75$ Moyenne H= $19.50 \pm 6.55$	Moyenne chez 1-9 ans= $64.26 \pm 13.98$ Moyenne chez 10-19 ans= $18.64 \pm 4.96$
Dalhbom et al [85] 2010, Sweden	Moyenne F= --- Moyenne H=---	Age moyenne de 1,6ans=781.5 Age moyenne de 8,1ans=155.5 Age moyenne de 39,5 ans=66
Notre étude	Moyenne F=207.68 Moyenne H=641.63	Moyenne chez 0-2ans=195.2 Moyenne chez 3-10 ans=153.47 Moyenne chez 31-40ans=266.66 Moyenne chez 11-20ans=1013.68

## 2. Hépatites auto-immunes :

### 2.1. Définition

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie, caractérisée par la présence d'une cytolysé hépatique, d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps sériques et d'un tableau histologique compatible. En l'absence de traitement, l'HAI peut évoluer vers une cirrhose, avec un risque de décompensation, d'insuffisance hépatique sévère et de décès [82].

### 2.2. Anticorps anti-muscle lisse :

- Généralités

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

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 :

- ❖ Les anticorps anti-actine-F (F pour "filamenteuse") sont relativement spécifiques de l'HAI de type I (présents dans 60 % des cas). Dans ce contexte, les anti-muscle lisse sont présents à des titres élevés (>80), en association avec une hypergammaglobulinémie et des anticorps antinucléaires, correspondant à l'hépatite lupoïde classique décrite chez la femme jeune.

Les anti-actine-F sont associés à d'autres hépatopathies dans 17 % des cas : syndromes de chevauchement ou formes mixtes HAI/cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses (Statines, Fénofibrate, Méthyldopa), cirrhoses alcooliques. Dans 23 % des cas, ils sont associés à une maladie non hépatique : connectivites, anémie de Biermer, thyroïdite.

- ❖ Les anti-muscle lisse non actine-F : Ces anticorps ne sont pas spécifiques de l'HAI. Ils peuvent être retrouvés dans des cancers, des maladies systémiques auto-immunes, le rejet de greffe hépatique, ainsi que chez des sujets sains à des titres plus faibles.[86].

- Méthode de détection

Les ASMA sont recherchés en routine par immunofluorescence indirecte (IFI) sur triple substrat (foie-rein-estomac) de rat. Ils provoquent une fluorescence polygonale autour des hépatocytes, dite "en nid d'abeille". Au niveau de l'estomac, ils marquent la muscularis mucosae et la muscleuse. Au niveau du rein, on observe une fluorescence de la paroi des vaisseaux, des glomérules, et une fluorescence caractéristique des épines intertubulaires.[87].

Ils peuvent également être détectés sur cellules HEp-2, mais leur interprétation est plus complexe en raison de l'expression inconstante de l'actine-F dans ces cellules.

On observe des filaments fluorescents à l'intérieur du cytoplasme ou recouvrant également le noyau. Les autres microfilaments et microtubules du cytosquelette sont reconnaissables sur cellules HEp-2. Les auto-anticorps recherchés sont de type IgG. Le titre

significatif est supérieur ou égal à 160. Le typage anti-actine-F est alors indispensable et peut être réalisé par IFI sur cellules HEp-2 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 également être effectué par immunodot utilisant de l'actine-F purifiée polymérisée in vitro.[88].

- Valeur diagnostique

Les anticorps anti-actine-F sont associés à d'autres hépatopathies dans 17 % des cas : syndromes de chevauchement ou formes mixtes HAI/CBP, hépatites virales ou médicamenteuses (Statines, Fénofibrate, Méthyldopa), cirrhoses alcooliques. Dans 23 % des cas, ils sont associés à une maladie non hépatique : connectivites, anémie de Biermer, thyroïdite.

Les anti-muscle lisse non dirigés contre l'actine-F ne sont pas spécifiques de l'HAI. Ils peuvent être rencontrés dans des cancers, des maladies systémiques auto-immunes, le rejet de greffe hépatique, ainsi que chez des sujets sains, à des titres plus faibles [87].

### 2.3. Anticorps anti-LKM (Liver Kidney Microsome):

- Généralités

Les anticorps anti-microsomes du foie et du rein (Liver Kidney Microsome [LKM]), également appelés anticorps anti-réticulum endoplasmique sont des auto-anticorps rares définissant les hépatites auto-immunes (HAI) de type II (Homberg, 1987). Plusieurs types ont été décrits.[89]

- LKM1 : retrouvés dans 70 % des HAI de type II, dans 3 à 5 % des hépatites virales C (à des titres plus faibles), dans l'hépatite médicamenteuse à l'halothane et dans les réactions du greffon contre l'hôte (GVH).
- LKM2 : associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré du marché).
- LKM3 : décrits au cours de certaines HAI de type II, mais plutôt associés aux hépatites virales Delta.

- Méthode de détection

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

Sur le foie, les anti-LKM1 se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique intense dite "laquée" des hépatocytes, avec une délimitation nette des noyaux. Au niveau du rein, ils marquent les tubules proximaux (P3>P2>P1). Les tubules distaux et l'estomac sont négatifs.[90].

- Les anti-LKM1 peuvent être caractérisés par immunodiffusion double, immunotransfert, immunodot ou ELISA. Les techniques utilisant le CYP2D6 recombinant sont plus sensibles qu'avec un peptide synthétique [89].
- 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.[91].
- Les anti-LKM3, plus controversés, 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.

Le titre en anti-LKM1 varie selon l'évolutivité de la maladie : en phase aiguë, ces anticorps sont absents ou à titre faible. En phase chronique ou cirrhotique, ils sont détectés à titres élevés. Une réponse favorable au traitement entraîne leur disparition [92].

- Valeur diagnostique :
- LKM1 : retrouvés dans 70 % des HAI de 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).
- LKM2 : étaient associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré).
- LKM3 : décrits au cours de certaines HAI de type II, mais plutôt associés aux hépatites virales Delta.[93].

**2.4. Anticorps anti-mitochondries (AMA) :**

▪ **Généralités**

Les auto-anticorps anti-mitochondries (AMA) sont étroitement associés à la cirrhose biliaire primitive (CBP), principalement dans leur spécificité anti-M2 (anti-pyruvate déshydrogénase [PDH]). Cette association a été initialement décrite par Walker en 1965. Depuis, la spécificité de ces auto-anticorps a été affinée et une classification a été proposée.[94].

La CBP, définie comme une atteinte cholestatique auto-immune d'origine inconnue, associe présence d'AMA à des lésions histologiques (destruction des canalicules biliaires : inflammation, nécrose et cirrhose au stade terminal) qui ne sont pas toujours spécifiques. En effet, les lésions sont proches de celles observées dans les hépatites auto-immunes (HAI). Les AMA sont d'une grande utilité diagnostique, car ils sont retrouvés dans 95 % des cas de CBP.[95].

La CBP affecte majoritairement les femmes âgées de 30 à 70 ans et se manifeste par un prurit, une asthénie et un ictere. Le bilan hépatique montre une hyperbilirubinémie et une élévation des phosphatases alcalines de 3 à 10 fois la normale. Les transaminases sont modérément augmentées. Les gammaglobulines sont moins élevées que dans les HAI (10-25 g/L), mais l'élévation des IgM est notable. Les anti-M2 permettent le diagnostic différentiel entre la CBP et les autres cholestases intrahépatiques et peuvent être détectés précocement, avant l'apparition des symptômes. Ces anticorps sont également présents dans les formes mixtes ou de chevauchement CBP/HAI (syndrome de chevauchement) [96].

On a décrit une dizaine d'autoanticorps dirigés contre des composants mitochondriaux dont plusieurs sont associés à la CBP.[93]

Tableau XVI : Les différents types d'anticorps anti mitochondriaux et les pathologies associées [97] :

<u>AMA</u>	<u>Maladies associées</u>
M1 Cardiolipine	Syphilis hépatique
M2 Pyruvatdéshydrogénase-E2	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 Glycogène phosphorylase	CBP, hépatites virales aiguës et chroniques
M10	CBP (formes précoces)

▪ Méthodes de Détection :

En pratique courante, seuls les anticorps anti-mitochondries (AMA) de type M2 sont recherchés. Ils sont retrouvés dans la cirrhose biliaire primitive (CBP) et sont parfois associés aux anticorps anti-M4, anti-M8 et anti-M9.

Les anticorps anti-M10 apparaissent précocement dans la CBP (incidence de 2,2 %), 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 [98]

- La pyruvate déshydrogénase (PDH) de 78 kDa, principale cible antigénique.
- La 2-oxoglutarate déshydrogénase (OGDH) de 48 kDa.
- La branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase (BCOADH) de 52 kDa.

Pour les anti-M2, une fluorescence granulaire des mitochondries est observée dans le cytoplasme des cellules pariétales gastriques, des cellules de Kupffer, des hépatocytes (habituellement avec une fluorescence faible) et des cellules tubulaires rénales (tubules distaux plus que les 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 via des techniques telles que l'immunodot, l'ELISA, l'immunotransfert ou le western blot.

Les titres des AMA, principalement des IgG (IgG3), ne sont pas corrélés à l'intensité de la maladie ni à son pronostic. Il est à noter qu'après une transplantation hépatique, des anti-M2 (en typage) peuvent persister, mais être négatifs en immunofluorescence indirecte (IFI). À l'inverse, des anti-M2 détectés en IFI et négatifs en typage M2 correspondent souvent à des hépatites virales C [99].

- **Valeur Diagnostique :**

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

Ces anticorps sont également présents dans les formes « mixtes » ou « de chevauchement » CBP/hépatite auto-immune (HAI), connues sous le nom de syndrome de chevauchement. En plus de la CBP, il existe d'autres étiologies de cholangites (obstruction des voies biliaires) sans anticorps anti-M2 [100].

#### **2.5. Anticorps Anti-Antigène Soluble du Foie (Anti-SLA) :**

- **Généralités :**

Les anticorps anti-SLA ont été décrits pour la première fois en 1987 par Manns et al qui les ont proposés comme marqueurs d'une hépatite auto-immune de type 3 touchant les jeunes femmes. En 1999, les anticorps anti-liver-pancreas (LP), décrits en 1993 par Stechemesser et al, ont été assimilés aux anti-SLA, expliquant ainsi la nomenclature SLA/LP parfois utilisée. Ces anticorps sont actuellement considérés comme des marqueurs d'HAI de type 1 et intégrés comme critère additionnel dans la grille diagnostique de 1999, puis dans les critères simplifiés de 2008 [101].

L'identification des cibles moléculaires des anticorps 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 comme les cytokératines 8–18, puis comme la glutathion S-transférase, l'immunocriblage de banques d'ADNc a permis d'identifier l'antigène SLA comme 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'énoïlase, la catalase ainsi que la N-hydroxyarylamine sulfotransférase ont été proposées par analyse protéomique [92].

En 2010, la confirmation de l'appartenance de l'antigène majeur au complexe tRNP<sup>A</sup>SerSec a également été obtenue par spectrométrie de masse à partir de la protéine humaine native [102].

- Méthodes de Détection :

Ces anticorps ne sont pas détectables par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie/rein/estomac de rat, technique de première intention pour la détection des anticorps 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 tRNPSerSec) sec synthétisée par génie génétique [103].

- Valeur Diagnostique :

Les anticorps anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant. Leur prévalence varie selon les auteurs de 10 à 35 % dans les HAI de type 1 (en association avec les ANA et/ou les anticorps anti-actine) pour la plupart des études [2, 11,13], 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 anticorps anti-SLA au Japon (6 à 7 %) a été confirmée par plusieurs études. Ces anticorps ont également été décrits dans 15 à 30 % des formes mixtes HAI/cirrhose biliaire primitive [104].

Leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives qu'ils permettent de reclasser en HAI de type 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 de type 2, des cholangites sclérosantes primitives et des hépatites virales C [94].

Très récemment, une étude sur une importante cohorte française a montré la forte association entre la présence d'anticorps anti-SLA et le diagnostic d'HAI de type 1, mais également la présence de ces anticorps dans de très rares cas d'hépatites virales C 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-immunes selon le sexe :**

La fréquence des auto-anticorps associés aux hépatopathies retrouvés chez notre population sont répartis selon le genre dans la (Figure-26), objectivant une large prédominance féminine pour l'ensemble de ces auto-anticorps. Ceci semble en accord avec de nombreuses observations mondiales. (Tableau XVII)

Tableau XVII : le sex-ratio (F/H) des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes d'après diverses études.

<u>Séries</u>	<u>Sex-ratio F/H</u>						
	<u>Anti-M2</u>	<u>Anti-LKM</u>	<u>Anti-LC1</u>	<u>Anti-SLA</u>	<u>Anti-Sp100</u>	<u>Anti-gp210</u>	<u>Anti F-actine</u>
Benzerjeb B, (n=219) [105], Algeria, 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	5	--	--	2F-0H	1F-0H	5F-0H	1F-0H

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

### b) Les anticorps associés aux hépatopathies auto-immune selon l'âge :

Dans notre étude, les anticorps anti-M2, anti-SLA et anti-SP100 prédominent principalement dans la tranche d'âge de 41 à 50 ans, ce qui est cohérent avec les données de la littérature internationale.

En revanche, une divergence notable concerne les anticorps anti-F-actine : alors que l'étude de Czaja AJ [107] les observe majoritairement chez des patients âgés de 30 à 40 ans, notre série révèle une prévalence plus élevée dans la tranche des 41–50 ans.

Par ailleurs, les anticorps anti-GP210 montrent un profil distinct dans notre cohorte, avec un pic de fréquence entre 31 et 40 ans. Cette observation contraste avec les autres études rapportant une population plus âgée (moyennes de 58,6 ans et 43,6 ans respectivement).

Tableau XVIII : les tranches d'âge prédominantes des autoanticorps associés aux hépatopathies auto-immunes selon différentes séries.

Séries	Tranches d'âge prédominante						
	Anti- M2	Anti- LKM	Anti- LC1	Anti- SLA	Anti- SP100	Anti- GP210	Anti F-actine
Benzerjeb B, [105] (n=219), Algeria, 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	-	-	-	-	-	-
Arcia R, (n=70), 2007 [110]	35- 15 ans	26,5 ans	-	--	66ans	58,6 ans	-
Notre série	41–50ans	--	--	41– 50ans	41–50ans	31–40 ans	41–50 ans

### 3. Diabète insulinodépendant (DT1)

#### 1.1 Définition :

Le diabète sucré est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique de gravité variable, résultant d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou d'une combinaison des deux ». Il résulte d'une interaction complexe entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux multiples [111].

Le diabète sucré est associé à une morbidité importante, incluant des complications dégénératives, gravidiques et infectieuses, ainsi qu'à une surmortalité, réduisant l'espérance de vie de près de 10 ans en raison des complications cardiovasculaires et métaboliques. L'amélioration du pronostic repose sur une prise en charge intégrant des mesures hygiéno-diététiques, des traitements médicamenteux et une éducation thérapeutique pour optimiser l'équilibre glycémique. [112].

Selon l'OMS, le diabète sucré est classé en quatre catégories : diabète de type 1, diabète de type 2, diabètes spécifiques et diabète gestationnel. Cette classification remplace les anciennes terminologies, telles que « diabète insulino-dépendant » ou « diabète juvénile » [113].

#### 1.2 Anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA) :

- Généralités

Les anticorps anti-îlots de Langerhans ont été décrits pour la première fois en 1974 par Botazzo, confirmant ainsi le caractère auto-immun du diabète de type 1. Ces anticorps ciblent les cellules bêta pancréatiques des îlots de Langerhans, responsables de la sécrétion d'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 à 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 présence des ICA atteste de la nature auto-immune du diabète, avec une sensibilité de 70 à 80 % au début de la maladie. Ces anticorps peuvent disparaître dans les mois suivant le diagnostic, mais leur titre est corrélé au risque de développer le diabète chez les sujets à risque, notamment les apparentés de premier degré [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].

### 1.3 Anticorps anti-GAD65 :

- Généralités

Les anticorps anti-GAD65, détectés pour la première fois en 1982, ciblent la glutamate décarboxylase, une enzyme clé dans la synthèse du GABA. Ces anticorps sont présents dès la phase asymptomatique du diabète, jusqu'à 8 ans avant le diagnostic, et peuvent persister après l'apparition des symptômes [118].

La même équipe identifie l'antigène cible en 1990 : il s'agit d'une enzyme, la glutamate-

décarboxylase : ( 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 %)[118].

- 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 [119].

Chez l'homme, seule l'isoforme de 65 kDa est exprimée dans les cellules à 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 [120].

La détection repose sur des méthodes spécifiques, telles que l'immunoprecipitation en phase liquide, utilisant la GAD recombinante radiomarquée. Les techniques ELISA, bien que disponibles, manquent de sensibilité pour ces antigènes conformationnels [121]

- Valeur diagnostique

Les anticorps anti-GAD sont des marqueurs sensibles (90 %) et précoces du diabète de type 1. Leur présence chez les apparentés de premier degré des sujets diabétiques permis d'évaluer le risque évolutif. Ils sont également utilisés pour surveiller les patients présentant un diabète non insulinodépendant, à risque d'évolution vers une insulinodépendance [119].

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 [122].

1.4 Anticorps anti-insuline (IAA) :

▪ Généralités

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

- ❖ Les autoanticorps anti-insuline-1 : ce sont des marqueurs précoce de la destruction des cellules à 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[123].
- ❖ Les anticorps anti-insuline-2 : 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 [124].

▪ Méthodes de détection

Réagissant préférentiellement avec l'insuline dans sa configuration native, les IAA sont recherchés par des Radio-ImmunoAnalyse (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 [116].

▪ 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 cet avant toute insulinothérapie [125].

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 â, 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 [126].

#### **1.5 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des anti-GAD65 :**

Les études internationales ont rapporté systématiquement une prédominance féminine marquée. Notre série s'est distingué cependant par un équilibre quasi-parfait entre hommes et femmes (ratio proche de 1), suggérant des spécificités populationnelles ou méthodologiques (critères d'inclusion, biais de recrutement, etc.)

Contrairement aux données de la littérature qui identifient les adolescents comme la tranche d'âge la plus touchée, notre cohorte a révélé une prévalence accrue chez les adultes plus âgés.

Tableau XIX : la positivité des anti-GAD65 en fonction du sexe et l'âge dans la littérature

<u>Séries</u>	<u>Anti-GAD65</u>	
	<u>Sex-ratio F/H</u>	<u>Tranche d'âge prédominante</u>
Sabbah et al. Finland, 1999 [127]	3,84	14,84 ± 8,26 ans
Gonzalez et al. USA, 2013 [128]	4,4	Moyenne = 15,4 ans
Mounir et al Morocco, 2020 [129]	2,88	15,6± 4,1 ans
Notre série	1.14	21-30 ans

#### 4. Thyroïdite de Hashimoto :

##### 4.1 Définition :

La thyroïdite de Hashimoto est une pathologie auto-immune chronique, représentant la deuxième cause d'hypothyroïdie périphérique après la thyroïdectomie totale [130]. Elle est caractérisée par la production d'autoanticorps dirigés contre la thyroperoxydase (TPO) et/ou la thyroglobuline, entraînant une destruction progressive des follicules thyroïdiens.

Sur le plan macroscopique, la glande thyroïde présente un goitre symétrique, non adhérent aux structures adjacentes, avec une surface capsulaire légèrement bosselée [131].

Histologiquement, les lésions associent une fibrose interstitielle, une infiltration lymphocytaire et destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes. L'infiltrat lymphoïde est organisé en follicules, avec des lymphocytes B au centre et des lymphocytes T en périphérie. Les thyréocytes apparaissent élargis et acidophiles, formant des cellules de Hürthle [132].

La maladie résulte d'une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien, secondaire à une réponse auto-immune sur un terrain génétique particulier, probablement influencée par des facteurs environnementaux encore mal identifiés [130].

##### 4.2 Anticorps thyroperoxydase (TPO) :

- Généralités

Les anticorps anti-thyroperoxydase sont des auto-anticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne, une enzyme clé impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Ces anticorps, principalement de type IgG, sont considérés comme les meilleurs marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne. Ils remplacent désormais le dosage des anticorps anti-microsomes, offrant une spécificité accrue et une parfaite corrélation avec les résultats. Les anti-TPO sont toujours associés à un infiltrat lympho-plasmocytaire dans la thyroïde, reflétant ainsi l'intensité de la réponse auto-immune. [133].

La thyroperoxydase, localisée au pôle apical des thyréocytes, joue un rôle central dans l'iodation de la thyroglobuline et la production des hormones thyroïdiennes. Les anti-TPO, en se fixant au complément, participent à la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, contribuant potentiellement aux dommages tissulaires. [134].

Sur le plan clinique, la présence d'anti-TPO est associée à divers états thyroïdiens :

- Euthyroïdie dans 50 % des cas,
- Hypothyroïdie infraclinique dans 25 à 50 % des cas,
- Hypothyroïdie vraie dans 5 à 10 % des cas.

Ces variations soulignent l'importance du dosage des anti-TPO dans le diagnostic et le suivi des pathologies thyroïdiennes auto-immunes, tout en mettant en lumière la complexité des mécanismes immunitaires impliqués.

▪ Méthode de détection :

Immuno-analyse : dosages par compétition ou « sandwich », des marqueurs enzymatiques luminescent, fluorescent ou isotopique. Étalon international de référence : WHO 66/387[133].

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-THYROPEROXIDASE 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 [135].

Les anticorps anti-TPO sont également détectés dans 70 à 85 % des cas de maladie de Basedow. Cependant, pour confirmer ou suivre l'évolution de cette maladie, les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont les plus performants [134].

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 indique un terrain auto-immunitaire défavorable. Cela souligne l'intérêt de prescrire cette analyse par un cardiologue avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone. [135].

#### 4.3 Anticorps anti-thyroglobuline (Tg) :

- Généralités :

La thyroglobuline 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 [136].

La sécrétion de thyroglobuline est contrôlée par la TSH (thyroéstimuline). 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 [137].

- 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 [138].

- Valeurs diagnostiques

Lors du 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 permis

d'évaluer l'étendue de l'exérèse. Dans les années qui suivent, les dosages de Tg sont utiles pour dépister des récidives, même chez les patients traités par hormones thyroïdiennes. En effet, la L-T4 peut être administrée pour freiner l'axe thyréotrope [135].

Également pour le 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 [136].

En addition, dans la suspicion de thyrotoxicose factice (prise masquée d'hormones thyroïdiennes) [139]. Ainsi, devant la découverte d'une hypothyroïdie chez le nouveau-né, à la recherche d'une athyréose (absence de développement du tissu thyroïdien) [140].

#### 4.4 Anticorps anti-récepteur TSH (r-TSH) :

- Généralités

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont des auto-anticorps de type IgG dirigés contre le récepteur thyroïdien de la TSH présent à la surface des thyréocytes. Ce récepteur fait partie des récepteurs couplés aux protéines G à 7 domaines transmembranaires, il est également exprimé dans le tissu oculaire rétroorbital, les lymphocytes et les cellules adipeuses.

Après liaison à leur récepteur, ces anticorps se comportent soit comme des Ac stimulants (ils miment l'action de la TSH) et sont à l'origine de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow (c'est le cas le plus fréquent) soit comme des Ac bloquants (ils inhibent l'effet biologique de la TSH) et entraînent des hypothyroïdies avec hypotrophie de la glande.

Par ailleurs, ils peuvent également être responsables de dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdies) transitoires chez le nouveau-né du fait de leur passage transplacentaire. Différents termes ont été utilisés pour nommer ces anticorps [141].

- Technique de détection :

Selon la nature du récepteur à la TSH, deux techniques sont disponibles :

- TRAK Assay : utilisant le récepteur extrait de thyroïde de porc.
- TRAK humain : utilisant un récepteur humain de la TSH. Même spécificité comparée

au TRAK, sensibilité clinique accrue d'environ 20 % pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients atteints de maladie de Basedow.

- Chimiluminescence : est une méthode de dosage qui utilise la lumière émise lors d'une réaction chimique pour quantifier des substances.
- TRAK humain LIA (Brahms)
  - Valeur diagnostique :

Le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH est inutile au diagnostic d'une forme typique de maladie de Basedow. Cependant, il peut se révéler intéressant dans certaines formes cliniques atypiques, comme une ophtalmopathie basedowienne isolée avec euthyroïdie.

Leur concentration a un intérêt pronostique au cours du suivi thérapeutique de cette maladie. Il est en effet corrélé à la probabilité de rechute après traitement par anti-thyroïdiens de synthèse. Un dosage est recommandé au diagnostic (étiologie + pronostic), puis avant une éventuelle interruption du traitement (il n'y a pas d'intérêt à en surveiller la décroissance) [141].

#### 4.5 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité et les titres des anticorps antithyroïdiens :

##### a) Anti TPO et anti TG et le sexe :

Notre série rejette les observations marocaines (Labrassi et al., 2015) avec un sex-ratio élevé (10) en faveur des femmes, reflétant potentiellement des facteurs génétiques ou environnementaux communs. En revanche, cette prédominance féminine exacerbée contraste avec :

Les données américaines et japonaises, où les ratios sont plus modérés (ex. 5-2), Suggestif de variations ethniques ou de différences dans les seuils diagnostiques.

Tableau XX : le sex-ratio (F/H) des anti-TPO et anti-TG selon différentes séries

Série	Sex-ratio F/H	
	Anti-TPO	Anti-TG
USA Istvan Szabolcs et al [142] (1995)	5.25	4.25
Japan Kyoko Takeda et al [143] (2015)	2.6	3.8
Maroc M.Labrassi et al [144] 2015	12,34	7,84
Notre série	10	1.67

b) Anti TPO et anti TG et l'âge :

Notre étude révèle une distribution bimodale unique des anti-TPO (pics à 21–30 ans et 61–70 ans) et un pic unimodal pour les anti-TG (31–40 ans), contrastant avec les données internationales. Contrairement à la Tunisie (âge homogène ~39,6 ans) ou à la France (diagnostics tardifs, 42–45 ans), cette bimodalité suggère une double susceptibilité générationnelle, potentiellement liée à des variants HLA régionaux ou à des expositions environnementales différencierées (ex. carence en iodé). Bien que le Maroc montre un décalage d'âge similaire entre anti-TPO (30–39 ans) et anti-TG (40–49 ans), il n'explique pas cette particularité, soulignant l'influence complexe de facteurs génétiques, épidémiologiques et méthodologiques dans les profils auto-immuns thyroïdiens.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

Tableau XXI les tranches d'âge prédominantes des anti-TPO et anti-TG selon différent série

<u>Séries</u>	<u>Tranche d'âge prédominante</u>	
	<u>Anti-TPO</u>	<u>Anti-TG</u>
Tunisie Chabchoub et al. 1999 [145]	39.6+15 ans	Moyenne de 39,6
France L.Grosa et al.[146] 2016	42,1 ± 13 ans	45,2 ± 14,9 ans
Maroc M.Labrassi et al[144] 2015	30-39	40-49 ans
Notre série	21-30 ans et 61-70 ans	31-40ans

c) les anti r-TSH selon le sexe et l'âge :

L'analyse comparative des séries révèle un sex-ratio F/H différent entre les deux études, avec une prévalence plus marquée dans la série japonaise. La tranche d'âge prédominante varie également, la première étude se concentrant sur des enfants d'environ 9 ans, tandis que notre série mis en évidence une population adulte, principalement âgée de 31 à 40 ans. Ces différences soulignent l'importance d'explorer les facteurs démographiques qui pourraient influencer la distribution des auto-anticorps.

Tableau XXII : la positivité des r-TSH en fonction du sexe et l'âge dans la littérature

<u>Séries</u>	<u>Sexe-ratio F/H</u>	<u>Tranche d'âge prédominante</u>
Japan Keisuke Nagasak et al[147] (2021)	7	Age moyenne=9.1 ans
Notre série	3	31-40 ans

d) les titres des Anti TPO selon l'âge et le sexe :

Nos résultats ont révélé des disparités majeures avec les données de la littérature, tant en termes d'écart entre sexes que de dynamique liée à l'âge. Contrairement à l'étude (Shrestha et al.), où les titres moyens étaient similaires entre femmes (189.94 UI/mL) et hommes (182.70 UI/mL), notre série a montré une différence marquée (510.29 vs 270.66 UI/mL). Par ailleurs, la tendance selon l'âge diffère radicalement : alors que l'étude a observé

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

une décroissance progressive après 45 ans, nous avons identifié dans notre étude un pic chez les 41–50 ans (626.69 UI/mL), potentiellement lié à la péri ménopause.

Tableau XXII : les titres des anti TPO en fonction du sexe et l'âge selon une différente étude.

L'étude	Les titres selon le sexe en UI/mL	Les titres selon l'âge en UI/mL
[148] Nepal Shrestha, P. S et al	Moyenne Femme= 189.94± 125.26 Moyenne Homme=182.70± 29.38	Moyenne chez 25 ans= 65.79 Moyenne chez 25–34= 49.67 Moyenne chez 35–44=38.83 Moyenne chez 45–54=64.71 Moyenne chez 55–64=50.87 Moyenne chez 65=26.46
Notre étude	Moyenne Femme=510.29 Moyenne Homme=270.66	Moyenne chez 21–30ans=486.26 Moyenne chez 31–40 ans=353.21 Moyenne chez 41–50ans=626.69 Moyenne chez 51–60ans=477.46 Moyenne chez 61–70 ans=447.29

e) les titres des Anti TG selon l'âge et le sexe :

Dans l'exploration des variations des titres d'auto-anticorps selon l'âge et le sexe, l'étude [148] s'est concentrée sur l'évaluation des concentrations d'anticorps anti-thyroglobuline dans une population d'âge moyen de  $43,21 \pm 16,49$  ans. Les résultats ont démontré une concentration plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes, une tendance également observée dans notre série. Cependant, des variations notables ont été constatées lors de la comparaison avec l'autres étude, notamment dans la tranche d'âge de 31 à 50 ans.

Dans notre série, les titres moyens pour les femmes et les hommes étaient respectivement de 353,65 et 209, tandis qu'une autre étude a rapporté des valeurs de 286,6 pour les femmes et 251,7 pour les hommes. Ces différences pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs, tels que la composition démographique de la population, les variations méthodologiques, les influences hormonales (comme les niveaux d'œstrogènes et de

testostérone) et l'impact de l'âge, notamment chez les femmes en période de préménopause ou de ménopause. Ces observations soulignent la complexité des facteurs influençant les titres d'auto-anticorps et ouvrent la voie à des recherches approfondies sur les mécanismes sous-jacents à ces variations.

## 5. Polyarthrite Rhumatoïde

### 5.1 Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune inflammatoire la plus courante parmi les rhumatismes inflammatoires chroniques. Il s'agit d'un rhumatisme acromélique, destructeur, déformant et potentiellement invalidant. Cette pathologie se caractérise par une présentation polymorphe, associant des manifestations articulaires et extra-articulaires variées. La PR est une maladie systémique dont les atteintes viscérales peuvent compromettre le pronostic vital [150].

Des avancées significatives ont été réalisées ces dernières années, tant dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques que dans les approches thérapeutiques. Ces progrès ont considérablement amélioré la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients [150].

La PR débute généralement autour de l'âge de 50 ans, bien qu'elle puisse survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans. Elle est trois fois plus fréquente chez les femmes avant 60 ans, mais cet écart entre les sexes tend à diminuer avec l'âge. La prévalence générale est estimée entre 0,3 % et 0,8 % chez les adultes. Chez les apparentés au premier degré des patients atteints de PR, cette prévalence s'élève à 2 à 4 %, indiquant une contribution génétique et environnementale, bien que plus de 95 % de ces apparentés demeurent exempts de la maladie [151].

### 5.2 Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) :

- Généralités

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) sont des autoanticorps spécifiques de la PR, initialement identifiés à travers les anticorps anti-périnucléaires (APN) et les anticorps antikératine (AKA). Ces derniers reconnaissent un autoantigène commun : la

filaggrine [152].

La PR est associée à une réactivité dirigée contre des épitopes citrullinés, issus de la modification post-traductionnelle de divers résidus protéiques tels que la fibrine, la vimentine, le collagène et l'α-énolase. Ce processus de citrullination, catalysé par les enzymes peptidyl-arginine désaminases, survient dans un contexte inflammatoire synovial marqué. Ces enzymes, abondantes dans les polynucléaires et les monocytes, sont particulièrement actives en cas d'inflammation, ce qui explique leur implication dans la PR et, dans une moindre mesure, dans d'autres rhumatismes inflammatoires [153].

- Méthode de détection

La réponse immunitaire dans la PR étant dirigée contre plusieurs peptides, il n'existe pas de cible antigénique unique idéale. Depuis 2002, les tests ELISA de deuxième génération utilisent un peptide citrulliné cyclisé breveté (CCP), offrant des performances diagnostiques optimales. Seules quelques entreprises commercialisent ces réactifs, dont les résultats sont comparables [153].

- Valeur diagnostique

Les anticorps anti-CCP se manifestent précocement, souvent avant l'apparition des symptômes cliniques. Ils sont indépendants des autres marqueurs tels que le facteur rhumatoïde et sont détectés dans environ un tiers des PR séronégatives pour le FR.

Les anti-CCP présentent une spécificité élevée (proche de 98 %) pour la PR, avec une sensibilité d'environ 65 % dans les formes précoces (< 6 mois) et dépassant 80 % dans les formes confirmées. Ces autoanticorps sont également prédictifs de formes plus agressives de la maladie. Les progrès en biologie médicale permettent aujourd'hui un diagnostic précoce, favorisant une prise en charge thérapeutique optimale dès les premiers mois, ce qui améliore significativement le pronostic fonctionnel à long terme [153].

### **5.3 le facteur rhumatoïde(FR) :**

- Généralités

C'est une famille hétérogène d'auto-anticorps réagissant avec le fragment Fc des IgG humaines et animales. Classiquement, ils sont d'isotype IgM, mais il en existe de classe IgA

et IgG (en absence de précision sur la prescription ou le résultat, ce sont toujours les FR IgM qui sont concernés). Les facteurs rhumatoïdes sont présents au cours de nombreuses pathologies rhumatologiques et infectieuses. Ils sont très utilisés pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et sont, avec les Ac antiCCP, les seuls marqueurs biologiques retenus par l'American Rhumatism Association pour la classification de cette pathologie.

[154]

En faible quantité, ils facilitent l'élimination des complexes immuns par le système réticulo-histiocytaire et participent à la première ligne de défense anti-infectieuse. Ils ont un rôle immuno-régulateur en intervenant dans le réseau idiotypique. Au cours des maladies auto-immunes, ils empêchent la capture des complexes immuns par les récepteurs glomérulaires, ce qui diminue le risque d'atteinte rénale. Dans la PR, ils favorisent l'inflammation en activant le complément au niveau synovial. Il existe des FR physiologiques (anticorps naturels polyclonaux et de faible affinité) et des FR pathologiques (monoclonaux et de forte affinité). Ces derniers comprennent les FR monoclonaux présents dans la maladie de Waldenström et la leucémie lymphoïde chronique (ils sont associés à des cryoglobulinémies) et les FR polyclonaux présents dans les maladies inflammatoires et infectieuses. [154]

▪ Méthode de détection :

Elles sont multiples :

- Waaler Rose : C'est une technique d'hémagglutination passive utilisant des hématies de mouton recouvertes d'Ig de lapin anti-hématies de mouton. Elle nécessite la réalisation d'un témoin avec des hématies non sensibilisées pour éviter les faux positifs dus aux hétéroanticorps. Le titre obtenu par dilution sur lame ou mieux en microplaques est transformé en UI/ml grâce à un étalon OMS.
- Latex : C'est une technique d'agglutination de particules recouvertes d'Ig humaines. De réalisation facile sur lame, elle devra être associée à une autre technique car sujette à des faux positifs.
- Néphélémétrie : Elle mesure l'intensité de la lumière dispersée par le complexe formé

de particules de polystyrène sensibilisées et de facteurs rhumatoïdes. Les immunoglobulines fixées sur le polystyrène peuvent être d'origine humaine, animale ou constituées d'un mélange. C'est une technique automatisable, reproductible, linéaire, sensible qui, grâce à la forte dilution du sérum, s'affranchit de certaines interférences.

- Turbidimétrie : Elle s'appuie sur un principe proche de la néphélémétrie, mais mesure la lumière transmise. Elle est un peu moins sensible mais a l'avantage d'être adaptable sur certains automates de biochimie.
- ELISA : Des immunoglobulines G (humaines ou animales) sont fixées sur une microplaqué. La présence de facteurs rhumatoïdes se traduira par une réaction colorée proportionnelle à leur taux. L'ELISA a les mêmes avantages que la néphélémétrie avec un petit plus en termes de sensibilité et de spécificité, elle permet également la détermination des isotypes :
  - Les facteurs rhumatoïdes de classe IgM sont les mieux corrélés à la PR.
  - Les facteurs rhumatoïdes de classe IgA, détectés par technique ELISA, seraient un marqueur précoce de la PR, prédictif des érosions.

En pratique, leur intérêt n'est pas démontré car leurs performances sont peu différentes des FR IgM. Ils seraient toutefois de possibles marqueurs pronostiques. Les facteurs rhumatoïdes de classe IgG n'ont pas fait la preuve de leur intérêt.

- Dot blot : C'est une technique Elisa transposée sur une membrane, la lecture est qualitative et tout sérum positif devra être repris pour être titré [154].
  - Valeur diagnostique :

La recherche de FR n'est toutefois positive que dans 70 à 80 % des cas de PR (40 % des cas au début de la maladie). En revanche, les FR peuvent être élevés alors qu'aucun signe de PR n'est présent. En effet, les FR sont présents dans de nombreuses autres pathologies auto-immunes, inflammatoires et infectieuses :

GougerotSjögren (70–90 %), lupus érythémateux systémique (25–40 %), sclérodermie (20–30

%), périartérite noueuse ou syndrome lymphoprolifératif (10–20 %), maladie auto-immune du foie (10–50 %), cryoglobulinémie mixte (100 %), endocardite infectieuse (30–50 %), leishmaniose (50–80 %), hépatite chronique C (50–75 %), syphilis (15–25 %), infections virales (EBV... : 20–60 %).

Ils sont aussi retrouvés chez des sujets « sains » : 1 % avant 30 ans, 5 % entre 30 et 65 ans et 15 % après 65 ans. D'où l'intérêt de les coupler aux ACPA, plus spécifiques, pour le diagnostic de PR.

Il n'existe pas de recommandation quant à leur intérêt pour le suivi de la maladie. En revanche, ils pourraient avoir un intérêt prédictif, comme le montre une étude récente (Nielsen SF et al, 2012) menée pendant 28 ans, chez 9 712 patients âgés de 20 à 100 ans et indemnes de toute PR au moment d'inclusion. Les auteurs ont montré que le risque de développer une PR était d'autant plus grand que le taux de facteur rhumatoïde était élevé à l'inclusion dans l'étude (Hazard Ratio : 3,6 pour un taux de 25–50 UI/ml, 6,0 pour un taux compris entre 50,1 et 100 UI/ml, et 26 pour un taux > 100 UI/ml). Les femmes entre 50 et 69 ans, fumeuses et dont la concentration initiale en FR était > 100 UI/ml devraient particulièrement être surveillées car elles ont 32 % de risque de développer la maladie dans un délai de 10 ans [154].

#### **5.4 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité et les titres des anticorps anti-CCP :**

Les études portant sur les anticorps anti-CCP ont révélé des variations démographiques marquées, notamment en termes de sex-ratio et de distribution d'âge. Les travaux antérieurs (Bizzaro et al., 2008 ; Malmström et al., 2012 ; Reckner-Olsson et al., 2015) rapportent un sex-ratio F/H oscillant entre 3,2 et 8,34, avec une prédominance de patients âgés de 40 à 60 ans, reflétant probablement la population typique des polyarthrites rhumatoïdes (PR) précoces. En revanche, notre cohorte se distingue par un sex-ratio intermédiaire (F/H = 4) et une population significativement plus âgée (61–70 ans). Cette divergence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : un recrutement ciblant des formes tardives de PR, un biais lié à un diagnostic retardé dans des contextes cliniques spécifiques, ou encore l'influence de

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

comorbidités associées à l'âge. Par ailleurs, la variabilité du sex-ratio entre les études souligne l'hétérogénéité des populations analysées, potentiellement due à des différences géographiques, méthodologiques ou génétiques. Ces observations invitent à une interprétation prudente des données et à une stratification plus fine des analyses futures, intégrant notamment des sous-groupes par tranche d'âge et par sexe pour mieux cerner les profils cliniques et pronostiques. Enfin, cette singularité démographique ouvre des perspectives intéressantes pour étudier l'impact de l'âge avancé sur la réponse immunitaire aux anti-CCP et sur l'évolution de la maladie.

Tableau XXIII : 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. [155] 2008	6,1	50–60 ans
S. M. Malmström et al. [156], 2012	3,2	46,5 - 10,5ans
S. Reckner-Olsson al [157], 2015	8,34	40–49 ans
Notre série	4	61–70 ans

### 5.5 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité du facteur rhumatoïde (FR) :

Les études avaient une tendance à prédominance féminine, avec des différences notables dans les tranches d'âge concernées. Certaines recherches ont indiqué une vulnérabilité accrue chez les femmes d'âge moyen, tandis que d'autres ont souligné une prévalence chez les femmes plus jeunes ou plus âgées.

Tableau XXIV: la positivité du facteur rhumatoïde en fonction du sexe et l'âge dans la littérature

Séries	FR	
	Sex-ratio F/H	Tranches d'âge prédominants
Turkey Tasliyurt[158] (2012)	3.4	Age moyenne $52 \pm 18$ ans
Brazil Isabela Goeldner (2010) [159]	6.5	Age moyenne =39.4 ans
Notre série	6	61–70 ans

#### **5.6 Les titres des anti-CCP et le FR en fonction de l'âge selon une différente étude**

Les résultats de notre étude, comparés à ceux de la recherche [160], on mis en lumière des divergences marquées dans les titres du Facteur Rhumatoïde et des Anticorps Anti-Citrulline (ACPA) chez les patients âgés de 31 à 60 ans. L'écart le plus frappant concerne le FR, avec une concentration moyenne dans notre série (285,6 UI/mL) dépassant de plus de quatre fois celle rapportée dans l'étude de référence (76,6 UI/mL). À l'inverse, nos valeurs moyennes d'ACPA (119,44 UI/mL) s'est avéré plus basses que les 222,8 UI/mL observés précédemment

## **V. Approche Hormonale de la Prévalence des Auto-Anticorps selon le Sexe :**

La prévalence des maladies auto-immunes et des auto-anticorps varie significativement selon le sexe, avec une dominance marquée chez les femmes. Notre étude a confirmé cette tendance, montrant une prévalence élevée des auto-anticorps chez les femmes, à l'exception des ASCA, où une prévalence similaire entre les sexes a été observée. D'autres études ont également rapporté une prévalence accrue chez les hommes pour certains auto-anticorps. Cette discussion explore les mécanismes hormonaux sous-jacents à ces différences, en mitant l'accent sur les rôles des œstrogènes, de la progestérone, des androgènes, ainsi que sur les influences environnementales, génétiques et épigénétiques.

### **1. Influence de la Grossesse**

La grossesse, condition spécifique aux femmes, a un impact complexe sur les maladies auto-immunes. Elle induit souvent une rémission des maladies [161] telles que la sclérose en plaques (SEP) [162], la polyarthrite rhumatoïde (PR) [163] le psoriasis, mais peut également exacerber d'autres pathologies comme le lupus érythémateux systémique (LES) [164] ou le diabète auto-immun [165]. Cette modulation immunitaire est liée aux changements hormonaux et à l'adaptation du système immunitaire maternel pour tolérer le fœtus.

### **2. Rôle des œstrogènes**

Les œstrogènes jouent un rôle ambivalent dans l'auto-immunité [166]. À des niveaux élevés, ils protègent contre les effets néfastes de l'immunité à médiation cellulaire [167], mais exacerbant l'immunité humorale [168]. Cette dualité explique en partie la prévalence accrue des maladies auto-immunes chez les femmes, tout en soulignant que les œstrogènes ne sont pas les seuls facteurs en jeu.

### **3. Effets de la Progestérone**

La progestérone possède des propriétés immunomodulatrices généralement anti-inflammatoires [169]. Elle inhibe l'apoptose des thymocytes [170], réduit la production de monoxyde d'azote et influence la différenciation des cellules Th2[171]. De plus, elle module la production d'anticorps, favorisant la génération d'anticorps auto-protecteurs. Ces mécanismes contribuent à la modulation de l'auto-immunité chez les femmes.

### **4. Impact des Androgènes**

Les androgènes, tels que la testostérone, semblent protéger contre les maladies auto-immunes. Ils inhibent la prolifération des thymocytes et modulent l'activité des cellules T régulatrices [172]. Les hommes présentent généralement une prévalence plus faible de maladies auto-immunes, ce qui suggère un rôle protecteur des androgènes.

### **5. Prolactine :**

La prolactine semble jouer un rôle dans l'aggravation des maladies auto-immunes, avec des taux sériques souvent élevés dans des conditions comme le lupus érythémateux

systémique (LES), la sclérose en plaques (SEP), la myasthénie grave et le syndrome de Sjögren primaire [173]. Dans le LES, des niveaux élevés de prolactine sont associés à des manifestations neuropsychiatriques et à une activité accrue de la maladie pendant la grossesse [174]. De plus, des taux élevés de prolactine sont observés chez les patients atteints de tumeurs hypophysaires ou sous traitement antipsychotique, corrélés à une augmentation des auto-anticorps thyroïdiens [175]. Des études sur des modèles animaux montrent que la réduction de la prolactine (par exemple, avec la bromocriptine) atténue les symptômes des maladies auto-immunes comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) et le lupus, tandis que l'augmentation de la prolactine les aggrave [176].

## **6. Facteurs Environnementaux**

L'environnement joue également un rôle dans les différences sexuelles de l'auto-immunité. Par exemple, l'exposition au soleil, plus élevée chez les hommes, pourrait influencer le risque de développer certaines maladies auto-immunes comme la SEP [177]. De plus, la vulnérabilité des organes cibles peut varier selon le sexe, influençant la susceptibilité aux maladies auto-immunes [178].

En plus des différences d'exposition et de réponse aux facteurs environnementaux, tels que les infections qui déclenchent l'auto-immunité, l'environnement pourrait également entraîner des modifications épigénétiques susceptibles de prédisposer à l'auto-immunité. Ces modifications pourraient également varier entre les hommes et les femmes (comme discuté plus loin). Ainsi, globalement, bien qu'un rôle des facteurs environnementaux dans l'explication des différences de genre dans l'auto-immunité semble probable, la manière dont ils opèrent reste incertaine.

## **7. Facteurs Génétiques et Chromosomiques**

Les gènes liés au système HLA montrent des associations plus fortes avec l'auto-immunité chez les femmes [179]. Le chromosome X, porteur de gènes impliqués dans l'immunité [180], et le chromosome Y, qui influence la susceptibilité à certaines maladies, jouent également un rôle dans les différences sexuelles [181].

## 8. .Épigénétique et Auto-Immunité

Les modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, peuvent être influencées par des facteurs environnementaux et hormonaux, contribuant aux différences sexuelles dans l'auto-immunité. Ces modifications peuvent persister et influencer l'expression des gènes de manière durable [182] [183].

## VI. la relation entre l'auto-immunité et l'âge :

L'âge est un facteur de risque important pour les maladies des systèmes, de nombreuses maladies auto-immunes apparaissant principalement dans la seconde moitié de la vie adulte, lorsque la compétence immunitaire diminue et que la génération de cellules T thymiques cesse [186].

### 1. Mécanismes immunitaires :

La sélection des cellules T avec une affinité accrue pour les auto-antigènes ou les virus latents peut entraîner une amplification de l'auto-immunité. La production de Tregs CD4+ CD25highFoxP3+ augmente avec l'âge, ce qui pourrait être une réponse défensive pour équilibrer l'auto-immunité [184].

### 2. Les auto-anticorps et le vieillissement

Des études montrent une prévalence élevée d'anticorps non spécifiques chez les personnes âgées, mais cela ne se traduit pas nécessairement par des maladies auto-immunes graves [185].

### 3. Maladies auto-immunes chez les personnes âgées

Les maladies auto-immunes, lorsqu'elles se développent, sont souvent bénignes et bien contrôlées. Par exemple, le lupus érythémateux systémique (LES) a une incidence plus faible et une évolution plus douce chez les personnes âgées [184].

### 4. Immunosénescence :

Le vieillissement du système immunitaire est influencé par des stimuli antigéniques chroniques, entraînant une réponse inflammatoire accrue, appelée "inflamm-aging » [184].



## **RECOMMANDATIONS Et synthèse**

---

Selon notre étude, les maladies auto-immunes (MAI) touchent préférentiellement le sexe féminin et de groupes d'âge différents, ce qui influence les stratégies diagnostiques. Voici les avancées et recommandations clés :

## 1. Approche diagnostique actualisée :

- **Biomarqueurs avancés** : Utilisation croissante de tests multiplex (ex. anticorps anti-peptides cycliques citrullinés pour la polyarthrite rhumatoïde) et de l'analyse transcriptomique pour identifier des signatures moléculaires spécifiques.
- **Critères de classification** : Mise à jour des critères (ex. ACR/EULAR 2024 pour le lupus) intégrant des paramètres précoces comme les manifestations cutanées ou articulaires subcliniques.

## 2. Influence du sexe :

- **Prédominance féminine** : les MAI concernent majoritairement les femmes (ex. lupus, sclérodermie), liée aux hormones (œstrogènes) et facteurs génétiques (chromosome X).
- **Recommandations spécifiques** :
  - Dépistage précoce chez les femmes en âge de procréer pour les MAI à risque obstétrical (ex. syndrome des antiphospholipides).
  - Surveillance accrue des hommes pour des formes souvent plus sévères (ex. spondylarthrite ankylosante).

## 3. Impact de l'âge :

- **Enfants/Adolescents** : MAI pédiatriques (ex. diabète de type 1) nécessitent des algorithmes distincts (marqueurs génétiques comme HLA-DR3/DR4).
- **Personnes âgées** :
  - Diagnostics complexes dus aux comorbidités (ex. polymyalgie rhumatismale vs artérite à cellules géantes).
  - Adaptation des seuils biologiques (ex. facteur rhumatoïde moins spécifique après 70 ans).

## 4. Innovations technologiques :

- **IA et imagerie** : Algorithmes d'apprentissage profond pour interpréter les biopsies cutanées ou les IRM articulaires.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

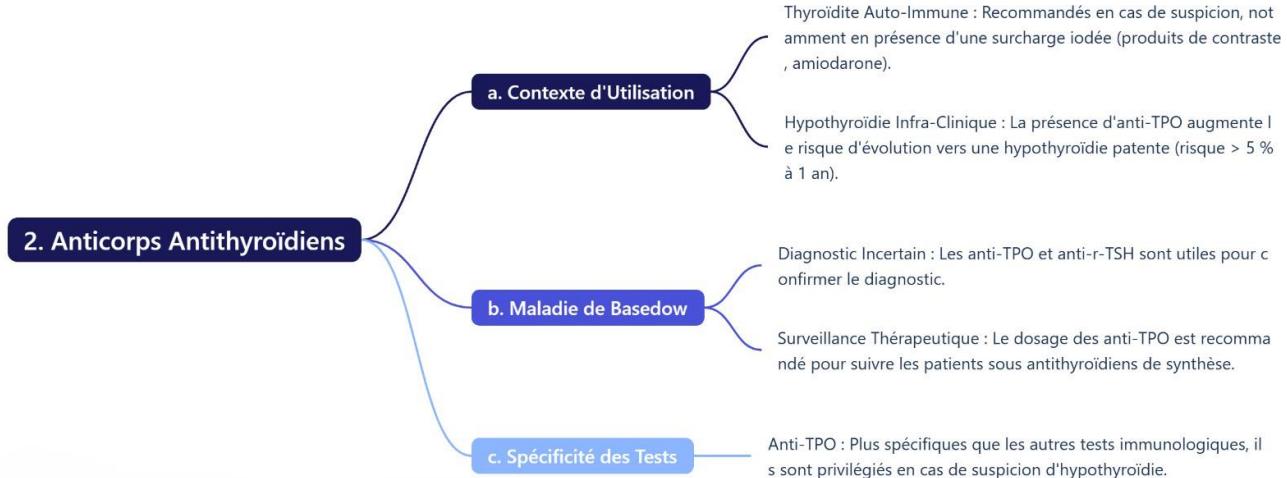
---

- **Génomique** : Tests prédictifs pour les formes familiales (ex. mutations STAT4 dans le lupus).

## 5. Prise en charge personnalisée :

- **Stratification par risque** : Combinaison de données démographiques (sexe/âge), génétiques et environnementales (tabagisme, carence en vitamine D).
- **Collaboration multidisciplinaire** : Implication de rhumatologues, endocrinologues et gériatres pour les cas complexes.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

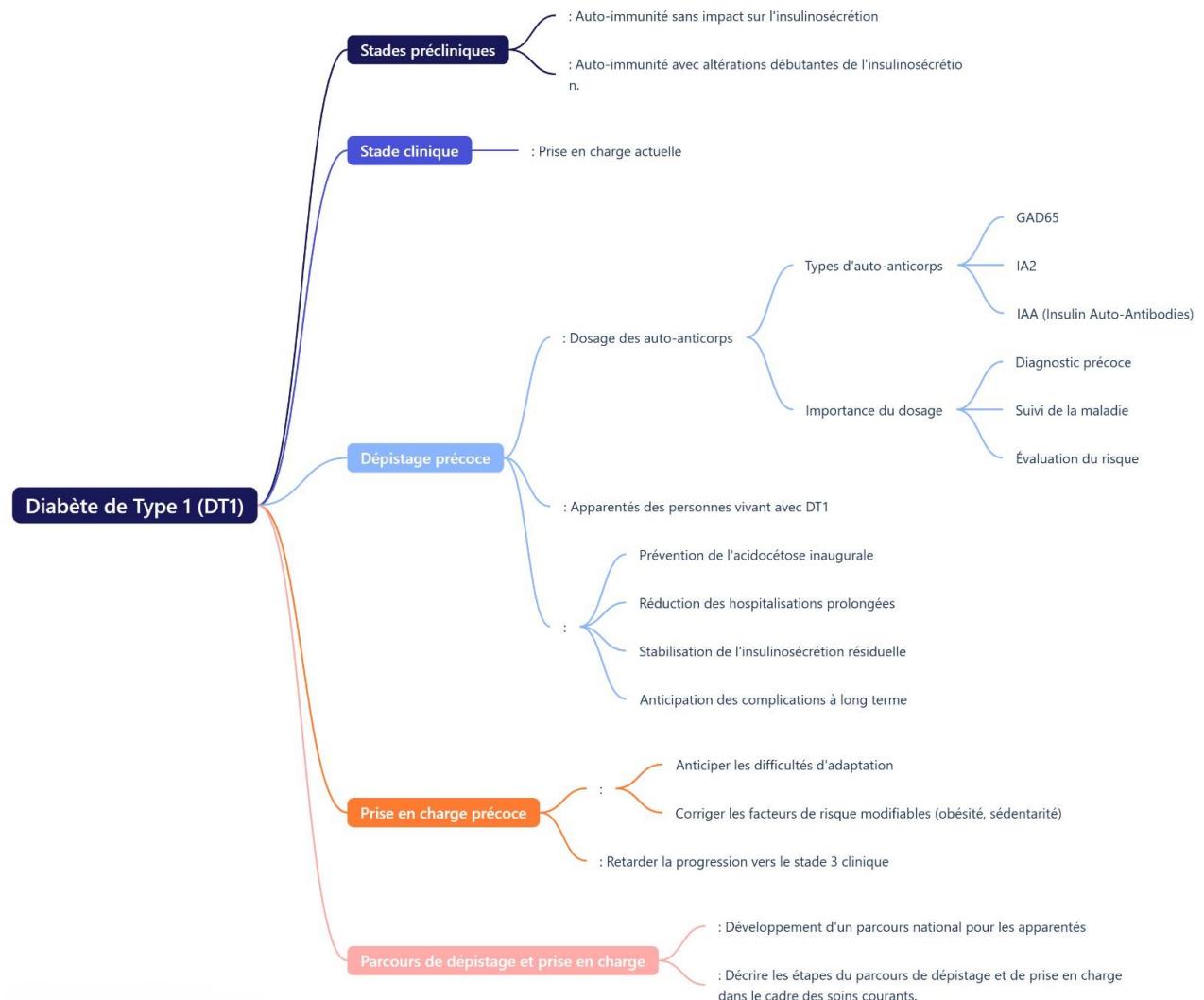


## Marqueurs Diagnostiques dans le LES



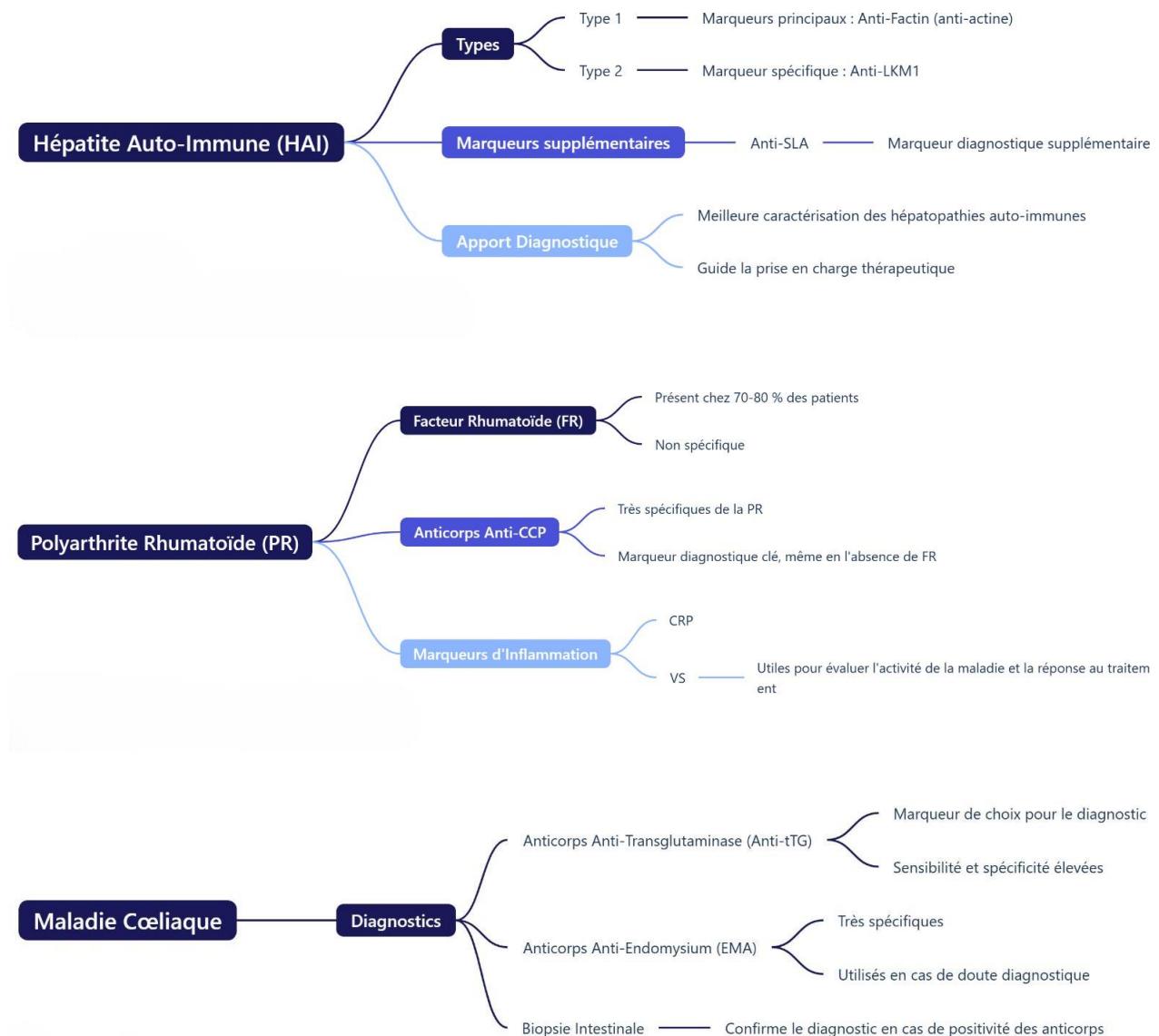
## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---



## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---



## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---





## CONCLUSION

Cette étude souligne l'importance des facteurs démographiques, notamment l'âge et le sexe, dans la prévalence et la concentration des autoanticorps associés à diverses maladies auto-immunes. Les résultats ont indiqué une prédominance significative des femmes parmi les patients présentant des autoanticorps positifs, ce qui mis en évidence l'influence potentielle des différences biologiques et hormonales sur le développement de ces pathologies.

En outre, la variation des niveaux d'autoanticorps en fonction des tranches d'âge suggère que certaines périodes de la vie peuvent être particulièrement sensibles à l'apparition de maladies auto-immunes. Par exemple, une concentration accrue d'autoanticorps a été observée chez les femmes d'âge moyen, ce qui pourrait être attribué à des facteurs hormonaux ou environnementaux spécifiques à cette tranche d'âge.

Ces résultats soulignent la nécessité d'adopter des approches diagnostiques et thérapeutiques personnalisées qui tiennent compte des caractéristiques démographiques des patients. Une compréhension approfondie des interactions entre ces facteurs et la réponse immunitaire pourrait aboutir à des stratégies de prévention plus efficaces ainsi qu'à des traitements ciblés pour les personnes atteintes de maladies auto-immunes.

Enfin, il est impératif que les recherches futures continuent d'explorer les mécanismes sous-jacents à la production d'autoanticorps et leur relation avec les facteurs environnementaux et génétiques. Cela contribuera non seulement à améliorer la gestion clinique des patients, mais également à enrichir notre compréhension des maladies auto-immunes dans leur ensemble.



## RÉSUMÉ

Les autoanticorps sont des molécules immunitaires produites par le système immunitaire qui ciblent les composants propres de l'organisme, entraînant des maladies auto-immunes caractérisées par une inflammation ou/et des lésions tissulaires. Cette étude a pour objectif de déterminer la fréquence de divers autoanticorps en fonction de l'âge et du sexe, ainsi que leurs titres et concentrations dans une population de 3 451 patients. Au cours d'une période de cinq ans, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2018, des données ont été collectées à l'Hôpital Universitaire Mohammed VI.

Parmi les patients étudiés, 69 % (2 372) étaient des femmes et 31 % (1 079) étaient des hommes, ce qui se traduit par un ratio femmes/hommes de 2,19. L'âge moyen des patients était de 38,19 ans, avec une fourchette allant de 1 mois à 93 ans.

Les résultats ont révélé que 14,81 % (511 patients) de notre échantillon ait été positifs pour les anticorps antinucléaires (AAN), dont 74 % (377 cas) étaient des femmes, avec une prévalence maximale observée dans la tranche d'âge de 3 à 10 ans et 71 à 80 ans.

Les anticorps anti-ADN natifs ont été détectés chez 42 patients, dont 81 % (34 cas) étaient des femmes, avec des titres moyens de 120 UI/ml chez les femmes contre 90 UI/ml chez les hommes.

Les anticorps anti-Sm ont été détectés chez 5 % des cas, avec une prédominance féminine de 75 %, avec titres moyens de 110 UI/ml contre 80 UI/ml chez les hommes.

Les anticorps anti-Ro (SS-A) étaient positifs chez 207 patients, parmi lesquels 80 % étaient des femmes, avec des titres moyens de 130 UI/ml.

Les anticorps anti-La (SS-B) ont été détectés chez 3 % (103 patients), dont 78 % (80 cas) étaient des femmes ayant des titres moyens de 120 UI/ml chez les femmes contre 85 UI/ml chez les hommes.

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

Les anticorps anti-Jo-1 ont été identifiés chez 2 % (69 patients), dont 70 % (48 cas) étaient des femmes, avec des titres moyens de 140 UI/ml chez les femmes par rapport à 100 UI/ml chez les hommes.

Les anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA) étaient présents chez 345 patients, avec 70 % (242 cas) de femmes, ayant des titres moyens de 150 UI/ml chez les femmes par rapport à 110 UI/ml chez les hommes.

Des anticorps anti-phospholipides (APL) ont été identifiés chez 8 % de notre série, 188 cas étaient des femmes, avec des titres moyens de 200 UI/ml chez les femmes contre 140 UI/ml chez les hommes.

D'autres auto-anticorps spécifiques des organes, comme les anti TPO, les anti TG, les anti TGA, les anti-CCP, montrent également une forte prédominance féminine, avec des ratios respectifs de 10 ; 1.67 ; 2.6 et 4

Ces résultats apportent une contribution significative à la compréhension des facteurs démographiques influençant la présence et la concentration des autoanticorps, ce qui est essentiel pour la gestion et la prévention des maladies auto-immunes. Les recherches futures devraient se concentrer sur l'exploration des mécanismes sous-jacents et des implications de ces résultats dans des populations variées.

## Summary

Autoantibody titers were consistently elevated compared to male reference values, with marked disparities observed across all markers: anti-dsDNA and ASCA levels showed increments of 90 IU/mL each, while anti-tTGA reached 442.32 IU/mL. Thyroid-specific antibodies (anti-TPO: 240.19 IU/mL; anti-TG: 119.07 IU/mL) and rheumatoid markers (anti-CCP: 11.85 IU/mL; RF: 117.27 IU/mL) further underscored this trend. These results suggest a pronounced gender-based divergence in autoimmune reactivity, particularly in hepatic and systemic autoimmunity.

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 3,451 patients who underwent autoantibody testing were included in this study. The mean age of our patients was  $38.19 \pm 19.17$  years, with a female predominance (sex ratio = 2.19). Among the 2,140 patients in our series, 511 cases (14.81%) had positive antinuclear antibodies (ANA), 312 cases (9%) had positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), 1% had positive anti-phospholipids (APL), 0.7% had positive anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), 0.85% had positive tissue transglutaminase antibodies (tTGA). Among the tested samples, 2 cases were positive for anti-SLA antibodies, 18 for anti-M2, 5 for anti-GP200, and 6 for anti-SP100—all liver-specific autoantibodies, 2.70% had antibodies specific to type 1 diabetes (GAD65), 1.65% had anti-thyroid antibodies (TPO, TG), and 0.8% had anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and 0.86 for rheumatoid factor.

Autoantibody titers were consistently elevated compared to male reference values, with marked disparities observed across all markers: anti-dsDNA and ASCA levels showed increments of 90 IU/mL each, while anti-tTGA reached 442.32 IU/mL. Thyroid-specific

## Fréquence des auto-anticorps selon le sexe et l'âge

---

antibodies (anti-TPO: 240.19 IU/mL; anti-TG: 119.07 IU/mL) and rheumatoid markers (anti-CCP: 11.85 IU/mL; RF: 117.27 IU/mL) further underscored this trend. These results suggest a pronounced gender-based divergence in autoimmune reactivity, particularly in hepatic and systemic autoimmunity.

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.

## ملخص

كانت عيارات الأجسام المضادة الذاتية مرتفعة باستمرار مقارنة بالقيم المرجعية للذكور، مع ملاحظات واضحة للفروقات في جميع المؤشرات: حيث سجل كل من مستويات الأجسام المضادة للحمض النووي مزدوج السلسلة (anti-dsDNA) والأجسام المضادة للسكاروميسس سيريفيسي (ASCA) زيادات بمقابل 90 وحدة دولية/مل، في حين بلغت الأجسام المضادة للترانسغلوتاميناز النسيجي (anti-tTGA) مستوى 442.32 وحدة دولية/مل. كما أظهرت الأجسام المضادة الخاصة بالغدة الدرقية (anti-TPO: 240.19 وحدة دولية/مل؛ anti-TG: 119.07 وحدة دولية/مل) ومؤشرات الروماتويد (anti-CCP: 11.85 وحدة دولية/مل؛ RF: 117.27 وحدة دولية/مل) نفس الاتجاه. وتشير هذه النتائج إلى وجود تباين واضح قائم على الجنس في الاستجابة المناعية الذاتية، لا سيما في المناعة الذاتية الكبدية والجهازية.

كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد تواتر الأجسام المضادة الذاتية حسب عمر و الجنس المرضى، وتقييم تأثير هذين العاملين الديموغرافيين على إيجابية مختلف الأجسام المضادة الذاتية، من خلال سلسلة من المرضى تم جمعها من مختلف أقسام المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراش.

تم تضمين ما مجموعه 3,451 مريضاً أجري لهم اختبار الأجسام المضادة الذاتية في هذه الدراسة. كان متوسط عمر المرضى  $38.19 \pm 19.17$  سنة، مع غلبة للإناث (نسبة الجنس = 2.19). من بين 2,140 مريضاً في السلسلة، كان لدى 511 حالة (41%) أجسام مضادة نوع إيجابية (ANA)، و 312 حالة (9%) أجسام مضادة سينوبلازمية للعدلات إيجابية (ANCA)، و 6% أجسام مضادة للفوسفوليبيدات (APL)، و 0.7% أجسام مضادة للسكاروميسس سيريفيسي (ASCA)، و 0.85% أجسام مضادة للترانسغلوتاميناز النسيجي (tTGA). من بين العينات المفحوصة، كانت هناك حالتان إيجابيتان للأجسام المضادة ضد SLA، و 18 ضد M2، و 5 ضد GP200، و 6 ضد SP100. وجميعها أجسام مضادة خاصة بالכבד. كما كانت النسبة الأخرى: 2.70% لديهم أجسام مضادة خاصة بالسكري من النوع الأول (GAD65)، و 1.65% أجسام مضادة للغدة الدرقية (TG)، و 0.8% أجسام مضادة للببتيد الحليقي السيتروليني (anti-CCP)، و 0.86% لعامل الروماتويد (RF).

تؤكد هذه النتائج من جديد الارتفاع المستمر في عيارات الأجسام المضادة مقارنة بالقيم المرجعية لدى الذكور، مع فروقات ملحوظة في كل المؤشرات. وتشير هذه النتائج إلى وجود اختلاف واضح في الاستجابة المناعية الذاتية بناءً على الجنس، خاصة فيما يتعلق بالمناعة الذاتية الكبدية والجهازية.

تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية أخذ العمر والجنس بعين الاعتبار في الدراسات المتعلقة بالأمراض المناعية الذاتية ووجود الأجسام المضادة الذاتية. إن فهم هذه العوامل سيساهم في تقييم أدق للمخاطر الفردية، وتشخيص أكثر دقة، وخيارات علاجية مخصصة بشكل أفضل. ولا بد من إجراء المزيد من الأبحاث لفهم الآليات الكامنة وراء هذه الاختلافات، مما قد يمهد الطريق لاستراتيجيات علاجية ووقائية جديدة.



1. Middelkamp M, Ruck L, Krisp C, Sumisławska 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. Peter J. Delves. Présentation du système immunitaire – Troubles immunitaires », PhD, University College London, London, UK Revue/Révision complète sept. 2021
3. 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.
4. 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.
5. 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](https://www.hopitalduvalais.ch/fileadmin/files/professionnels/ICH/caduceus/2013-05-Pathologie_F.pdf)
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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. Immunologie – Bioxa – 11 laboratoires de biologie médicale – <https://bioxa.fr/espace-pro/nos-disciplines/immunologie>.
10. 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.

11. 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.
12. Reims, Epernay, Tinqueux, Sézanne  
Immunologie – Bioxa – 11 laboratoires de biologie médicale – <https://bioxa.fr/espace-pro/nos-disciplines/immunologie>.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Dynacare  
ANTICORPS ANTI-HISTONES  
Disponible sur: <https://www.dynacare.ca/specialpages/secondarynav/find-a-test/nat/histone%C2%A0ab.aspx?sr=nat&st=&lang=fr-ca>.
18. 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
19. 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.
20. Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M.  
Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. Autoimmunity Reviews (2017) 16 : 407-415.
21. 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.

22. Sautereau N, Gabsi A, Daumas A, Bardin N, Granel B.  
Place de l'immunodot multiantigénique chez les patients atteints de sclérodermie 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-Scl70 antibodies?]. Presse Med. 2015 May;44(5):547–9. French. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.004. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813097.
23. 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.
24. Gouvestre 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.
25. 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.
26. SNFMI.  
Syndrome Gougerot–Sjögren <https://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de> (consulté le 20 juin 2023).
27. 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.
28. 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](https://www.em-consulte.com/article/50919/les-nouveaux-autoanticorps-du-syndrome-de-gougerot).
29. Camdessanché JP, Lassablière F, Meyronnet D, Féraud K, Absi L, Honnorat J, Antoine JC.  
Expression of the onconeural CV2/CRMP5 antigen in thymus and thymoma. J Neuroimmunol 2006 ; 174 : 168–173.
30. Humbel RL.  
Anticorps antionconeuraux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. GEAI L'Info 2005 ; N° 7 : 10–13.
31. 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.

32. 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.
33. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 15 dé c 2006 ;55(6):992-3.
34. 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.bmjjournals.org/content/80/Suppl\\_1/1241.3](https://ard.bmjjournals.org/content/80/Suppl_1/1241.3)
35. Pr Eric HACHULLA  
Service de Médecine Interne · Centre de référence de la sclérodermie systémique · Hôpital Huriez · Université de Lille 2 · Lille  
Quelle est la fonction des anticorps anti-ADN ? – Lupus en 100 questions
36. 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.
37. Paweł Krzemień, Sławomir Kasperczyk, Maciej Banach, Aleksandra Kasperczyk, Michał Dobrakowski, Tomasz Tomasiak, Adam Windak, Miroslaw Mastej, Alberico Catapano, Kausik K. Ray, Dimitri P. Mikhailidis, Peter P. Toth, George Howard, Gregory Y. H. Lip, Maciej Tomaszewski, Fadi J. Charchar, Naveed Sattar, Bryan Williams, Thomas M. MacDonald, eter E. Penson, Jacek J. Jóźwiak « Analysis of the impact of sex and age on the variation in the prevalence of antinuclear autoantibodies in Polish population» a nationwide observational, cross-sectional study », *Rheumatology International* (2022) 42:261–271 doi.org/10.1007/s00296-021-05033-9
38. Carlo Selmi, Angela Ceribelli , Elena Generali , Carlo A. Scirè, Fausto Alborghetti , Guido Colloredo, Luisa Porroati , Maria I.S. Achenza , Maria De Santis, Francesca Cavaciocchi , Marco Massarotti , Natasa Isailovic , Valentina Paleari , Pietro Invernizzi , Torsten Matthias , Alberto Zucchi , Pier Luigi Meroni « Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years» Accepted 25 October 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.007>
39. G. Verstegen, M.C. Duycka, P. Meeusa,I. Ravelingienb, K. De Vlamb « Detection and identification of antinuclear antibodies (ana) in a large community hospital», doi.org/10.1179/acb.2009.049
40. Minoru Satoh, Edward K. L. Chan, Lindsey A. Ho, Kathryn M. Rose, Christine G. Parks, Richard D. Cohn, Todd A. Jusko, Nigel J. Walker, Dori R. Germolec, Irene Z. Whitt, Patrick W. Crockett, Brad A. Pauley, Jason Y.F. Chan, Steven J. Ross, Linda S. Birnbaum, Darryl C. Zeldin, and Frederick W. Miller « Prevalence and Sociodemographic Correlates of Antinuclear Antibodies In the United States) » *Arthritis Rheum.* 2012 July; 64(7): 2319–2327. doi:10.1002/art.34380.

41. Nobuhide Hayashi, Masahiro Koshiba, Kunihiro Nishimura, Daisuke Sugiyama, Tomoko Nakamura, Sahoko Morinobu, Seiji Kawano, Shunichi Kumagai  
« Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period»  
Nobuhide Hayashi) Mod Rheumatol (2008) 18:153–160  
DOI 10.1007/s10165-008-0028-1
42. Ya-Ping Guo, BS1, Chun-Guang Wang, MD1, Xin Liu, MSc1, Yi-Qian Huang, De-Li Guo, Xing-Zhuo Jing, Chun-Gang Yuan, Song Yang, Jin-Mei Liu, Meng-Si Han, Hong-Xing Li « The «Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China» A Cross-Sectional Study» DOI: 10.1016/j.curtheres.2014.06.004
43. Eddie Racoubian, Reem M. Zubaid, Marwa A Shareef, Wassim Y. Almawi  
« Prevalence of antinuclear antibodies in healthy Lebanese subjects »  
2008–2015: a cross-sectional study involving 10,814 subjects» Rheumatol Int  
DOI 10.1007/s00296-016-3533-0
44. Kiran Imran, Asif Loya, Maryam Hameed, Imran A. Siddiqui, Umer N. Sheikh  
« The Frequency of ImmunofluorescenceAntinuclear Antibody Patterns and Extractable Nuclear Antigen: Experience From a Large Laboratory in Pakistan» DOI:  
10.7759/cureus.33343  
46=51
45. Nobuhide Hayashi, Masahiro Koshiba, Kunihiro Nishimura, Daisuke Sugiyama, Tomoko Nakamura, Sahoko Morinobu, Seiji Kawano, Shunichi Kumagai  
« Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period» Mod Rheumatol (2008) 18:153–160 DOI 10.1007/s10165-008-0028-1
46. AMELIA RUFFATTI, ANTONIA CALLIGARO, TERESA DEL ROSS, MARIA TERESA BERTOLI, ANDREA DORIA, LAURA ROSSI, and SILVANO TODESC  
« Anti–Double–Stranded DNA Antibodies in the Healthy Elderly: Prevalence and Characteristics» Journal of Clinical Immunology, Vol. 10, No. 6, 1990  
doi:10.1007/bf00917474
47. Gheita, T. A., Abaza, N. M., Hammam, N., Mohamed, A. A. A., El-Gazzar, I. I., & Eissa, A. H  
«Anti–dsDNA titre in female systemic lupus erythematosus patients: relation to disease manifestations, damage and antiphospholipid antibodies». Lupus, 27(7), 1081–1087.  
doi:10.1177/0961203318760209
48. 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.

49. 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).
50. 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.
51. Bernardi S, Seugé L, Boyer O.  
Vascularite associée à l'ANCA chez les enfants. Greffe de cadran de néphrole. 2023 23 janvier ;38(1) :66–69. doi: 10.1093/ndt/gfac265. PMID : 36166356.
52. 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>.
53. Labo Houdrouge  
« Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA, MPO-PR3) | ». <https://labohoudrouge.sn/anticorps-anti-cytoplasme-des-polynucleaires-neutrophiles-Anca-mpo-pr3>
54. Florian Rohm, Elisabeth Kling, Reinhard Hoffmann, Christine Meisinger and Jakob Linseisen  
« De Prevalence of a large panel of systemic autoantibodies in the Bavarian adult population» DOI: 10.3389/fimmu.2024.1355905
55. Ameni Jerbi, Sawsan Feki, Salma Ben Ameur, Hend Hachicha, Lamia Gargouri, Thouraya Kamoun, Abdelmajid Mahfoudh3Mongia Hachicha, Hatem Masmoudi  
« Positivity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in children: prevalence and etiologies » Ann Biol Clin 2018 ; 76 (1) : 68–74 DOI : 10.1684/abc.2017.1319
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Mr. Hassan TAOUTI  
Syndrome des antiphospholipides THÈSE RÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2018
64. E. Masson,  
« Syndrome des antiphospholipides », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/863/syndrome-des-antiphospholipides>.
65. 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.
66. Filipe F. Martins<sup>1</sup> Teresa M. L. Campos<sup>1</sup>  
« Evaluation of Frequency, Clinical Correlation, and Antibodies Confirmation Profile in Patients with Suspected Antiphospholipid Syndrome» Article published online: 2021-10-19 DOI : Filipe F. Martins<sup>1</sup> Teresa M. L. Campos<sup>1</sup>
67. Bouchnik Y.  
Moyens diagnostiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.  
Rev Prat 2005 ; 55 : 977–983.
68. 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.
69. Standaert-Vitse, A ; Jouault, T ; Vandewalle, P ; Mille, C ; Seddik, M ; Sendid, B ; Mallet, J. M ; Colombel, J. F ; Poulaïn, 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)

70. 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.
71. G 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.
72. 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.
73. Serban Gologan, Razvan Iacob, Carmen Preda, Roxana Vadan, Bogdan Cotruta, Ana-Maria Catuneanu2, Speranta Iacob, Ileana Constantinescu, Liana Gheorghe, Silviu lobagiu, Cristian Gheorghe, Mircea Diculescu  
« Higher Titers of Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies IgA and IgG are Associated with More Aggressive Phenotypes in Romanian Patients with Crohn's Disease» *J Gastrointestin Liver Dis* March 2012 Vol. 21 No 1, 39-44
74. A.-A. Zulfiqar, K. Serraj, J.-L. Pennaforte, et E. Andrès,  
« Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique », vol. 18, 2012.
75. 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.
76. 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.
77. M. Rashid et J. Lee,  
« Tests sérologiques dans la maladie cœliaque », *Can. Fam. Physician*, vol. 62, n° 1, p. e11-e17, janv. 2016.
78. 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.
79. 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 ».

80. etra Ri znik , Tina Kamhi Trop , Martina Klemenak, Tomaž Kren cnik , Tanja Milanič-Koron, Eva Miler Moj skerc , Tatjana Pavlin, Tina Požek Savs , Janez Zupancič , Jernej Dolin sek Insights into coeliac disease diagnosis: a 2021–2023 overview of diagnostic approach and delays in children in Slovenia» Wien Med Wochenschr (2024) 174:257–261 DOI: 10.1007/s10354-024-« Maladie de Biermer: de la physiopathologie à la clinique », vol. 18, 2012.
81. 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.
82. 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.
83. Lara Ghali A. Ali  
«The Correlation Between Anti-Gliadin and Anti-Tissue Transglutaminase Autoantibodies With Gender In Iraq Celiac Disease Patients» European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 7, Issue 09, 2020.
84. Dahlbom, I., Korponay-Szabó, I. R., Kovács, J. B., Szalai, Z., Mäki, M., & Hansson, T. Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 50(2), 140–146. doi:10.1097/mpg.0b013e3181a81384
85. Duclos-Vallée JC, Ballot E, Huguet S, Johanet C.  
Hépatites autoimmunes. Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29 : 1236–1243.
86. E. Masson,  
Auto-anticorps et pathologies hépatiques », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/134375/auto-anticorps-et-pathologies>
87. Corpechot C.  
Cirrhose biliaire primitive [Primary biliary cirrhosis]. Gastroenterol Clin Biol. 2003 Mar;27(3 Pt 1):320–4. French. PMID : 12700520.
88. Poupon R.  
La cirrhose biliaire primitive [Primary biliary cirrhosis]. Schweiz Med Wochenschr. 1991 May 18;121(20):727–32. French. PMID : 2057739.
89. Lemoinne S, Heurgue A, Bouzbib C, Hanslik B, Gournay J, Nguyen-Khac E, Bureau C, de Lédinghen 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.
90. 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.

91. 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.aut.2013.08.001.
92. Komurasaki R, Imaoka S, Tada N, Okada K, Nishiguchi S, Funae Y.  
Les sérum LKM-1 de patients atteints d'hépatite auto-immune qui reconnaissent ERp57, carboxylestérase 1 et CYP2D6. Pharmacocinètique de médicament Misab. 2010 ;25(1) :84-92. doi: 10.2133/dmpk.25.84. PMID : 20208391.  
Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF  
Les autoanticorps LKM-1 reconnaissent une courte séquence linéaire dans P450II, une monooxygénase du cytochrome P-450. Jclin Invest. 1991 Oct :88(4) : 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 », Hepatogastroenterology., 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-matières/>.
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. 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.
103. JFHOD | SNFGE.org – Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive ».  
<https://www.snfge.org/content/profil-epidemiologique-et-clinique->
104. 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.
105. 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](https://www.em-consulte.com/article/214969/la-cirrhose-biliaire-primitive-en-tunisie-a-propos) (consulté le 4 juillet 2023).
106. 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.
107. 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, no 5, p. 255-258, mai 2007, doi: 10.4321/s1130-01082007000500002
108. 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.
109. N.Bouhours-Nouet.  
Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. EMC-Pédiatrie2;2005:220-242
110. 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.
111. 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.
112. Humbel RL, Gilson G.  
Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant I. Immunoanal Biol Spé c1999 ; 14 : 159-165.
113. 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.

114. 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.
115. R Made AM, Mayer A, Rharbaoui F.  
Répertoire des autoanticorps : application au diabète de type 1. *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 89-97.
116. 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.
117. Humbel RL, Gilson G.  
Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant . *Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 159-165.
118. 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.
119. 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.
120. Rhoi R, Lee S, Lee E, Kim H, Lee SG.  
Mishod 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.
121. 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.
122. 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: idiotype-anti-idiotype network and regulation of the immune system]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu.* 1986 :121-33. French. PMID : 3302468.
123. E C NDJITOYAP 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.
124. 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.

125. 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. Misab., vol. 84, n° 5, p. 1534-1539, mai 1999, doi:  
10.1210/jcem.84.5.5669.
126. A. Gerard-Gonzalez et al.  
Comparison of autoantibody-positive and autoantibody-negative pediatric participants  
enrolLES in the T1D Exchange clinic registry, J. Diabetes, vol. 5, n° 2, p. 216-223, juin  
2013, doi: 10.1111/1753-0407.12031.
127. 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 THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE  
PUBLIQUEMENT LE 05/10/2020
128. 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)
129. 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)
130. 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. Dhatriya,  
K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kalsas, 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. Trence, et D.  
P. Wilson, Éd., South Dartmouth (MA):  
MDText.com, Inc., 2000. Disponible sur :  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
131. 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.
132. 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.

133. 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. –
134. Izembart M.  
Thyroglobuline. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.p :301
135. 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.
136. Bounaud MP, Duron F, Ingrand J, Izembart M, Piketty ML, Talbot JN. L'exploration de la thyroïde. Bioforma Ed, Paris 1999 :101–103.
137. 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.
138. D.Herbomez M.  
Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne, Biotribune mars 2004 n° 9: 3941.
139. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées 2014 biomnis
140. Istvan Szabolcs, Wolfdieter Bernard and Franz A. Horster  
« Thyroid Autoantibodies in Hospitalized Chronic Geriatric Patients: Prevalence, Effects of Age, Nonthyroidal Clinical State, and Thyroid Function» 43670473,1995 0 1995 by the American Geriatrics Society DOI: 10.1111/j.1532-5415. 1995.tb07204.x
141. kyoko takeda, Masaaki Mishiba, Hideko Sugiura, Atsuko Nakajima, Mika Kohama and Sonoe Hiramatsu  
« Evaluated Reference Intervals for Serum Free Thyroxine and Thyrotropin Using the Conventional Outliner Rejection Test without Regard to Presence of Thyroid Antibodies and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Japanese Subjects» Endocrine Journal 2009, 56 (9), 1059–1066 DOI : 10.1507/endocrj.k09e-123
142. Mlle. Maryem LABRASSI  
La prévalence des anticorps anti thyroïdiens chez les patients ayant une maladie auto immune THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2015
143. 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.
144. 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.

145. Keisuke Nagasaki, Akie Nakamura, Takeru Yamauchi, Hotaka Kamasaki, Yosuke Hara, Junko Kanno, Satomi Koyama, Yoshiaki Ohtsu, Ikuko Takahashi, Shigeru Suzuki, Kenichi Kashimada, and Toshihiro Tajima « Investigation of TSH receptor blocking antibodies in childhood-onset atrophic autoimmune thyroiditis Clinical Pediatric Endocrinology» Received: September 8, 2020 Accepted: December 25, 2020 pp 79–84 April 2021 Vol.30 / No.2
146. Shrestha, P. S., Rajouria, A. D., Malla, D., Bhattacharai, S., Amatya, B. B., & Bajracharya, M. R. (2019). A study of Anti Thyroid Peroxidase (TPO) Antibody Titres in patients seeking treatment at a tertiary health care centre. *Journal of Diabetes and Endocrinology Association of Nepal*, 3(2), 9–13. doi:10.3126/jdean.v3i2.27518
147. BOOK Song, Qiuyi, Tingting, Wang, Yu Wei, Hongyan, Chen, Yanting, Fang, Tingkai, Pan, Ziyun, Guo, Xiaohui Chen, Wen Shen, Jun Zhang, Wanqi Tan, LongPY . 2024/03/20SP. Exploring the Correlation Between Varied Serum Iodine Nutritional Levels and Anti-Thyroglobulin AntibodiesVL. DOI :10.21203/rs.3.rs-4133367/v1ER –
148. Grange L, Alliot-Launois F.  
Une polyarthrite rhumatoïde [Rheumatoid arthritis]. *Rev Prat*. 2022 Jan;72(1):68–70. French. PMID: 35258259.
149. Gabay C, Hügle 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.
150. 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.
151. J.-J. Perrier  
Le dosage des anticorps anti- protéines citrullinées : intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, 2006.
152. 2012 Biomnis – PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES
153. V. Bizzaro, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, Leu Agelii M, Gjertsson I.  
Age and sex influence on the presence of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy*, 2008.
154. 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.
155. S. Reckner-Olsson.  
The Influence of Age and Gender on Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology International*, 2015.

156. kyoko takeda, Masaaki Mishiba, Hideko Sugiura, Atsuko Nakajima, Mika Kohama and Sonoe Hiramatsu  
« The frequency of antibodies against cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor in healthy population: a field study of rheumatoid arthritis from northern turkey>>  
*Rheumatol Int* (2013) 33:939–942 DOI 10.1007/s00296-012-2458-5
157. Isabela Goeldner, Thelma L. Skare, Iara T. de Messias Reason, Renato M. Nisihara, Mari’lia B. Silva and Shirley R. da Rosa Utiyama « Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients and relatives from Brazil>> *Rheumatology* 2010;49:1590–1593 doi:10.1093/rheumatology/keq134 Advance Access publication 10 May 2010.
158. Ten Brinck, R. M., van Steenbergen, H. W., van Delft, M. A. M., Verheul, M. K., Toes, R. E. M., Trouw, L. A., & van der Helm – van Mil, A. H. M. (2017). The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. *Rheumatology*, 56(12), 2145–2153. doi:10.1093/rheumatology/kex340
159. Whitacre, C.C., Reingold, S.C. and O'Looney, P.A. (1999) *Science*, 283, 1277–1278.
160. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M.M., CortinovisTourniaire, P. and Moreau, T. (1998) *N. Engl. J. Med.*, 339, 285–291.
161. Ostensen, M. and Villiger, P.M. (2007) *Semin. Immunopathol.*, 29, 185–191.
162. Ruiz-Irastorza, G., Lima, F., Alves, J., Khamashta, M.A., Simpson, J., Hughes, G.R. and Buchanan, N.M. (1996) *Br. J. Rheumatol.*, 35, 133–138
163. Inagaki, T., Nishii, Y., Suzuki, N., Suzuki, S., Koizumi, Y., Aizawa, T. and Hashizume, K. (2002) *Endocr. J.*, 49, 319– 322
164. Ding, J. and Zhu, B.T. (2008) *Steroids*, 73, 289–298
165. Lengi, A.J., Phillips, R.A., Karpuzoglu, E. and Ahmed, S.A. (2007) *J. Leukoc. Biol.*, 81, 1065–1074.
166. da Silva, J.A. (1999) *Ann. NY. Acad. Sci.*, 876, 102–117.
167. Tait, A.S., Butts, C.L. and Sternberg, E.M. (2008) *J. Leukoc. Biol.*, 84(4), 924–931.
168. Dosiou, C., Hamilton, A.E., Pang, Y., Overgaard, M.T., Tulac, S., Dong, J., Thomas, P. and Giudice, L.C. (2008) *J. Endocrinol.*, 196, 67–77.
169. Boonyaratnakornkit, V., Bi, Y., Rudd, M. and Edwards, D.P. (2008) *Steroids*, 73, 922–928.
170. Yao, G. and Shang, X.J. (2005) *Arch. Androl.*, 51, 257–265
171. Orbach, H. and Shoenfeld, Y. (2007) *Autoimmun. Rev.*, 6, 537–542
172. Jara, L.J., Irigoyen, L., Ortiz, M.J., Zazueta, B., Bravo, G. and Espinoza, L.R. (1998) *Clin. Rheumatol.*, 17, 110–114.
173. Poyraz, B.C., Aksoy, C. and Balcioglu, I. (2008) *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, 667–672.
174. McMurray, R., Keisler, D., Kanuckel, K., Izui, S. and Walker, S.E. (1991) *J. Immunol.*, 147, 3780–3787.
175. Hall, H.I., May, D.S., Lew, R.A., Koh, H.K. and Nadel, M. (1997) *Prev. Med.*, 26, 401–407.
176. Thomas-Ahner, J.M., Wulff, B.C., Tober, K.L., Kusewitt, D.F., Riggenbach, J.A. and Oberyszyn, T.M. (2007) *Cancer Res.*, 67, 3468–3474.

177. Celius, E.G., Harbo, H.F., Egeland, T., Vartdal, F., Vandvik, B. and Spurkiand, A. (2000) J. Neurol. Sci., 178, 132–135.
178. Smith-Bouvier, D.L., Divekar, A.A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S. K., King, J.K., Arnold, A.P., Singh, R.R. and Voskuhl, R.R. (2008) J. Exp. Med., 205, 1099–1108
179. Teuscher, C., Noubade, R., Spach, K., McElvany, B., Bunn, J.Y., Fillmore, P.D., Zachary, J.F. and Blankenhorn, E.P. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 8024–8029.
180. Richardson, B.C. (2008) Autoimmunity, 41, 243–244.
181. Strickland, F.M. and Richardson, B.C. (2008) Autoimmunity, 41, 278–286.
182. Jörg J Goronzy<sup>1,✉</sup>, Cornelia M Weyand, Immune aging and autoimmunity  
Cell Mol Life Sci. 2012 Apr 1;69(10):1615–1623. doi: 10.1007/s00018-012-0970-0
183. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J,  
Moutsopoulos HM: High prevalence of anti-cardiolipin and other  
autoantibodies in a healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1987,  
69:557–565
184. Jorg J. Goronzy • Cornelia M. Weyand, Immune aging and autoimmunity, Cell. Mol. Life Sci.  
(2012) 69:1615–1623 DOI 10.1007/s00018-012-0970-0

# قسم الطيب:

أقسم بِالله العَظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال  
بادلا وسعي في إنقاذهما من الهلاك والمرض  
والآلام والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، واكتم  
سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بادلا رعايتي الطيبة للفريب والبعيد، للصالح  
والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر مَنْ عَلِمَني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطيبة مُتعاونين  
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله  
ومؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 203

سنة 2025

## "تردد مضادات الأجسام المناعية بالنسبة للجنس والعمر" أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/07/07

من طرف

السيد محمد فضلاوي

المزداد ب 04/10/1997 في بوجدور

لنيل شهادة الدكتورة في الطب

الكلمات الأساسية:

"مضادات الأجسام - علم الاحصاء الأمراض والأوبئة- الجنس- العمر -

أمراض أجهزة الجسم - تركيز- المناعة الذاتية- الطب الباطني"

اللجنة

الرئيسة

السيدة ل. السعدوني  
أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد السيد ا. أدمو  
أستاذ في علم المناعة

الحاكم

السيدة م. الصباني

أستاذة في الطب المتعلقة بالمجتمع الطب الوقائي، الصحة العامة، النظافة

السيد ر. الفديري  
أستاذ في طب الأطفال

السيدة م. حزيم

أستاذة في علم المناعة

