

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERY Tizi-Ouzou
Faculté de médecine
Département de pharmacie

جامعة مولود معمري تيزي وزو
كلية الطب
قسم الصيدلة



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 10 juillet 2025

Sous le thème

PROFIL EN AUTO-ANTICORPS CHEZ LA POPULATION PEDIATRIQUE DU CHU DE TIZI-OUZOU

Réalisé par : BOUAZIZ Cylia BOUZEHAR Maïssa CHERFI Nour Elhouda

Encadré par :

Dr. HANNACHI Salma Salima, M.A.H.U en immunologie / CHU Tizi-Ouzou

Membres du jury :

Dr. HAMIDI Amel	M.A.H.U en immunologie / CHU Tizi-Ouzou	Présidente du jury
Dr. SIDER Thili Malha	P.S.A en immunologie / CHU Tizi-Ouzou	Examinatrice
Dr. MEZENNER Hanane	P.S.A en immunologie / EHS-CLCC-DBK	Examinatrice

RESUME :

Background : Les maladies auto-immunes sont des affections chroniques où le système immunitaire perd la tolérance au soi et cible ses propres tissus. Elles peuvent être systémiques ou spécifiques d'organes. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques anatomopathologiques et immunologiques. Chez l'enfant, elles sont rares mais souvent plus sévères, nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée. **Objectif :** Détermination du profil en auto-anticorps chez la population pédiatrique. **Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétro-prospective menée au niveau du service d'Immunologie du CHU de TIZI-OUZOU sur 101 patients, colligés sur une période de 14 mois. Nos patients ont bénéficié d'une exploration des connectivites, des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, du syndrome des anti-phospholipides, celle de la maladie cœliaque ainsi que les hépatites auto-immunes. Ces investigations ont été réalisées en utilisant différentes techniques tels que l'immunofluorescence indirecte (IFI) et des techniques immunoenzymatiques (ELISA et immuno-Dot/Blot). **Résultats :** Dans notre série, on note un sexe-ratio F/H de 2:1 et une moyenne d'âge de 9.82 ans. Concernant les maladies systémiques, l'atteinte articulaire est la manifestation clinique la plus prédominante avec 64%, suivie par l'atteinte hématologique (34%) et cutanée (24%). Pour la maladie cœliaque, la symptomatologie était dominée par des diarrhées et une anémie, observées chacune à 32% suivies par le retard staturo-pondéral (26%). La recherche des anticorps antinucléaires est revenue positive chez 18 Patients. L'aspect moucheté était le plus fréquent (78%), environ la moitié des titres (52%) étaient \geq à 1/320. La comparaison entre les techniques IFI et ELISA a révélé une concordance nulle entre les deux méthodes ($\kappa = 0$) mais une très bonne corrélation entre les taux et les titres ($r = 0.8$). Concernant l'exploration de la maladie cœliaque, les anti-transglutaminases tissulaires (anti-tTg IgA) affichaient une positivité de 48%, les anti-endomysium quant à eux, étaient positifs chez 100% des patients explorés. Nous avons constaté aussi une excellente corrélation entre taux et titres ($r = 0.9$). La détection des auto-anticorps spécifiques a révélé la présence d'une panoplie d'auto-anticorps ciblant les dsDNA, Sm, U1RNP, nucléosome, histone, SSA, SSB, DFS70, ribosome P, PL7, EJ, CCP3, tTg, MPO, LKM1, SLA, actine F, et APCA. **Conclusion :** Notre étude confirme le grand polymorphisme clinique et sérologique des maladies auto-immunes dans leur forme pédiatrique, ainsi que sa prédominance féminine. Le profil en auto-anticorps et les études d'association et corrélations rejoignent les données de la littérature, bien que sur certains points, on a trouvé des discordances relatives à la population peu élargie de notre cohorte. **Mots clés :** Maladies auto-immunes, auto-anticorps, pédiatrie, anticorps antinucléaires, connectivites, maladie cœliaque, hépatites auto-immunes, immunofluorescence indirecte.

ABSTRACT:

Background: autoimmune diseases (AIDs) are chronic disorders of the immune system (IS), triggered by the breakdown of self-tolerance and leading the IS to attack the body's own healthy tissues. They can be either systemic or organ-specific disorders. The AIDs are diagnosed by using a combination of the clinical, anatomopathological and serological findings. AIDs are rare in children, but they are more severe, which requires an early diagnosis and an adapted treatment. **Aim:** to define the profile of auto antibodies in the pediatric population. **Methods:** a retro-prospective study was performed in the immunology laboratory of the University Hospital of Tizi-Ouzou, in which 101 patients were included during a period of 14 months. Our patients were tested for connective tissue diseases, ANCA-associated vasculitis, antiphospholipid syndrome, coeliac disease and autoimmune hepatitis. These investigations were performed using different techniques, such as indirect immunofluorescence assay and enzyme immunoassays (ELISA and immunodot/blot). **Results:** in our cohort, we noted a sex ratio F/M of 2:1 and a mean age of 9.82 years. In the systemic diseases, the articular manifestation was the most frequent symptom (64%), followed by hematologic (34%) and cutaneous involvement (24%). For coeliac disease, the most frequent symptoms were diarrhea and anemia. Each of these symptoms is reported in 32% of cases, followed by failure to thrive (26%). Antinuclear antibody (ANA) testing was positive in 18 patients, with a predominant speckled pattern (78%) and titers \geq 1/320 in 52% of cases. The comparison between IIF and ELISA assays revealed no agreement ($\kappa=0$). Although, a strong correlation was noted between ANA-ELISA and ANA-IIF titers ($r=0.8$). In coeliac disease testing, anti-tissue transglutaminase IgA antibodies had a positivity rate of 48%, while anti endomysium were positive in 100% of the tested children. We noted a very strong correlation between anti-tTg IgA and EMA ($r=0.9$). The detection of specific auto antibodies revealed an array of autoantibodies, targeting dsDNA, Sm, U1RNP, nucleosome, histone, SSA, SSB, DFS70, ribosomal P, PL7, EJ, CCP3, tTg, MPO, LKM1, SLA, F-actin and APCA. **Conclusion:** our study confirms the large clinical and serological polymorphism of autoimmune diseases in pediatric population and their feminine predominance. The auto antibody profile and association and correlation studies are in line with the literature findings, although on some points we found discrepancies relating to the small population of our cohort. **Key words:** Autoimmune diseases, auto antibodies, pediatric, antinuclear antibodies, connective tissue diseases, coeliac disease, autoimmune hepatitis, indirect immunofluorescence.

I. INTRODUCTION :

Le processus auto-immun résulte d'une rupture des mécanismes de la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. [1]

Les étiologies derrière ce dérèglement ne sont pas encore totalement élucidées. Cependant, plusieurs facteurs ; génétiques, environnementaux et hormonaux ; sont impliqués dans l'émergence d'une réponse immunitaire aberrante. [2]

Cette rupture de tolérance se traduit par une sélection des lymphocytes B et T auto-réactifs. Lorsque ces derniers participent à l'inflammation, une auto-immunité pathologique se développe, ce qui conduit à des lésions tissulaires. On parle dans ce cas-là de maladies auto-immunes. [3]

Les pathologies auto-immunes constituent un groupe hétérogène de maladies inflammatoires chroniques [1]. Elles sont classées généralement selon l'organe ou le tissu ciblé. On distingue ainsi des maladies spécifiques d'organes (MAISO) dans lesquelles la réponse immunitaire est dirigée contre un ou plusieurs antigènes associés à l'organe cible, (exemple : hépatite auto-immune (HAI), maladie cœliaque (MC) ...) et des maladies non spécifiques d'organe (MAINSO) où plusieurs organes peuvent être atteints, on parle alors de maladies systémiques, (exemple : connectivites, vascularites à ANCA, syndrome des anti-phospholipides). [4]

Les MAI affectent jusqu'à 10 % de la population mondiale et, dans l'ensemble, elles sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes, bien qu'il existe des différences en fonction de la maladie et des tranches d'âge. Leur incidence est plus rare dans la population pédiatrique, et la prédominance féminine est moins marquée que chez l'adulte, probablement en raison de différences hormonales, les œstrogènes étant fortement impliqués dans le développement de l'auto-immunité [5]. Cependant, des études montrent que les formes pédiatriques de MAI,

notamment le lupus érythémateux systémique (LES) [6], les vascularites à ANCA [7] et les HAI [8] sont souvent plus sévères que chez l'adulte.

Le profil épidémiologique des maladies auto-immunes chez la population pédiatrique est varié. Selon des études, le LES qui est le prototype des MAINSO a une prévalence estimée entre 1.9 et 25.7 par 100000 et une incidence annuelle comprise entre 0.3 et 0.9 par 100000 [9]. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) qui est la maladie rhumatismale inflammatoire chronique la plus fréquente chez l'enfant, présente une prévalence très variable allant de 3.8 à 400 par 100000 et une incidence annuelle allant de 1.6 à 23 par 100000 [10, 11]. Pour les MAISO, la MC affiche une prévalence de 0.9% et une incidence annuelle de 21.3 par 100000 [12, 13]. Quant à l'HAI, elle a une prévalence située entre 2.4 et 9.9 par 100000 et une incidence annuelle de 0.23 à 0.4 par 100000. [14]

Le diagnostic de ces maladies rares repose sur la symptomatologie ainsi que la détection des auto-anticorps (aAc) qui constituent des biomarqueurs précieux, certains peuvent être détectés précocement, avant même l'apparition de symptômes, ce qui leur confère une valeur prédictive. Ils sont également utiles pour le suivi de l'évolution de ces pathologies. [15]

Sur le plan immunologique, ces pathologies ont des différents auto-anticorps associés. Parmi les maladies systémiques, on a les connectivites qui sont caractérisées principalement par la présence des auto-anticorps anti nucléaires (ANA) ainsi que des auto-anticorps anti-cytoplasmiques et anti peptides cycliques citrullinés (CCP3) [16], les vascularites sont associées aux anti cytoplastes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) [17] et le syndrome des anti phospholipides (SAPL) aux anti phospholipides (APL) [18]. Concernant les MAISO, on retrouve notamment les anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTg) dans la MC, ou encore les anti-muscles lisses (Actine-F) et anti-LKM dans l'HAI [19, 20].

De nombreuses techniques sont utilisées pour le bilan immunologique. Elles visent à détecter l'interaction de l'auto-anticorps (analyte) et son antigène cible à l'aide d'un anticorps anti-immunoglobulines humaines marqué. L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des préparations cellulaires ou coupes de tissus constitue la méthode de dépistage de référence. D'autres techniques (immunoenzymatiques, radio-immunologiques, fluorimétriques ou la chimiluminescence) permettront d'identifier la cible des auto-anticorps dépistés mais aussi de rechercher des auto-anticorps de façon directe et spécifique. [21]

Dans ce contexte, notre étude s'est intéressée à la population pédiatrique explorée au service d'immunologie du CHU de Tizi-Ouzou pour suspicion de MAI, dans le but de déterminer le profil en auto-anticorps chez l'enfant, la réalisation des études de corrélation entre les résultats ainsi que la comparaison entre les différentes techniques de détection chez cette population.

II. PATIENTS, MATERIELS ET METHODES :

1. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétro-prospective, réalisée sur une période de 14 mois allant de janvier 2024 à mars 2025 au niveau du laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalo-Universitaire " NEDIR Mohamed" de Tizi-Ouzou.

2. Population cible :

Cette étude a concerné la population pédiatrique qui s'est présentée au laboratoire d'immunologie du CHU de Tizi-Ouzou pour un bilan immunologique, et ce dans le cadre d'une exploration des maladies auto-immunes.

La cohorte est composée de 101 patients ayant un âge inférieur ou égal à 16 ans.

Nos prélèvements sont provenus principalement de prescriptions externes 46% et du service de pédiatrie 40%. On cite aussi parmi les autres services : 5% du service infectieux, 3% du service de médecine interne (MI) et 2% du service de rhumatologie.

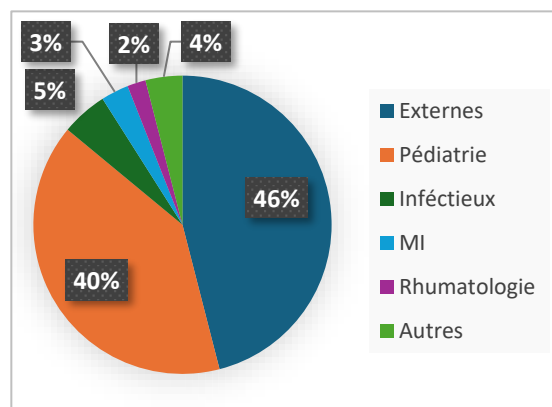


Figure 01 : Répartition des patients selon le service prescripteur.

⌘ Critères d'inclusion :

Ont été retenus pour cette étude :

- Tous patients présentant des signes cliniques évoquant une maladie auto-immune, âgés de 0 à 16 ans, de tous sexes confondus et dont le bilan immunologique a été réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU de Tizi-Ouzou.
- Fiches de renseignement exploitables.

Le Recueil des informations s'est fait sur la base de données mentionnées sur les fiches de renseignement dûment remplies, comportant : le nom, le prénom, l'âge, le sexe, le service, la maladie suspectée, la date du début des symptômes, les signes cliniques et les données biologiques. (Voir page n° 2 des annexes)

3. Déroulement de l'étude :

3.1. Prélèvement :

Le sang a été recueilli dans des tubes secs. Après centrifugation, le sérum obtenu est utilisé pour effectuer les analyses.

3.2. Matériels et méthodes :

Paramètres immunologiques :

3.2.1. Exploration des connectivites :

① La recherche des anticorps anti-nucléaires :

ANA Screen :

- ✓ **Immunofluorescence Indirecte IFI** : sur cellules HEp 2 (Kit INOVA).
Le seuil de positivité est de 1/80, elle permet aussi d'apprécier l'aspect de la fluorescence (Homogène, moucheté, nucléolaire, cytoplasmique).

➤ 20 patients ont bénéficié de ce test.

- ✓ Par une **méthode immuno-enzymatique de type ELISA** (Kit INOVA).

➤ 50 patients ont bénéficié de cette technique.

ANA ID : Les patients ; revenus positifs en ANA screen par IFI avec un titre $\geq 1/320$, ont bénéficié de l'identification des cibles antigéniques des ANA, en utilisant la technique ELISA (Kit INOVA) / Blot (Kit Euroimmun ou Testline) :

- **Dosage de l'anticorps anti-DNA natifs.**
- **Recherche des anticorps anti antigènes nucléaires solubles ENA 6 (SSA, SSB, Sm, U1RNP, Scl70, JO1).**
- **ANA-Blot (Nucléosome, histone, ribosome P, DFS70, ds-DNA SSA, SSB, ...).**

➤ 10 patients ont bénéficié de l'identification.

A noter : Les patients ayant un titre $< 1/320$ n'ont pas bénéficié de l'identification par manque de réactif.

② La recherche des anticorps anti CCP3 :

Par : ELISA (Kit INOVA).

➤ 26 patients ont bénéficié de cette recherche.

③ L'exploration des myopathies auto-immunes :

- ✓ **Immuno-dot** : technique immuno-enzymatique :

Myosistis 12 Dot (JO1, PL7, PL12, EJ, SRP, Mi2, MDA5, Tif1-gamma, HMGCR, Ro52kD, SAE1/SAE2, NXP2) : Kit D-Tek

➤ 2 patients ont bénéficié de cette technique.

A noter : Ces 2 patients ont bénéficié également d'un screen par IFI sur lame HEp2.

3.2.2. Exploration des vascularites à ANCA :

La recherche des ANCA à savoir :

- Les anticorps anti MPO.
- Et les anticorps anti PR3.

- ✓ Par **ELISA** : Kit INOVA.

➤ 18 patients ont bénéficié de cette recherche.

- ✓ Par **Immunofluorescence Indirecte IFI** : sur un frottis de polynucléaires neutrophiles fixées à l'éthanol : Kit Euroimmun.

Le seuil de positivité est de 1/20.

➤ 1 patient a bénéficié de cette recherche.

3.2.3. Exploration du syndrome des anti phospholipides :

Recherche des anticorps anti-phospholipides :

- Anti-cardiolipines ACA.
- Anti- β 2GP1.

Par : ELISA (Kit INOVA).

➤ 13 patients ont bénéficié de cette recherche.

A noter : Les patients explorés pour vascularites à ANCA et pour SAPL font partie de la cohorte des connectivites.

3.2.4. Exploration de la maladie cœliaque :

Recherche des anticorps anti-transglutaminase tissulaire tTg d'isotype IgA :

Par : ELISA (Kit INOVA).

- 50 patients ont bénéficié de cette recherche.

A noter : Par manque de réactif, le dosage des IgA totales n'a pas été fait pour la totalité de nos patients.

Les patients ; revenus fortement positifs (> 10N) en anti-tTg IgA par ELISA ; ont bénéficié du **test de la recherche des anti-endomysium EMA type IgA.**

Ce test est effectué par :

- ✓ **Immunofluorescence Indirecte IFI :** sur une coupe d'œsophage de singe (Kit GENERIC ASSAYS).

Le seuil de positivité est de 1/10.

- 7 patients ont bénéficié de ce test.

3.2.5. Exploration des hépatopathies auto-immunes :

- ✓ **Immunofluorescence Indirecte IFI :**

- **Sur coupe de trois tissus :** Liver-Kidney-Stomach (LKS) de rat (IFI sur triple substrats TS) : Kit AESKU.

Le seuil de positivité est de 1/40.

- **Sur cellules HEp 2 :** Kit INOVA.

- 2 patients ont bénéficié de ces deux tests.

- ✓ **Immuno-dot :** technique immuno-enzymatique :

Liver Dot (M2, gp210, sp100, LKM1, LC1, SLA, F-Actin) : Kit Generic Assays HepAK 7 plus Dot.

- 3 patients ont bénéficié de cette technique.

A noter : Parmi les patients explorés pour HAI, 2 font partie de la cohorte de la maladie cœliaque.

4. Analyse statistique :

Nous avons utilisé le test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour comparer les pourcentages et la significativité est retenue pour des valeurs de $p < 0,05$.

La comparaison entre deux techniques différentes a été faite par le calcul de l'indice kappa de Cohen.

Les corrélations sont estimées au moyen du test non paramétrique de Spearman.

Les différentes analyses et les coefficients de corrélation ont été effectués avec GraphPadPrism 8.

III. RESULTATS :

1. Description de la population d'étude :

1.1. Caractéristiques démographiques :

1.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Caractéristiques		Effectif	Fréquence (%)
Sexe	Masculin	34	33,7
	Féminin	67	66,3
	Total	101	100%

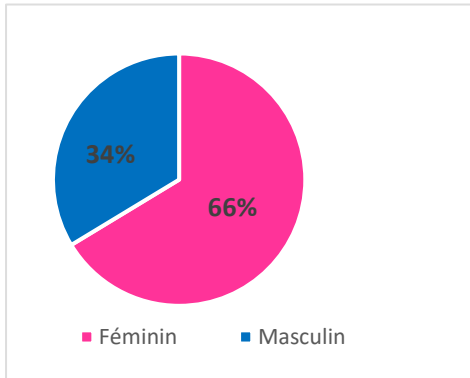


Figure 02 : Répartition des patients selon le sexe.

Notre série comprend 67 patients de sexe féminin (66,3%) et 34 patients de sexe masculin (33,7%) soit un sexe ratio (F/M) de 2 :1 (figure N°2).

1.1.2. Répartition des patients selon l'âge :

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'âge.		
Age	Moyen	9,82 ans
	Minimum	08 mois
	Maximum	16 ans

L'âge moyen de notre cohorte était de 9.82 ans avec des extrêmes allant de 08 mois à 16 ans.

➤ Répartition selon la tranche d'âge :

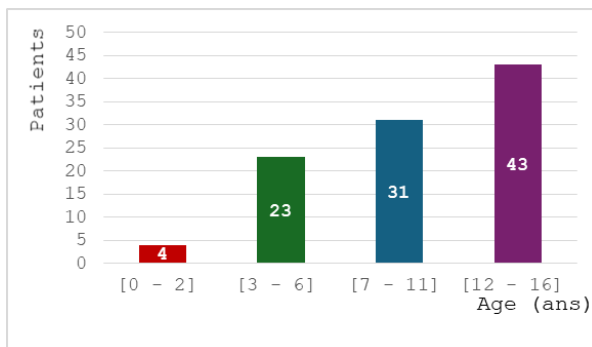


Figure 03 : Distribution de la population selon la tranche d'âge.

Parmi les 101 patients constituant la population pédiatrique de notre étude, on dénombre : 4 nourrissons, 23 de la petite enfance, 31 de la grande enfance et 43 en phase d'adolescence.

1.2. Caractéristiques cliniques :

1.2.1. Répartition des patients selon les différentes pathologies suspectées :

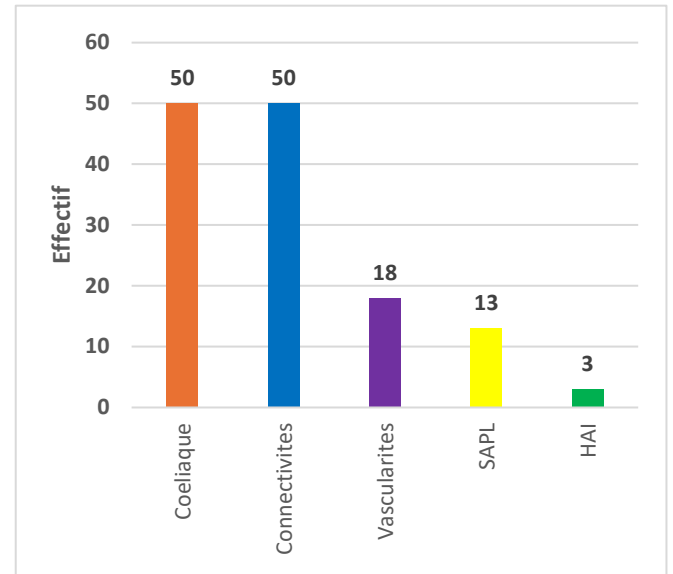


Figure 04 : Distribution de la population selon la pathologie. N = 101

La suspicion de maladies auto-immunes a constitué l'indication principale à la réalisation d'un bilan immunologique. 50 patients de notre échantillon présentaient une suspicion de maladie cœliaque, 50 des connectivites, 18 des vascularites à ANCA, 13 un SAPL et 3 des hépatopathies auto-immunes.

1.2.2. Répartition selon les signes cliniques et biologiques :

① Connectivites :

Tableau 03 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients explorés pour une connectivite. (N=50)

Caractéristiques	Effectif	(%)
Articulaires	32	64
Hématologiques	17	34
Cutanés	12	24
Neurologiques	8	16
Oculaires	7	14
Rénaux	4	8
Troubles du transit	4	8
Musculaires	3	6
Cardiaques	1	2
Bilan inflammatoire +	13	26
Signes généraux	13	26

Dans cette série de 50 patients ayant bénéficié d'une exploration pour suspicion de connectivites, les manifestations articulaires étaient prédominantes, avec une prévalence de 64 %, constituant ainsi le symptôme le plus fréquent.

Les atteintes hématologiques (34 %) et cutanées (24 %) occupent également une place importante dans la symptomatologie.

On note aussi un bilan inflammatoire positif et une altération de l'état général (fièvre, asthénie) chez 26 % des patients.

Des atteintes moins fréquentes ont également été rapportées : neurologiques (16 %), oculaires (14 %), rénales (8%), digestives (8 %), musculaires (6 %) et cardiaques (2%).

② Coeliaque :

Tableau 04 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients explorés pour la maladie coéliquaie. (N=50)

Caractéristiques		Effectif	(%)
Troubles du transit	Diarrhée	16	32
	Constipation	5	10
	Ballonnement	4	8
	Vomissements	10	20
	Douleurs abdominales	8	16
Signes généraux	Retard staturo-pondéral	13	26
	Amaigrissement	6	12
	Anorexie	3	6
	Asthénie	5	10
	Pâleur	4	8
Autres	Anémie	16	32
	Syndrome malabsorption	4	8
	Bilan inflammatoire +	2	4
	Antécédents familiaux	3	6
	Diabète type I	10	20

Chez les 50 patients explorés pour suspicion de maladie coéliquaie, les troubles gastro-intestinaux dominaient le tableau clinique. La diarrhée était le symptôme le plus fréquemment rapporté (32 %), suivie des vomissements (20 %) et des douleurs

abdominales (16 %). La constipation et les ballonnements étaient observés respectivement chez 10 % et 8 % des patients.

L'anémie, avec une prévalence de 32 %, représentait l'anomalie biologique la plus fréquente.

Concernant les symptômes généraux, un retard staturo-pondéral a été retrouvé chez 26 % des patients, un amaigrissement chez 12 %, une anorexie chez 6 %, une asthénie chez 10%, et une pâleur chez 8 %.

Parmi les autres manifestations, on note un syndrome de malabsorption (8 %) et un syndrome inflammatoire biologique (4 %).

20 % de la population explorée pour la maladie coéliquaie a déjà été diagnostiquée d'un DT1.

Des antécédents familiaux de MC ont été rapportés chez 6 % des patients.

1.2.3. Répartition selon la durée d'évolution de la maladie :

Tableau 05 : Répartition des patients selon le début des signes cliniques.

Début des SC (%)	< 3 mois	≥ 3 mois
Extrémités	10 j	8 ans
Age moyen	9.14	10.26

Une nette prédominance du caractère chronique (qui évolue depuis plus de 3 mois) des signes cliniques a été observée chez 70 % de notre population d'étude contre 30 % présentant une symptomatologie d'évolution récente.

Le début d'apparition de la symptomatologie varie largement, allant de 10 j pour les formes à évolution récente jusqu'à 8 ans pour les formes chroniques.

L'âge moyen est légèrement plus élevé 10.26 chez les patients avec une longue durée évolutive des symptômes comparé aux formes apparus récemment 9.14 ans.

2. Résultats immunologiques :

🔑 Profil général en auto-anticorps :

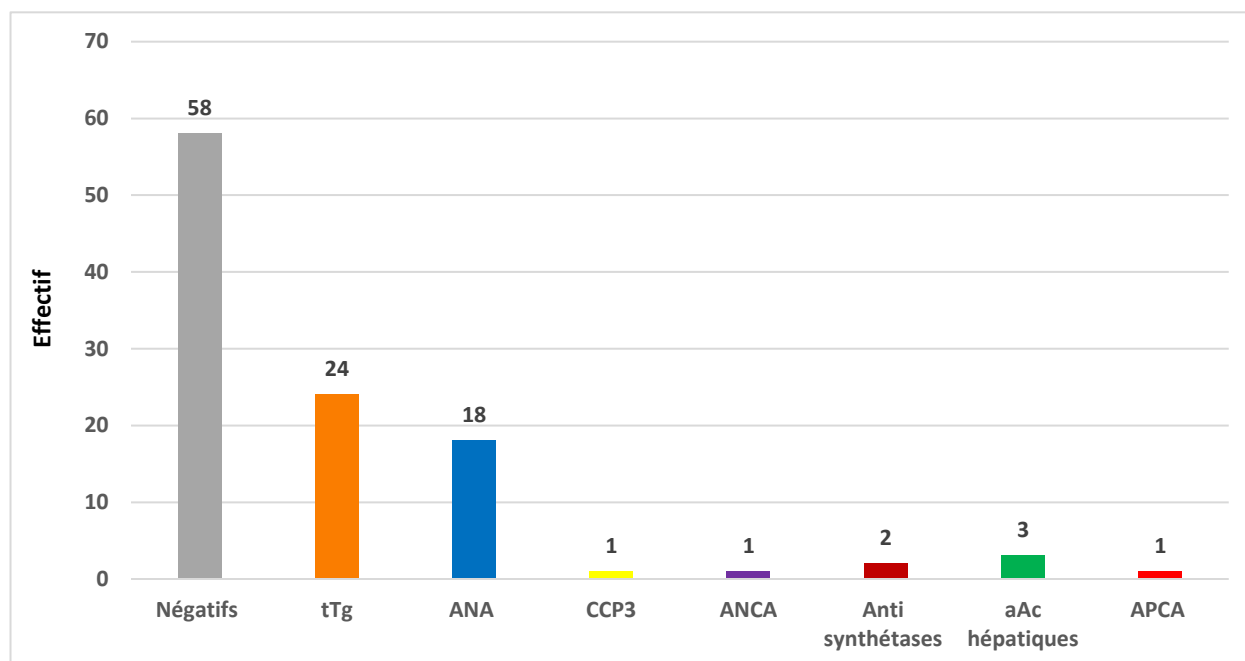


Figure 05 : Profil général en auto-anticorps de la population d'étude. **N = 101**

“ Les résultats immunologiques ont révélé que le profil général en auto-anticorps de la population pédiatrique étudiée se répartit comme suit : 58 patients étaient négatifs, 24 présentaient des anticorps anti-tTg IgA, 18 des ANA, 3 des auto-anticorps hépatiques, 2 des anti-synthétases, 1 des anti-CCP3, 1 des ANCA et 1 des anti cellules pariétales APCA.”

2.1. Exploration des connectivites :

2.1.1. Profil général des connectivites :

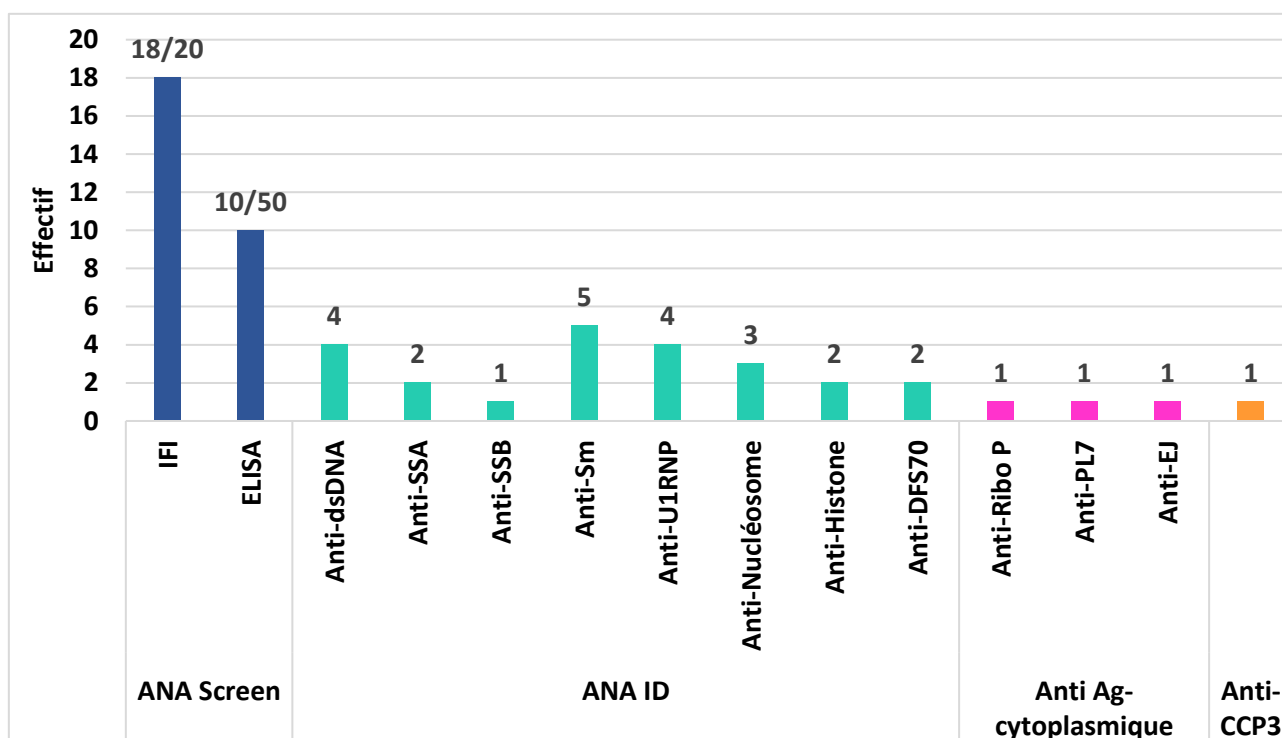


Figure 06 : Profil en auto-anticorps chez les patients explorés pour connectivites.

Le dépistage des anticorps antinucléaires chez les enfants suspectés de connectivites a révélé :

- 18 résultats positifs parmi les 20 patients explorés par immunofluorescence indirecte (IFI),
- 10 résultats positifs parmi les 50 patients testés par la technique immuno-enzymatique ELISA.

Parmi les patients testés par IFI, ceux présentant un titre $\geq 1/320$ (n = 10) ont bénéficié d'une identification antigénique des ANA. Les auto-anticorps identifiés chez ces patients incluaient : **anti-dsDNA, SSA (anti-Ro60), SSB, Sm, U1RNP, nucléosome, histone, DFS70.**

De plus, des auto-anticorps autres que les ANA, mais également caractéristiques des connectivites, ont été détectés : **anti-ribosome P, anti-PL7, anti-EJ et anti-CCP3.**

2.1.2. ANA Screen :

2.1.2.1. Exploration par la technique IFI :

20 patients ont été explorés par la technique IFI, et les résultats obtenus sont les suivants :

Patients	Positifs	Négatifs
Effectif	18	2
(%)	90	10

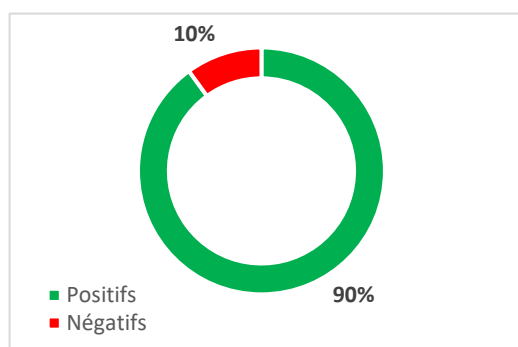


Figure 07 : Le pourcentage des patients positifs / négatifs par IFI. N = 20

Parmi ces 20 patients, 18 se sont révélés positifs, tandis que seulement deux étaient négatifs.

① Répartition selon l'aspect de la fluorescence :

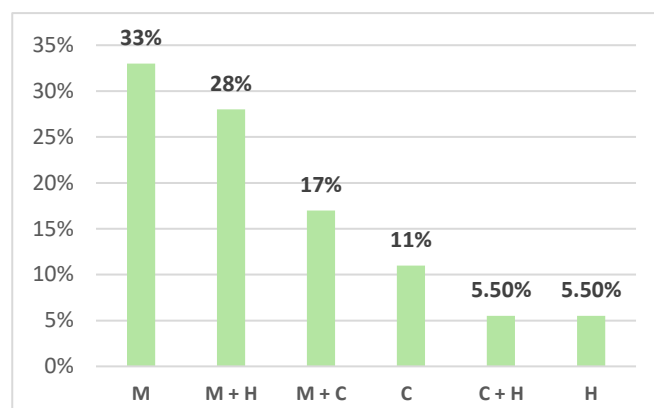


Figure 08 : Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence.

Moucheté : M ; Homogène : H ; Cytoplasmique : C ; Mixte : M+H, M+C, C+H.

On note que l'aspect moucheté est le plus fréquent, représentant 33% des observations, suivi des aspects mixtes (moucheté/homogène) et (moucheté/cytoplasmique), avec des fréquences respectives de 28% et 17%.

De façon moins prédominante, on retrouve l'aspect cytoplasmique dans 11% des observations.

L'aspect homogène seul et (homogène/cytoplasmique) sont les moins fréquents avec 5.5% chacun.

En regroupant les pourcentages par type d'aspect (seul et mixte), les résultats montrent une nette prédominance de l'aspect moucheté à 78% des cas, suivi de l'homogène à 39% puis du cytoplasmique à 33.5%.

② Répartition selon le titre :

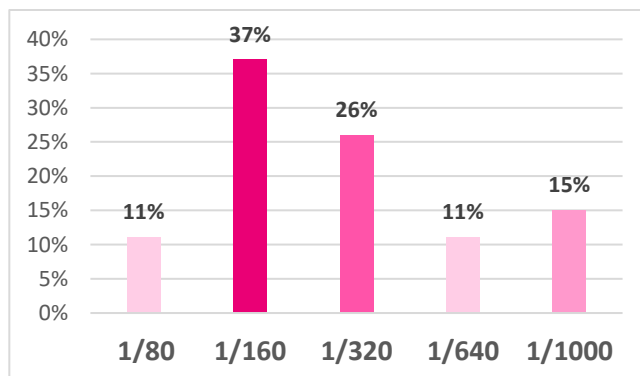


Figure 09 : Répartition des patients selon le titre.

Le titre le plus fréquent est 1/160, avec une prévalence de 37 %, suivi de 1/320, observé chez 26 % des patients. Le titre 1/1000 est présent chez 15 % des patients positifs en IFI. Quant aux titres 1/640 et 1/80, ils sont les moins fréquents, avec une occurrence de 11 % chacun.

On remarque, qu'environ la moitié des titres (52%) étaient supérieurs ou égaux à 1/320.

⊗ Aspect - Titre :

Ci-dessous un graphe récapitulatif associant les aspects observés, associés à leurs titres respectifs.

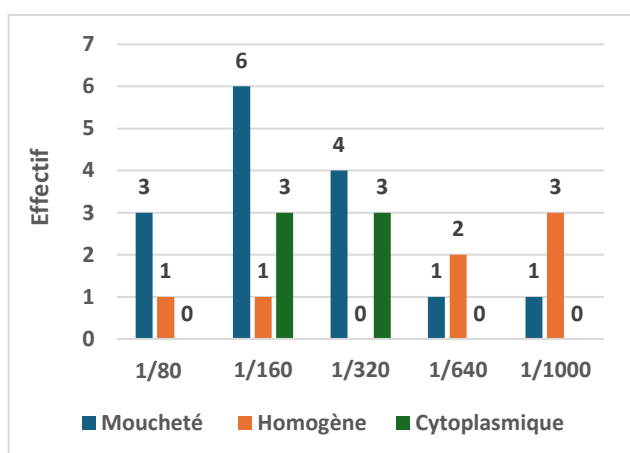


Figure 10 : Répartition des aspects de fluorescence en fonction du titre et la fréquence.

2.1.2.2. Exploration par la technique ELISA :

En plus des 20 patients précédents, 30 autres ont bénéficiés de l'ANA Screen par ELISA. Les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau 07 : Les patients positifs/négatifs par ANA Screen – ELISA.

Patients	Positifs	Négatifs
Effectif	10	40
(%)	20	80

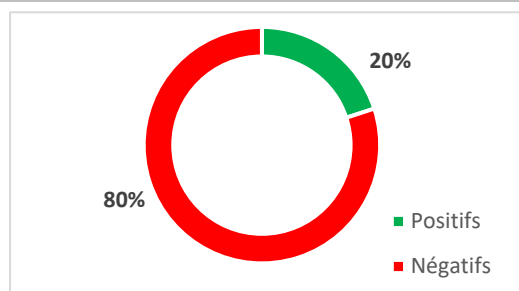


Figure 11 : Le pourcentage des patients positifs / négatifs par ELISA. N = 50

Parmi ces 50 patients, 10 se sont révélés positifs tandis que 40 étaient négatifs.

2.1.2.3. Comparaison des résultats obtenus par les deux techniques :

① Comparaison de la fréquence de positivité ANA Screen :

L'analyse des résultats de dépistage des ANA réalisés par les deux techniques, à savoir l'ELISA et l'IFI sur lame d'HEp2, a révélé une concordance observée de 50% signifiant que la moitié des résultats sont identiques entre les deux techniques, ceci est la concordance brute. En prenant en compte la concordance attendue par hasard on obtient un indice kappa= 0, ce qui témoigne d'une concordance réelle nulle entre les deux techniques.

Tableau 08 : Comparaison de la positivité en ANA Screen par ELISA et par IFI.

	ELISA +	ELISA -	Total	Concordance moyenne
IFI +	9	9	18	Indice Kappa : K = 0
IFI -	1	1	2	
Total	10	10	20	

② Corrélation entre le taux des ANA par ELISA – titre par IFI :

L'étude de corrélation entre les taux d'ANA obtenus par la technique ELISA et le titre de ces anticorps par l'IFI sur HEP-2, montre un indice de corrélation de Spearman de $r=0,8$ ce qui indique une forte corrélation positive.

Tableau 09 : Les taux des ANA par ELISA et leurs titres par IFI.

Titre (1/F)	80 n=3	160 n=10	320 n=7	640 n=3	1000 n=4
Taux moy	29.66	18.15	47.99	136.33	124.28

Résultat du test de corrélation de Spearman :

Indice $r = 0.8$: très bonne corrélation.

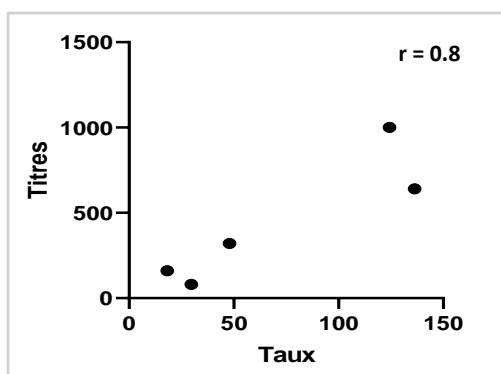


Figure 12 : Graphe de la corrélation Taux – Titre des ANA généré par le GraphPadPrism8.

2.1.3. Identification et autres :

⌘ ANA ID :

Les résultats suivants ont été obtenus à l'issue de l'identification par ELISA/Blot des cibles antigéniques chez les 10 patients ayant bénéficié de cette analyse.

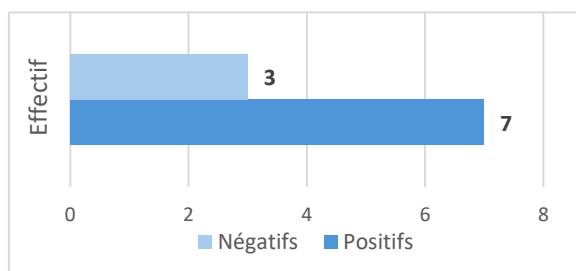


Figure 13 : Répartition des patients selon la positivité en ANA ID. $n = 10$

Parmi les 10 patients ayant bénéficiés de l'ANA ID, 7 sont revenus positifs contre 3 négatifs.

Nous avons identifié les auto-anticorps suivants : les anti-dsDNA, SSA, SSB, Sm, U1RNP, nucléosome, histone, DFS70. (Voir les fréquences dans le tableau 10).

A noter : Nous avons également identifié les anti-ribosome P, des aAc ciblant un antigène cytoplasmique exploré par ce même Kit d'ANA-Blot.

⌘ Recherche des anti-CCP3 :

Parmi les 26 patients de notre série ayant bénéficié de la recherche des auto-anticorps anti-CCP3 par ELISA, les résultats se répartissent comme suit : 25 patients étaient

négatifs et un seul patient est revenu positif. Ce dernier a également été soumis à la recherche des anticorps anti-nucléaires (ANA) par immunofluorescence indirecte (IFI), révélant un résultat positif avec un aspect mixte (moucheté + cytoplasmique) à un titre de 1/320. En revanche, les tests ANA Screen par ELISA ainsi que l'identification des ANA se sont avérés négatifs. **(Cas clinique n° 01)**

⌘ Myositis-Dot :

Deux patients de notre cohorte, présentant une symptomatologie évocatrice d'un syndrome des anti-synthétases, ont bénéficié d'une exploration immunologique ciblée sur les myopathies auto-immunes, incluant la recherche des ANA par IFI sur cellules HEp-2. Les résultats ont révélé un aspect cytoplasmique chez les deux patients : (cytoplasmique à 1/320 associé à un aspect homogène à 1/80) pour le premier, et (cytoplasmique à 1/320) pour le second.

L'identification des cibles antigéniques correspondant aux aspects cytoplasmiques observés a été réalisée par la technique d'immuno-dot, mettant en évidence un anti-PL7 positif chez le premier patient et un anti-EJ positif chez le second. (Tableau 10) **(Cas clinique n° 02 et 03)**

Dans le tableau ci-dessous, un résumé des différentes cibles antigéniques identifiées ainsi que leurs fréquences.

Tableau 10 : les cibles antigéniques identifiées et leurs fréquences.	
Auto-anticorps	Effectif (%) ; n=10
Anti-Sm	5 (50)
Anti-dsDNA	4 (40)
Anti-U1RNP	4 (40)
Anti-Nucléosome	3 (30)
Anti-SSA	2 (20)
Anti-DFS70	2 (20)
Anti-Histone	2 (20)
Anti-SSB	1 (10)
Anti-Ribo P	1 (10)
Anti-PL7	1 (10)
Anti-EJ	1 (10)
Anti-CCP3	1 (10)

2.1.4. Association aspect – cible antigénique :

Tableau 11 : Association entre l'aspect par IFI et les cibles antigéniques identifiées.

Aspect	Cible antigénique
Homogène n=7	dsDNA, Histone, Nucléosome. n=5
Moucheté n=7	Sm, SSA, SSB, U1RNP. n=5
Cytoplasmique n=3	EJ, PL7. n=2

Après passage à l'identification, les profils positifs en IFI-HEp2 ($\geq 1/320$) ont révélé les résultats suivants :

L'aspect homogène était associé à la détection des auto-anticorps anti-dsDNA, des anti-histones et des anti-nucléosomes. L'aspect moucheté, le plus fréquemment observé, correspondait lors de l'identification aux auto-anticorps anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, et anti-U1RNP. L'aspect cytoplasmique était associé aux auto-anticorps anti-EJ et anti-PL7.

⊗ Répartition par aspect :

La répartition des différentes cibles antigéniques détectées par l'ELISA/Blot/Dot, selon les principaux aspects observés par l'IFI sur HEp2, est détaillée dans le tableau suivant :

① Aspect homogène :

Tableau 12 : Répartition de l'aspect homogène en fonction de la présence ou l'absence des cibles antigéniques.

Aspect	H +	H -	Total
Cible +	5	0	5
Cible -	2	3	5
Total	7	3	10

Résultat du **test exact de Fisher** : $p = 0.1667$
 $p > 0.05$: Pas d'association significative.

② Aspect moucheté :

Tableau 13 : Répartition de l'aspect moucheté en fonction de la présence ou l'absence des cibles antigéniques.

Aspect	M +	M -	Total
Cible +	5	2	7
Cible -	2	1	3
Total	7	3	10

Résultat du **test exact de Fisher** : $p = 1$
 $p > 0.05$: Pas d'association significative.

③ Aspect cytoplasmique :

Tableau 14 : Répartition de l'aspect cytoplasmique en fonction de la présence ou l'absence des cibles antigéniques.

Aspect	C +	C -	Total
Cible +	2	1	3
Cible -	1	6	7
Total	3	7	10

Résultat du **test exact de Fisher** : $p = 0.1833$
 $p > 0.05$: Pas d'association significative.

2.2. Exploration de la maladie cœliaque :

2.2.1. Résultats de la recherche des anti-tTg IgA par ELISA :

Tableau 14 : Répartition des patients selon la positivité en anti-tTg IgA.

Anti-tTg	Positifs	Négatifs
Effectif	24	26
(%)	48	52

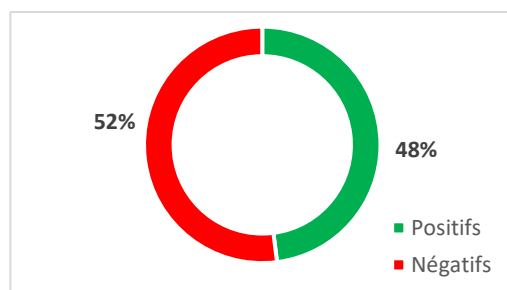


Figure 14 : Répartition des patients selon la positivité en anti-tTg IgA. $N = 50$

Sur un total de 50 patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque, 24 (soit 48%) présentent une positivité en anti-tTg IgA, tandis que 26 (soit 52%) sont négatifs.

2.2.2. Répartition selon le taux des anti-tTg IgA :

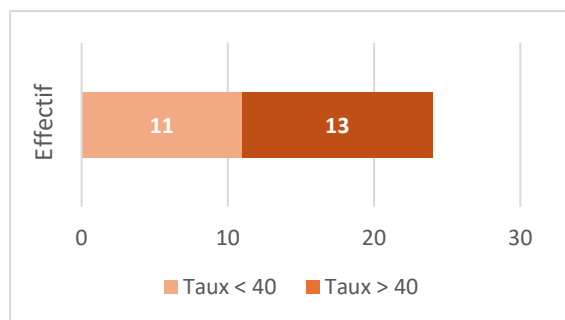


Figure 15 : Répartition des patients positifs en anti-tTg IgA selon le taux (inférieur ou supérieur à 10N).

Parmi les 24 patients positifs en anti-tTg IgA, 13 (54%) avaient un taux supérieur à 10 N (10 x 4UI) et 11 (46%) un taux inférieur.

2.2.3. Recherche des anticorps anti endomysium par IFI :

7 patients uniquement parmi les positifs supérieurs à 40 en anti-tTg IgA ont bénéficié de cette recherche (pour les 6 autres patients ce test n'a pas pu être réalisé par manque de sérum).

📌 Résultat de l'IFI EMA :

Tous les patients ayant bénéficié de la recherche des EMA par IFI, se sont révélés positifs. Ci-dessous la répartition des patients selon le titre :

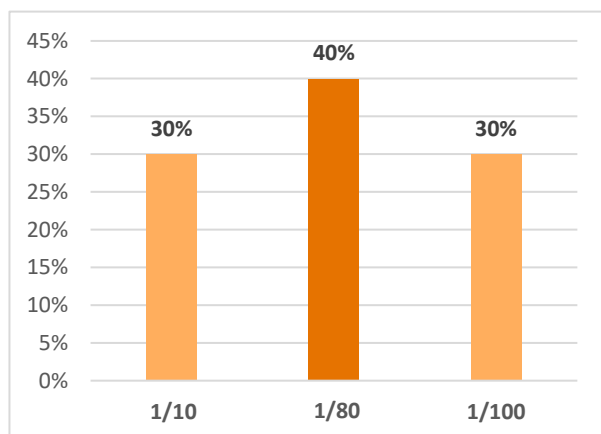


Figure 16 : Répartition des patients selon le titre en EMA.

La répartition des titres observés est la suivante : un titre de 1/80 chez 40 % des patients, suivi des titres de 1/10 et 1/100, chacun représentant 30 % des cas.

2.2.4. Corrélation entre le taux des anti-tTg IgA par ELISA et le titre des EMA par IFI :

L'étude de corrélation entre les taux en anti-tTg IgA obtenus par la technique ELISA et le titre de ces anticorps par l'IFI sur endomysium, montre un indice de corrélation de Spearman de $r=0,9$ ce qui indique une excellente corrélation.

Tableau 15 : Le taux des anti-tTg IgA par ELISA et le titre des EMA par IFI.

Taux	100	64.58	100	177	42.2	69	93
Titre	80	10	100	100	10	80	80

Résultat du test de corrélation de **Spearman** :
Indice $r > 0,8$: Excellente corrélation.

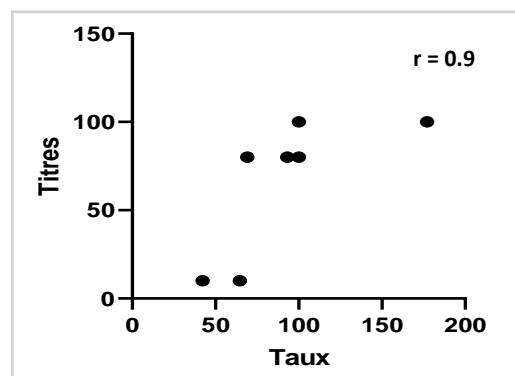


Figure 17 : Graphe de la corrélation Taux en anti-tTg – Titre des EMA par IFI généré par le GraphPadPrism8.

2.3. Autres :

Des pathologies autres que les connectivites et la maladie cœliaque ont été explorées, leurs résultats seront détaillés ci-dessous.

Tableau 16 : Répartition des patients selon la pathologie explorée.

Exploration	ANCA	HAI	SAPL
Négatifs	17	0	13
Positifs	1	3	0
Total	18	3	13

2.3.1. Hépatopathies auto-immune :

📌 Résultat de l'hépat-Dot :

3 patients positifs avec :

- Auto-anticorps anti muscles lisses actine F.
- Auto-anticorps anti antigènes solubles du foie (SLA).
- Auto-anticorps anti microsomes du foie et du rein (LKM1).

② Résultat de l'IFI :

Le patient positif en anti-ML actine F n'a pas pu être exploré par IFI sur lame LKS et HEp2 par manque de sérum. En revanche, pour les 2 autres patients, les résultats obtenus sont les suivants :

Patient	1	2
Hépat-Dot	Anti LKM	Anti SLA
IFI sur LKS	Anti LKM + APCA Titre : 1/80	Négatif
IFI sur HEp2	Négatif	Négatif

(Cas clinique n° 04 et 05)

2.3.2. Vascularites à ANCA :

La recherche des auto-anticorps spécifiques des vascularites à ANCA (anti-MPO et anti-PR3) a été réalisée chez 18 patients. Parmi eux, 17 se sont révélés négatifs pour les deux paramètres, tandis qu'un seul cas est revenu positif pour les anti-MPO.

Le patient positif a ensuite bénéficié de la recherche des ANCA par IFI, avec le résultat suivant : Aspect p-ANCA avec un titre de 1/40.

(Cas clinique n° 06)

A noter : Les 17 autres patients n'ont pas pu bénéficier de l'IFI-ANCA par manque de réactifs.

2.3.3. SAPL :

Aucun des 13 patients explorés pour SAPL n'a été confirmé par un 2^{ème} prélèvement après 12 semaines.

IV. DISCUSSION :

1. Caractéristiques démographiques :

Bien que classiquement associées à l'âge adulte, les maladies auto-immunes peuvent également émerger précocement au cours de l'enfance, avec une prévalence non négligeable, souvent sous-estimée dans les données épidémiologiques. Si leur fréquence reste globalement inférieure à celle observée chez l'adulte, leur impact en pédiatrie demeure majeur, tant en raison de la diversité des entités impliquées (lupus érythémateux systémique, dermatomyosite juvénile, arthrite juvénile idiopathique, vascularites, entre autres) que de la sévérité potentielle de leurs présentations cliniques. De ce fait, la population pédiatrique constitue un groupe à risque, nécessitant une surveillance clinique et immunologique rigoureuse afin d'assurer un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, motivé par la nécessité de mieux caractériser les manifestations auto-immunes en pédiatrie, avec un intérêt particulier porté à l'étude du profil immunologique de ces patients.

Dans notre cas, le sexe ratio (F/M) est de 2/1 en faveur d'une légère prédominance féminine. Ces résultats concordent avec les études de Medjoub et al [22], Zrikem et al [23] et de BABA et al [24]. En fait, la prédominance féminine, bien que présente, est généralement moins marquée chez les enfants que chez les adultes, ce qui pourrait s'expliquer par l'effet immunomodulateur des hormones sexuelles, notamment des œstrogènes qui, contrairement aux androgènes, favorisent le déclenchement des réponses auto-immunes [5, 25].

De même, l'âge moyen de notre cohorte est estimé à 9.82 ans, ce qui est largement comparable aux résultats des études citées précédemment. Quant aux extrémités d'âges de nos patients, elles s'étendent de 8 mois à 16

ans, résultat identique à celui rapporté par l'étude tunisienne [22].

On remarque qu'il y a une grande similarité des données démographiques avec les pays appartenant à la même zone géographique et groupement ethnique que l'Algérie.

Le tableau (n° 18) ci-dessous résume les principales caractéristiques démographiques de ces études.

Tableau 18 : Caractéristiques démographiques de certaines études effectuées sur les MAI chez les enfants.

Etude	Pays	(F/M)	Age moyen	Extrêmes d'âge
Notre étude	Algérie	1.97	9.82	8 mois – 16 ans
Medjoub et al 2021	Tunisie [22]	1.39	9.5	8 mois – 16 ans
Zrikem et al 2023	Maroc [23]	1.9	9.6	1 an – 18 ans
Baba et al 2023	Turquie [24]	1.93	9.9	/

La tranche d'âge ayant enregistré le plus grand nombre de patients recrutés pour suspicion de MAI est l'adolescence. Cette observation a également été relevée dans les études de Senapati et al [26] et de Jagzape et al [27].

Outre la tendance à une prédominance féminine du sexe-ratio à la puberté, cette période est caractérisée par une intensification de la réponse immunitaire, notamment par une augmentation de la production d'anticorps, en particulier des IgG, comme l'a souligné l'étude canadienne d'Ucciferri et al [28]. Ce phénomène pourrait en partie expliquer l'élévation de la prévalence des MAI observée durant cette phase.

2. Caractéristiques cliniques et biologiques :

2.1. Connectivites :

Concernant l'exploration clinique, ce travail confirme le polymorphisme clinique et l'hétérogénéité des différentes MAI décrites dans la littérature. Les pourcentages des manifestations cliniques ont été rapportés pour l'ensemble des patients explorés pour connectivite (n=50) ainsi que pour ceux présentant une positivité des anticorps antinucléaires (n=18). La proportion d'atteinte articulaire observée chez nos patients séropositifs (61%) est superposable à celle observée dans l'ensemble de la cohorte (64%). Pour les atteintes hématologiques et cutanées avec des fréquences de 50% et 61%, sont nettement supérieures à la totale de la série (34% et 24%). Quant aux autres manifestations, on retrouve des résultats assez proches qui seront détaillées dans le tableau (n° 19) ci-dessous.

Conformément aux données de la littérature, l'atteinte articulaire demeure la manifestation la plus fréquente observée chez 61% de nos patients, contre 55% dans la série tunisienne [22] et 85% dans la série tanzanienne [30], suivie de l'atteinte cutanée, également présente dans 61% des cas de notre cohorte, avec des fréquences rapportées dans la littérature variant de 16 % à 67 %. Par ailleurs, l'atteinte hématologique est retrouvée chez 50 % de nos patients, une proportion nettement plus élevée que celle décrite dans les différentes études, où elle varie entre 5 % et 16 %. Ces résultats illustrent le tropisme bien connu des connectivites pour les tissus articulaire, cutané et hématologique.

Concernant les anomalies biologiques, un bilan inflammatoire positif a été retrouvé chez 28 % de nos patients, un résultat comparable à celui rapporté par Medjoub et al en Tunisie (32 %) [22]. Quant aux signes généraux (asthénie et fièvre), les fréquences décrites dans la littérature varient de 16 à 63%, dans notre série, ces manifestations ont été observées chez 28% des patients.

Tableau 19 : Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants explorés pour connectivités rapportées dans certaines études effectuées.

Atteinte (%)	Notre Etude N = 50	Séro-positifs n=18	Medjoub et al, Tunisie 2021, n=102 [22]	Senapati et al, Inde 2024, n=100 [26]	Aygün et al, Turquie 2019, n=409 [29]	Furia et al, Tanzania 2020, n=52 [30]
Articulaire	64	61	55	77	51	85
Hématologique	34	50	16	14	5	14
Cutanée	24	61	18	67	16	40
Neurologique	16	6	5	3	/	/
Oculaire	14	11	/	/	/	/
Rénale	8	11	13	13	/	/
Troubles du transit	8	11	32	10	3	8
Musculaire	6	6	/	12	/	10
Cardiaque	2	/	/	10	/	/
Bilan inflammatoire +	26	28	32	/	/	/
Signes généraux	26	28	32	63	16	46

2.2. Maladie cœliaque :

La maladie cœliaque (MC) se manifeste généralement après l'introduction du gluten dans l'alimentation, bien qu'une période de latence puisse être observée avant l'apparition des premiers symptômes [35]. Le spectre clinique est hétérogène, allant de formes symptomatiques à des présentations asymptomatiques. Les manifestations peuvent être gastro-intestinales (GI) ou extra-digestives (ED). Chez les jeunes enfants, les signes les plus fréquemment rapportés incluent la diarrhée, l'anorexie, les ballonnements et les douleurs abdominales. À un stade plus avancé ou en l'absence de diagnostic précoce, des complications telles que le retard staturo-pondéral (RSP) ou un syndrome de malabsorption peuvent apparaître [36].

L'analyse comparative entre l'ensemble de la cohorte (N = 50) et les patients séropositifs pour les anticorps anti-transglutaminase (anti-tTG IgA) (n = 24) montre que la fréquence des manifestations cliniques chez ces derniers, bien que légèrement inférieure, demeure globalement comparable à celle observée dans la totalité de notre cohorte, comme le détaille le tableau 20.

Il est également à noter que les fréquences des manifestations cliniques observées dans notre cohorte sont globalement inférieures à celles rapportées dans les études précédentes [31, 33, 34], à l'exception de l'étude polonaise [32]. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille restreinte de notre échantillon, mais aussi par l'existence de formes atypiques ou silencieuses de la maladie cœliaque. Par ailleurs, certaines divergences peuvent être attribuées à des biais de recueil, liés à l'absence ou à l'insuffisance des données cliniques fournies, limitant ainsi la fiabilité de l'évaluation.

Chez nos patients, les signes GI les plus communs sont la diarrhée (25%) et les vomissements (17%). Concernant les signes ED, le plus marqué est le retard staturo-pondéral (21%), ceci corrobore avec l'étude de Sahin en Turquie [36] qui rapporte qu'entre 10% à 47.5% des enfants atteints de la MC ont un RSP au moment du diagnostic. Aussi, on note que l'anémie, principale anomalie biologique, est présente chez 17% de nos patients séropositifs, cette anomalie est assez fréquente chez les MC, et ce, en raison de la malabsorption du fer par le duodénum habituellement affecté chez un malade cœliaque [36].

Chez les malades atteints de MC, le risque de développer une autre MAI est estimé être 3 à 10 fois plus élevé que dans la population générale. Plusieurs affections auto-immunes ont été décrites en association avec la MC, notamment le diabète de type 1 (DT1), la thyroïdite AI, les HAI, le LES, ainsi que l'AJI [36].

L'association la plus fréquemment rapportée est celle avec le DT1, cette coexistence pourrait s'expliquer par un terrain génétique commun, en particulier la présence des haplotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8. En effet, le HLA-DQ2 est exprimé chez environ 90 à 95 % des patients atteints de MC et chez environ 50 % des patients atteints de DT1. De même, le HLA-DQ8 est détecté chez environ 10 % des patients cœliaques et chez près de 70 % des patients atteints de DT1 [37]. En effet, le déséquilibre de liaison HLA-DQ2-DR3 et HLA-DQ8-DR4 est lié à un risque plus élevé de l'association MC et DT1 [38, 39]. Conformément aux recommandations internationales notamment

celle de la société européenne de gastro-entérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatrique (ESPGHAN) de 2020, un dépistage systématique de la MC est préconisé chez les patients atteints de diabète type I (DT1), d'autant plus que la majorité d'entre eux présentent soit des signes gastro-intestinaux modérés, soit un tableau clinique asymptomatique [37].

Dans notre série, 20% des patients dépistés pour la MC avaient déjà un diagnostic de DT1, parmi eux, 25% se sont révélés séropositifs, un taux qui s'inscrit dans les fourchettes rapportées par Jalilian et al [40] lesquels situent la prévalence de la maladie cœliaque confirmée chez les enfants atteints de DT1 entre 1,4 % et 24,5 %.

Une autre comorbidité associée à la MC a été retrouvée dans notre série. En effet, 2 patients parmi les 24 séropositifs (8%) avaient des hépatites auto-immunes.

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants explorés pour MC rapportées dans certaines études effectuées.

Atteinte (%)	Notre étude N=50	Séro-positifs n=24	El Mehadji et al, Algérie 2023, n=149 [31]	Bierla et al, Pologne 2024, n=20 [32]	Andari et al, Liban 2025, n=90 [33]	Trovato et al, Italie 2024, n=3396 [34]
Diarrhée	32	25	64	17	24	34
Constipation	10	/	13	1	12	30
Ballonnement	8	8	25	3	/	78
Vomissements	20	17	40	/	/	27
Douleurs abdominales	16	8	64	19	51	55
Retard staturo-pondéral	26	21	25	17	46	49
Amaigrissement	12	4	40	13	/	21
Anorexie	6	/	10	/	/	/
Asthénie	10	8	25	/	14	/
Pâleur	8	4	28	/	/	/
Anémie	32	17	39	/	/	34
Syndrome malabsorption	8	/	/	3	/	/
Bilan inflammatoire + Antécédents familiaux	4	/	/	/	/	/
Diabète type I	6	/	/	/	11	/
HAI	20	25	2	/	/	6
	4	8	/	/	/	/

3. Profil en auto-anticorps de notre population d'étude :

3.1. Connectivites :

3.1.1. Résultats de la recherche des ANA :

- Fréquence de positivité des ANA :

La fréquence de positivité en ANA chez nos patients explorés par IFI sur HEp2, technique de référence du screening ANA, est de 90%. Ce résultat se situe à la limite supérieure du large éventail de fréquences rapportées par Les différentes séries d'études, et qui s'étend de 15.8% à 93% [41, 24, 22, 42].

- Aspects et titres observés par IFI :

Dans notre étude, 52% des titres d'ANA étaient supérieurs ou égaux à 1/320, un résultat comparable à celui rapporté par Aygün et al [29] qui ont observé une fréquence de 57%. En

revanche, Zrikem et al au Maroc [23] avaient rapporté une fréquence de 80.6%, qui est nettement supérieure à la nôtre. Ces écarts pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment une taille d'échantillon plus importante dans les études de la littérature, une sélection de patients à plus forte suspicion clinique de MAI, ou encore des variations méthodologiques telles que les seuils d'interprétation, les réactifs utilisés ou la lecture subjective des lames de l'IFI.

Concernant l'aspect de la fluorescence, le moucheté prédomine dans notre population d'étude avec 78%, suivi de l'homogène à 39% puis du cytoplasmique 33.5%. Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans les différentes séries présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 22), qui révèlent un ordre de fréquence similaire.

Tableau 22 : Fréquences des aspects de fluorescence rapportés par différentes études.

Aspect	Notre étude	Novia et al, Indonésie 2023 [42]	Medjoub et al, Tunisie 2021 [22]	Somers et al, USA 2017 [41]	Zrikem et al, Maroc 2023 [23]	Park et al, Corée du sud 2023 [43]
Moucheté	78	52	86.8	50	52.3	28.8
Homogène	39	43	2.6	44	13.8	8.2
Cytoplasmique	33.5	17	/	/	6.4	4.9

On note également que près de la moitié des patients positifs présentaient des aspects de fluorescence mixtes, ce qui pourrait traduire une activité auto-immune plus intense, voire potentiellement plus agressive, en particulier en cas de production concomitante d'auto-anticorps pathogènes spécifiques. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Novia et al. [42], qui ont rapporté une fréquence plus élevée d'atteintes hématologiques chez les patients présentant un aspect mixte homogène-moucheté.

3.1.2. Résultats de la recherche des cibles antigéniques :

Les ANA forment un groupe hétérogène d'anticorps dirigés contre différents antigènes du noyau cellulaire. Généralement réalisé par IFI sur cellules HEp2, leur dépistage est une

étape essentielle dans le diagnostic des différentes connectivites.

Bien que cette méthode constitue une méthode de référence pour le dépistage des ANA, son interprétation se limite à l'observation d'un aspect de fluorescence qui oriente, sans pour autant permettre l'identification spécifique de l'auto-anticorps en cause. Or, cette précision est indispensable pour affirmer le caractère pathogène d'un auto-anticorps et établir un diagnostic fiable. Ainsi, le recours à des techniques d'identification, telles que l'ELISA ou l'immuno-Dot/Blot, s'avère nécessaire pour caractériser la cible antigénique précise, affiner l'interprétation des résultats d'IFI, et intégrer ces données dans une démarche diagnostique cohérente.

Dans notre série, parmi les 18 patients revenus positifs en ANA screen par IFI sur lame HEp2,

seuls 10 avaient un titre $\geq 1/320$ et sont, donc, passés en identification par ELISA ou par immuno-Dot/Blot.

L'analyse du profil immunologique de notre population d'étude, révèle une prédominance des auto-anticorps classiquement associés au LES. Les anticorps anti-Sm qui constituent le marqueur immunologique le plus spécifique du LES, et l'un de ces critères de diagnostic établies par l'**American College of Rheumatology** (ACR) [45], ont été retrouvés chez 50% de nos patients, bien qu'ils soient généralement présents avec une faible fréquence dans les cohortes de plus grandes tailles (18 à 28%) [47, 48, 49], contrairement aux petites qui ont plutôt un résultat proche du notre 62% [46].

Leur fréquence élevée observée dans notre population d'étude serait probablement liée à l'échantillonnage restreint (n=10) ou à la prévalence plus importante du LES par rapport aux autres connectivites chez nos patients.

Bien que sans rôle pathogène direct, ces auto-anticorps sont souvent associés aux manifestations cliniques sévères notamment rénales et neurologiques surtout en cas d'association avec les anti-dsDNA [45, 51].

Les anticorps anti-dsDNA et anti U1RNP viennent au second plan après les anti-Sm, étant chacun détectés chez 4 patients de notre cohorte (40%).

Les anticorps anti-dsDNA constituent des marqueurs très spécifiques du LES et figurent parmi les critères de classification de la maladie. Leur présence est généralement corrélée à l'activité de la maladie, en particulier aux atteintes rénales. Selon des études [46, 47, 48, 49], c'est l'anticorps spécifique le plus fréquent (66 à 74%) chez les patients atteints du LES. Cette divergence entre notre cohorte et les données rapportées par les précédentes séries pourrait s'expliquer par le fait que notre étude porte sur l'ensemble des connectivites, et non exclusivement sur le LES. Leur plus faible fréquence par rapport aux anti-Sm dans notre série, serait probablement liée à

l'instauration d'une thérapie immunosuppressive avant l'établissement du diagnostic. En effet, la concentration des anti-dsDNA fluctue souvent en fonction de l'activité de la maladie et du traitement, ce qui en fait un marqueur précieux aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi des patients lupiques [23, 51].

Concernant les anticorps anti-U1RNP, bien qu'ils soient considérés comme caractéristiques du syndrome de Sharp (connectivite mixte), leur présence peut également être observée dans le LES [45]. Plusieurs études [48, 49] ont rapporté une fréquence comparable à celle observée dans notre série, avoisinant les 34 %.

On note que dans notre série, tous les cas positifs en anti-dsDNA ou en anti-U1RNP avaient également dans leur sérum des anti-Sm, ces deux associations sont fréquemment rapportées dans la littérature [45].

Les anticorps anti-nucléosome retrouvés à 30% dans notre série, sont également fréquemment observés dans le LES. Campos et al [52] ainsi que Bao et al [51] avaient rapporté dans leurs études sur le lupus juvénile des fréquences légèrement supérieures aux nôtres, respectivement 52.7% et 58.3%. 2 cas (20%) de notre série étaient associées aux anti-dsDNA. Certaines études [53] soulignent que la coexistence des anticorps anti-nucléosomes et anti-dsDNA chez l'enfant est associée à la survenue de manifestations cliniques sévères, notamment rénales, hématologiques et cutanées. Toutefois, dans notre étude, cette association n'a pas pu être mise en évidence en raison du manque de renseignements cliniques détaillés dans plusieurs dossiers.

D'autres auto-anticorps, tels que les anti-SSA, anti-histones et les anti-DFS70 ont été moins fréquemment détectés (20%). Les anti-SSA sont souvent associés au syndrome de Gougerot Sjögren mais ne sont pas spécifique et sont souvent retrouvés aussi dans d'autres MAI comme le LES et même chez des sujets sains [44, 45]. Des études [47, 48] observent

une fréquence proche (31% et 34%) chez les enfants.

Pour les anti-histones, ce sont des auto-anticorps classiquement associés dans la littérature au lupus induit par les médicaments [44, 45]. En dehors de ce contexte, ces aAc peuvent également être observés dans le LES idiopathique, notamment chez l'enfant, en effet, Mina et al [54] relatent dans leur étude une fréquence de 39.3% chez la population pédiatrique, fréquence globalement comparable à celle retrouvée dans notre série (20%), compte tenu des variations liées aux caractéristiques des cohortes étudiées.

Les anti-DFS70 ne sont actuellement connus comme associés à aucune MAI spécifique. Leur prévalence semble même plus élevée chez les sujets sains, certains auteurs les considérant comme indicateurs d'un faible risque de MAI [45, 56, 57]. Freudenthal et al [55] rapportent une fréquence de 17,2 % chez les patients atteints de MAI associées aux ANA-positifs, contre 46,6 % chez les enfants sans MAI. Dans notre série, deux patients étaient positifs pour les anti-DFS70 : l'un avec des anti-PL7 et anti-nucléosomes, l'autre dans un contexte de LES avec des auto-Ac multiples (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSB, anti-RiboP, anti-histones et anti-nucléosomes). Ces observations suggèrent que, dans notre cohorte, les anti-DFS70 ne sont pas retrouvés de manière isolée mais intégrés à un profil auto-immun complexe.

D'autres auto-anticorps ont été détectés de manière sporadique (10%), tels que les anti-SSB, anti-RiboP, anti-PL7, anti-EJ et les anti-CCP3.

Ces profils moins fréquents soulignent l'hétérogénéité du profil immunologique des atteintes auto-immunes chez l'enfant. Les anti-SSB, tout comme les anti-SSA sont associés au syndrome de Gougerot Sjögren mais sont beaucoup plus spécifiques et on peut les trouver aussi dans le LES mais ils sont moins fréquents [45] ; Des études [47, 48, 49] rapportent des fréquences allant de 8 à 20% de

positivité en cet auto-anticorps dans leurs cohortes.

Pour les anticorps anti-Ribosome P, une étude brésilienne [58] portant sur ces aAc chez la population pédiatrique atteinte du LES observe une fréquence de 27% dans sa série. Ces auto-anticorps cytoplasmiques sont très spécifiques du LES, et en ciblant la grande sous unité ribosomale notamment la protéine P0 [45]. Leur présence se traduit par des manifestations neuropsychiatriques. De plus, de nouvelles études affirment aussi leur association avec l'anémie hémolytique auto-immune en particulier chez l'enfant [58]. Dans notre série, le patient positif pour les anti-ribosome P ne présentait pas de signes évocateurs d'un neurolupus. Cependant, il est rapporté que la positivité de ces auto-anticorps peut précéder la survenue des manifestations neuropsychiatriques [59].

Les anti-PL7 et anti-EJ, quant à eux, sont des auto-anticorps cytoplasmiques spécifiques des myopathies auto-immunes. Ils sont très rares même chez l'adulte avec une prévalence chez les patients atteints de myopathies auto-immunes d'environ 10% pour les anti-PL7, et <2% pour les anti-EJ [45]. **(Cas n° 02 et 03)**

Pour les anti-CCP3, ils sont classiquement associés à l'AJI qui est considérée comme la plus fréquente des connectivites chez l'enfant [26, 50]. Cependant, dans notre série 1 seul cas (10%) a été rapporté, ce qui est probablement dû au fait que cette MAI rhumatoïde ne soit pas directement associée aux ANA et donc une plus faible demande pour le dépistage. **(Cas n° 01)**

Dans le tableau ci-dessous, les fréquences rapportées dans différentes séries d'études de certains auto-anticorps.

Tableau 23 : Fréquences de certains auto-anticorps.

Ac	Notre étude	Rouag et al Tunisie 2022 [46]	Naik et al Inde 2022 [47]	Kim et al Canada 2019 [48]	El-Garf et al Egypt 2021 [49]
ds DNA	40	71	74	66	66
Sm	50	62	28	19	18
U1RNP	40	/	34	34	1
SSA	20	/	31	34	8
SSB	10	/	20	17	8

3.1.3. Analyse statistique de l'association aspect cible :

Des études précédentes ont suggéré une association entre les différents aspects de fluorescence des ANA observés par IFI sur cellules HEP2 et la présence des auto-anticorps spécifiques [42, 53]

L'aspect homogène est caractérisé par une fluorescence régulière et diffuse dans tout le nucléoplasme, mettant ainsi en évidence les aAc ciblant les antigènes chromatiniens. Dans les cellules en mitose, la fluorescence se concentre au niveau de la plaque équatoriale, correspondant à la chromatine condensée, qui apparaît intensément fluorescente. Les auto-anticorps qui y sont associés sont les anti-dsDNA, anti-nucléosomes et les anti-histones. [60]

Pour l'aspect moucheté, on observe des taches fluorescentes sur un nucléoplasme éteint. Dans les cellules mitotiques, la masse de chromatine n'est pas fluorescente. Cet aspect fait évoquer les auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles comme les anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB et anti-U1RNP. [60]

Dans l'aspect cytoplasmique, quant à lui, on observe une fluorescence au niveau du cytoplasme de la cellule épithéliale, indiquant ainsi la présence des anticorps dirigés contre des cibles antigéniques cytoplasmiques et non pas nucléaires, tels que les anti-JO1, anti-PL7, anti-EJ, anti-Ribosome P. [60]

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre les différents aspects observés par IFI et la présence d'auto-anticorps spécifiques identifiés par ELISA. Les analyses statistiques effectuées à l'aide du test exact de Fisher ont donné les résultats suivants : homogène ($p=0.1667$), moucheté ($p=1$) et cytoplasmique ($p=0.1833$) indiquant l'absence d'association significative ($p > 0.05$).

Cependant, malgré l'absence de significativité statistique, les données descriptives (tableau n° 11) montrent une certaine cohérence entre les aspects IFI et les différents auto-anticorps

identifiés. En fait, l'aspect homogène était associé aux auto-anticorps dirigés contre le dsDNA, les nucléosomes ou les histones. L'aspect moucheté était associé à des anticorps anti-antigènes solubles (anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB ou anti-U1RNP). Tandis que, l'aspect cytoplasmique était lié aux anti-PL7 et aux anti-EJ, auto-anticorps connus comme cytoplasmiques dans la littérature. Un résultat similaire a été rapporté par Rodsaward et al [53] qui présentait également aucune association statistiquement significative ($p=0.648$ pour l'homogène), mais avaient observé une association de cet aspect avec les anti-dsDNA et les anti-nucléosomes.

Ces associations, bien que non statistiquement significatives dans notre cohorte, restent biologiquement conformes aux données de la littérature. La taille réduite de l'échantillon ($n=10$) testés pour l'ANA identification constitue une limite méthodologique importante, susceptible d'expliquer cette absence de significativité.

3.1.4. Comparaison du screening ANA par deux techniques IFI/ELISA :

Les ANA constituent un outil important dans l'établissement du diagnostic, du pronostic et du suivi des MAI. Plusieurs méthodes sont utilisées pour les rechercher, les plus utilisées en pratique courante sont l'immunofluorescence indirecte IFI, qui est considérée comme un "gold standard" ainsi que l'ELISA, technique immuno-enzymatique.

Dans notre étude, nous avons comparé les résultats du dépistage des ANA par IFI sur cellules HEP2 et par ELISA pour 20 patients. La moitié des résultats (9 positifs et 1 négatif) étaient identiques entre les deux techniques ce qui se traduit par une concordance brute de 50%. Ceci pourrait suggérer une concordance modérée, mais après correction pour la concordance attendue par le hasard, on obtient un indice kappa nul ($\kappa=0$) indiquant une absence totale de concordance réelle entre les deux méthodes. Un résultat proche a été mentionné dans l'étude de Somers et al [41]

qui ont trouvé une très faible concordance avec un indice kappa de $\kappa=0.177$.

L'analyse de corrélation des données quantitatives entre les titres par IFI et les taux par ELISA, l'indice de Spearman obtenu ($r = 0.8$) indiquait une corrélation positive forte entre les deux techniques, ce qui signifie que les résultats des deux tests sur le plan quantitatif vont dans le même sens.

Ce paradoxe ; faible accord qualitatif mais forte corrélation quantitative ; peut s'expliquer principalement par la différence dans les seuils de positivité propre à chaque technique, mais aussi par la différence de spectre antigénique entre les deux méthodes. En effet, l'ELISA repose sur un panel restreint d'antigènes nucléaires définis, alors que l'IFI permet la détection d'un large éventail d'aAc en exposant l'ensemble des constituants nucléaires d'une cellule. Toutefois, la forte corrélation quantitative ($r = 0.8$) suggère que les deux méthodes évoluent dans le même sens lorsqu'un aAc est réellement présent.

Ainsi, malgré ses avantages en termes de standardisation et de reproductibilité, l'ELISA ne peut se substituer à l'IFI dans le dépistage des ANA. En revanche, elle constitue un excellent outil complémentaire, particulièrement utile pour l'identification ciblée d'aAc spécifiques et le suivi évolutif de certaines MAI.

3.2. Maladie cœliaque :

La démarche diagnostique de la maladie cœliaque (MC) repose classiquement sur une combinaison de paramètres cliniques, sérologiques, génétiques et histopathologiques, avec la biopsie intestinale considérée comme le gold standard. Toutefois, cette méthode présente plusieurs limites, notamment son caractère invasif, son coût, les difficultés liées au prélèvement (surtout en pédiatrie), et l'indisponibilité de dispositifs adaptés dans certains hôpitaux [61].

Face à ces contraintes, des approches alternatives ont été développées, s'appuyant

principalement sur des marqueurs sérologiques fiables et plus accessibles. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTg IgA) et les anticorps anti-endomysium (EMA IgA) sont les plus couramment utilisés, en raison de leur excellente sensibilité et spécificité [33, 62]. Toutefois, il est recommandé de les associer systématiquement au dosage pondéral des IgA totales, étant donné la fréquence non négligeable du déficit sélectif en IgA chez les patients cœliaques [62, 63]. Chez ces patients, les tests reposant sur les aAc d'isotype IgG restent la seule option diagnostique valable.

Par ailleurs, les anticorps anti-peptides de gliadine déamidée (anti-DGP), bien que moins fréquemment utilisés, représentent un outil diagnostique complémentaire. Le test anti-DGP IgG, en particulier, montre une sensibilité légèrement supérieure à celle des anti-tTg IgG [63], ce qui en fait un candidat pertinent pour le dépistage chez les enfants présentant un déficit en IgA ou chez les nourrissons de moins de deux ans, où il peut précéder l'apparition des autres marqueurs sérologiques [64, 65, 66].

Conformément aux recommandations de *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPAGHAN, 2020) nous avons exploré nos patients suspectés d'avoir la MC par la recherche des anti-tTg d'isotype IgA par ELISA ainsi que des EMA d'isotype IgA par IFI sur coupe d'oesophage de singe.

Dans notre étude qui a été menée sur 50 patients suspectées d'avoir la MC, une fréquence de positivité de 48% (24 patients) en auto-anticorps anti-tTg d'isotype IgA a été observée. Dans la littérature [33, 62, 67, 68, 69] une fréquence allant de 68% à 91.7% a été rapportée, ce qui est nettement supérieur à la nôtre. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à expliquer cette divergence des résultats. Tout d'abord, l'analyse des IgA totales n'a pas été réalisée dans notre cohorte, ce qui implique que certains patients présentant un déficit sélectif en IgA aient pu obtenir des résultats

faussement négatifs. D'autre part, certains avaient déjà entamé un régime sans gluten avant le bilan, ce qui peut atténuer la production d'aAc. Enfin, la plupart des études antérieures portaient sur des cas de MC déjà diagnostiqués, ce qui peut biaiser la comparaison avec notre population. Cependant, l'étude australienne [67] avait effectué aussi un screening de la MC sur 1191 patients en obtenant une fréquence de positivité de 24.7% seulement.

Parmi les cas positifs, plus de la moitié (54% soit 13 patients) avaient un taux en anti-tTg IgA supérieur à 10 N. Notre résultat est compris dans le large intervalle de fréquence 19% à 78% des anti-tTg IgA \geq 10N rapporté par différentes séries [67, 70, 71].

L'analyse des anticorps anti-endomysium EMA par IFI, bien que réalisée chez 7 patients uniquement, a révélé une positivité chez l'ensemble de ces patients. Cette totale concordance confirme la haute spécificité des EMA, et soutient leur rôle complémentaire confirmatif dans la démarche diagnostique de la MC, en particulier dans les formes à expression sérologique marquée.

En effet, SC Ho et al [70] en Nouvelle-Zélande ont obtenu un résultat identique au nôtre (100%) dans leur série, en réalisant un test EMA chez 19 enfants parmi les 26 ayant un taux d'anti-tTg IgA \geq 10N. D'autres études [33, 68, 69] avec des séries ayant un plus grand échantillonnage, ont rapporté également une fréquence de positivité très élevée en EMA allant de 79.5% à 91.7% chez des enfants déjà diagnostiqués en MC. En revanche, Roca et al [71] ont décrit une fréquence en EMA nettement inférieure (51.5%) en effectuant un screening de la MC chez 445 enfants.

Concernant les titres observés, ils étaient majoritairement à 1/80 (40%) puis à 1/10 et 1/100 (30% chacun). Ces résultats qui s'étalent des faibles titres aux titres élevés, pourraient suggérer une variabilité interindividuelle qui serait probablement due à la différence de la quantité de gluten ingérée, et qui, régule la production des auto-anticorps,

ainsi qu'à l'intensité de la réponse immunitaire qui varie naturellement d'un patient à un autre. Cependant, cette variabilité n'affecte pas de manière significative la spécificité du test, qui, en cas de positivité, permet ; selon les recommandations de l'ESPAGHAN ; d'établir un diagnostic de la MC chez les enfants sans avoir recours à la biopsie.

Par ailleurs, l'analyse statistique de la corrélation entre les taux des anti-tTg IgA obtenu par technique ELISA et les titres en EMA observés par IFI, a mis en évidence un indice de Spearman de $r = 0.9$, traduisant une excellente corrélation. Une étude antérieure [72] a rapporté un indice de Spearman de $r = 0.73$, témoignant aussi d'une très bonne corrélation entre les deux tests.

Ces résultats confortent l'approche non invasive basée sur les marqueurs sérologiques proposée par les recommandations internationales dans le diagnostic de la MC chez l'enfant. Une stratégie sérologique en cascade, qui tient compte d'une éventuelle déficience en IgA, s'avère fiable et est susceptible d'être la plus utile.

3.3. Autres :

Afin d'illustrer la diversité des profils observés dans notre cohorte, nous rapportons ci-dessous quelques cas cliniques singuliers :

3.3.1. Arthrite juvénile idiopathique :

Cas clinique n° 01 : anti-CCP3

Il s'agit d'une adolescente de 14 ans, suivie au service de médecine interne pour une polyarthralgie évoluant depuis 2022, associée à une polyarthrite ainsi qu'à des manifestations cutanées. Devant ce tableau clinique évocateur d'une connectivite, la malade était adressée à notre service pour une exploration immunologique.

Le screening ANA par IFI sur lame HEp2 est revenu positif avec un aspect mixte moucheté et cytoplasmique à 1/320. La recherche par ELISA est revenue également faiblement

positive (ANA = 32 UE). Cependant, l'identification des cibles antigéniques (anti-dsDNA et ENA) s'est avérée négative. D'autres tests ont été effectués, notamment le bilan du SAPL, qui est revenu négatif, par ailleurs, la recherche des anti-CCP3, était fortement positive (anti-CCP3 = 187 UE). Un deuxième prélèvement, effectué après instauration d'un traitement, a confirmé une positivité persistante des anti-CCP3 (> 250 UE).

Mise au point :

Ce cas évoque une forme polyarticulaire d'AJI, avec une forte positivité en anti-CCP3, soulignant ainsi l'intérêt de leur dosage en cas d'absence d'autres auto-anticorps spécifiques quand une connectivite est suspectée. En effet, selon des études [73, 74, 75, 76] dont une méta-analyse [76], la prévalence de ces auto-anticorps chez les enfants atteints d'AJI varie de 1.8% à 41.7%, une fréquence moindre à celle des adultes atteints de PR. Leur absence n'exclut donc pas une AJI, mais en raison de leur très haute spécificité ($\approx 99\%$) [76] la présence des anti-CCP3 constitue un marqueur précieux pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des patients notamment ceux atteints d'une AJI polyarticulaire, le sous-groupe ayant la fréquence la plus élevée de ces aAc comme c'est le cas de notre patiente, surtout qu'ils sont associés à des formes plus agressives et érosives [75, 76].

3.3.2. Myopathies auto-immunes :

Cas clinique n° 02 : anti-PL7

Il s'agit d'une fille de 16 ans, suivie en externe, qui présente, depuis l'âge de 12ans, des arthralgies, des douleurs abdominales ainsi qu'une uvéite. Une exploration immunologique a été indiquée devant la suspicion d'une connectivite.

Le screening ANA par IFI est revenu positif avec un aspect mixte homogène à 1/80 et cytoplasmique à 1/320. Le screening par ELISA est revenu également faiblement positif (ANA = 53 UE). A l'identification, les anti-dsDNA et les ENA explorés par ELISA étaient

négatifs, tandis que l'ANA-Blot et le Myosistis-Dot ont révélé la présence des auto-anticorps suivant : anti-nucléosome, anti-DFS70 et anti-PL7. Une autre identification réalisée sur un deuxième prélèvement a confirmé le résultat. D'autres tests ont été effectués (anti-CCP3 et anti-tTg IgA) mais sont revenus négatifs.

Cas clinique n° 03 : anti-EJ

Il s'agit d'une fille de 15ans et demi, adressée par le service de médecine interne. Depuis 2023, elle présente une fièvre prolongée, un syndrome myogène, une myosite ainsi qu'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID).

Le bilan biochimique effectué par le laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou présentait les résultats suivants : un bilan inflammatoire positif, le CPK et LDH élevés et des troponines positives.

La malade avait également un bilan immunologique antérieur de 3 mois qui présentait comme résultat un ANA Screen faiblement positif avec l'identification des auto-anticorps anti-Ro52 à faible taux ainsi que des anti-EJ.

L'analyse du deuxième prélèvement a montré un screening ANA par IFI sur cellules HEP-2 positif avec un aspect cytoplasmique à 1/320, tandis que le screen ANA par ELISA était négatif. L'identification des cibles antigéniques s'est également révélée négative. Cependant, le Myositis-Dot est revenu à nouveau positif, confirmant la présence des auto-anticorps anti-EJ.

Mise au point :

Les anti-PL7 et anti-EJ sont des auto-anticorps dirigés contre des aminoacyl-ARNt-synthétases, connus pour être associés au syndrome des anti-synthétase (SAS), une myopathie auto-immune rare qui touche surtout les adultes, avec une incidence estimée de 1 à 1,5 cas/million d'habitants/an [77], les formes pédiatriques sont exceptionnelles et décrites sous forme de cas isolés [77-79].

Liu et al [77] rapportent le cas d'une fillette de 12 ans atteinte de SAS avec anti-PL7, le plus jeune décrit dans la littérature, comparable à notre patiente (cas n°02), symptomatique au même âge et également anti-PL7 positive.

Concernant les anti-EJ, plusieurs cas adultes ont été publiés [80–82], notamment une étude chinoise [83] sur 51 patients SAS anti-EJ positifs. La PID était présente dans 89,3 % des cas, suivie des myosites (58,9 %) et des anti-Ro52 (92,2 %). Ce profil concorde avec celui observé chez notre patiente (cas n°03). Cependant, à notre connaissance, aucun cas pédiatrique associé aux anti-EJ n'a été rapporté, soulignant ainsi leur extrême rareté dans cette population.

Ces deux cas (n° 2 et 3) soulignent l'intérêt au recours à des analyses immunologiques spécialisées par des techniques variées tel que l'IFI, l'ELISA et le DOT en présence d'un profil ANA positif et des signes évocateurs persistants même si discrets afin de poser un diagnostic fiable permettant un meilleur suivi et traitement, compte tenu de l'évolution chronique et du risque de développer des complications sévères, conduisant à un mauvais pronostic chez les patients séropositifs [77].

3.3.3. Hépatopathies auto-immunes :

Cas clinique n° 04 : anti-SLA

Il s'agit d'une fille de 16 ans, suivie en externe, qui depuis quelques mois, présente une asthénie, des douleurs abdominales et un ictère conjonctival. Sa fiche de renseignement était accompagnée d'un bilan biochimique fait par le laboratoire de biochimie du CHU, les résultats étaient les suivants : un syndrome de cytolyse (enzymes hépatiques : ASAT à 24N et ALAT à 32N), bilirubine totale élevée (24.3 mg/L), bilirubine directe élevée (14.8 mg/L), GGT élevé (125UI/L) ; Le bilan de l'hémostase affichait un taux de prothrombine (TP) diminué à 64%. Devant ces résultats perturbés, une hépatopathie auto-immune a été suspectée.

L'Hépatato-Dot a révélé la présence de l'auto-anticorps anti-SLA. L'IFI sur HEp2 et sur LKS sont revenues toutes les deux négatives ce qui corrobore avec le résultat précédent.

Mise au point :

Les anti-SLA sont très spécifiques de l'hépatite auto-immunes de type 1. Ils constituent l'exception dans la détection des différents auto-anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes dont le gold standard du dépistage immunologique est l'IFI. En effet, les anti-SLA ne peuvent être détectés par IFI car l'antigène ciblé est une protéine cytoplasmique soluble qui est faiblement exprimée par les substrats classiques comme les cellules HEp2 ou le LKS, leur détection nécessite alors la réalisation des techniques plus spécifiques utilisant des antigènes purifiés ou recombinants comme le DOT/BLOT ou l'ELISA [84, 85, 86]. Vitozzi et al [87] rapportent une prévalence en anti-SLA atteignant 42% chez la population pédiatrique avec HAI de type 1.

Cas clinique n° 05 : anti-LKM1

Il s'agit d'une fille de 12 ans, adressée par le service de pédiatrie pour une symptomatologie évolutive depuis 2022, associant un ictère cutanéomuqueux, des selles décolorées, une fièvre persistante et une hépatomégalie. Le bilan biochimique réalisé par le laboratoire de biochimie du CHU rapportait les résultats suivants : ASAT à 46N, ALAT à 23N, Bilirubine totale élevée (81 mg/L), Bilirubine directe élevée (71 mg/L) ; Le bilan de l'hémostase affichait un taux de prothrombine (TP) limite 70%. Une hépatopathie auto-immune a été suspectée. La patiente avait déjà effectué un bilan immunologique en 2023 mais qui était négatif. Malgré cela, un traitement associant des corticoïdes et un immunosuppresseur (Azathioprine) avait été instauré.

L'analyse immunologique du sérum par IFI sur HEp2 était négative, tandis que l'IFI sur LKS a révélé les aspects de fluorescence correspondant aux anti-LKM1 ainsi que des APCA à un titre de 1/80. La réalisation de

l'Hépat-Dot a révélé une faible positivité avec la présence d'un auto-anticorps anti-LKM1, confirmant ainsi le résultat de l'IFI. Nous avons effectué également une analyse sérologique de la MC, les anti-tTg IgA sont revenues positives (anti-tTg = 42.2 UE) avec un taux $\geq 10N$. Le test des EMA effectué par IFI, était positif à 1/10.

Mise au point :

Les anti-LKM1 orientent vers une HAI de type 2 qui, bien que moins fréquente que l'HAI type 1 elle est plutôt retrouvée chez la population pédiatrique et est associée aux insuffisances hépatiques fulminantes [88, 94]. Sa coexistence avec la MC est documentée dans la littérature [89, 90]; des études incluant seulement des enfants atteints d'HAI rapportent une prévalence de la MC allant de 11.5 à 46% [91]. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette association ; En effet, HLA-DQ2, le principal marqueur génétique chez les patients cœliaques, est fortement associé à HLA-DR3 (déséquilibre de liaison des gènes HLA), le principal facteur de risque de l'HAI. [91, 92, 93].

Les APCA découverts fortuitement chez notre patiente, font suspecter aussi l'existence de la maladie de Biermer chez elle, Khan et al dans leur étude [95] rapportent également un cas associant les trois pathologies chez un enfant.

3.3.4. LES - ANCA :

Cas clinique n° 06 :

Il s'agit d'une fille de 13 ans, adressée par les urgences pédiatriques. Elle présentait depuis 1 mois une fièvre, des arthralgies, un érythème malaire, une photosensibilité et une érosion buccale. Les résultats du bilan biologique préalablement effectué étaient les suivants : un test de Coombs positif, une diminution des fractions C3 et C4 du complément, une anémie et une leucopénie. Son bilan immunologique antérieur rapportait un test positif en ANA. Devant ce tableau, on a suspecté une connectivite.

L'ANA screen par IFI sur HEp2 a donné un aspect mixte homogène à 1/1000 et moucheté

à 1/320, le screening par ELISA était également très fortement positif (> 189.13 UE). L'identification a mis en évidence la présence des auto-anticorps anti-dsDNA (anti-dsDNA = 600.9 UI, VN > 300 UI) ainsi que des anti-Sm et des anti-SSA. D'autres tests immunologiques ont été réalisés pour la patiente : la recherche des anti-CCP3 qui est revenue négative ; la recherche des anti-phospholipides qui est revenue positive avec la présence des anticorps anti cardiolipines ACA d'isotype IgM (ACA IgM = 85.76) mais qui n'ont pas été confirmés par un deuxième prélèvement ; ainsi que la recherche des ANCA par ELISA qui est revenue positive avec la présence des anticorps anti MPO (taux = 27.67), une analyse par IFI sur frottis de PNN a été réalisée aussi où un aspect p-ANCA à 1/40 a été observé.

Mise au point :

Notre patiente, présentant un tableau clinique typique d'un LES avec une sérologie fortement positive, suggérant probablement une forme juvénile à forte activité, ce qui concorde avec les données de littérature qui décrivent une forte symptomatologie chez la population pédiatrique. Toutefois, LES et les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont deux entités pathologiques distinctes, avec des physiopathologies différentes et un syndrome de chevauchement, chez la population pédiatrique notamment, n'a été rapporté que sous forme de cas isolés dans la littérature [96, 97, 98] et est associé à des atteintes rénales, pulmonaires et même ORL sévères. Cependant, le diagnostic des VAA, en plus de la positivité sérologique, repose surtout, sur des caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques (biopsie rénale) suggestives [96 - 101].

V. CONCLUSION :

A la lumière des résultats obtenus dans cette étude rétro-prospective ayant porté sur une population pédiatrique suspectée d'avoir des MAI dans une série de 101 patients, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- L'analyse du profil en auto-anticorps chez la population pédiatrique sujet de notre étude montre une grande diversité dans les profils trouvés ainsi que leurs fréquences.

- Bien que souvent utilisées de façon interchangeable pour le screening ANA, l'IFI et l'ELISA sont en effet deux différentes techniques qui, plutôt, se complètent. Pour une meilleure utilisation, il est recommandé d'effectuer un test par IFI pour le dépistage des ANA, tandis que l'ELISA trouve sa valeur dans l'identification ciblée des aAc spécifiques et le suivi de certaines MAI.

- Nos résultats témoignent de l'intérêt de l'utilisation combinée des tests sérologiques EMA et anti-tTg IgA, qui constitue un outil précieux permettant le diagnostic de la MC sans biopsie, tel que recommandé par l'ESPAGHAN.

- La MC est souvent associée à d'autres MAI, donc un screening s'impose pour les sujets à risque afin d'instaurer une prise en charge précoce des patients.

En perspective de ce travail, il serait intéressant, d'améliorer cette étude par :

- Des études complémentaires, avec un échantillonnage élargi et incluant un suivi des patients pourraient être envisagées afin de consolider nos résultats.

- Après une première exploration positive du SAPL, il est recommandé d'effectuer un contrôle après 12 semaines d'intervalle. En effet, l'absence de confirmation des cas a probablement limité l'identification des patients atteints de SAPL dans notre cohorte.

- Des études génétiques notamment pour les patients revenus négatifs en anti-tTg IgA, permettraient d'explorer une éventuelle génétique HLA.

- Assurer une exploration immunologique complète pour tous les patients, notamment le dosage des IgA totales dans le bilan d'exploration de la MC et du FR pour l'AJI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Chen JQ, Szodoray P, Zeher M. Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016

[2] Kurup S, Pozun A. Biochemistry, Autoimmunity. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025

[3] Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015

[4] Florence Apparailly, Divi Cornec. Maladies auto-immunes, la rupture de la tolérance au soi. INSERM. 2023

[5] Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019

[6] Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013

[7] Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2012

[8] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis*. 2009 Aug;

[9] Pennesi M, Benvenuto S. Lupus Nephritis in Children: Novel Perspectives. *Medicina (Kaunas)*. 2023

[10] Sudhakar M, Kumar S. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr*. 2024

[11] Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025

[12] Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021

[13] King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, Coward S, deBruyn J, Ronksley PE, Shaheen AA, Quan H, Godley J, Veldhuyzen van Zanten S, Lebwohl B, Ng SC, Ludvigsson JF, Kaplan GG. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time : A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020

[14] George Dalekos et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2025

[15] Chauhan R, Raina V, Nandi SP. Prevalence of Autoimmune Diseases and Its Challenges in Diagnosis. 2019

[16] Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians. *Front Immunol*. 2018

- [17] Kitching, A.R., Anders, HJ., Basu, N. *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 71. 2020
- [18] Barbhayya M and al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023
- [19] Husby S and al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.
- [20] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mieli-Vergani, G. & Vergani, D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clinic Rev Allerg Immunol* 63, 124–137 (2022).
- [21] René-Louis Humbel, Comment rechercher les auto-anticorps ? Choix et performances des méthodes, *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2016.
- [22] Mejdoub S, Hachicha H, Gargouri L, Feki S, Mahfoudh A, Masmoudi H. Antinuclear antibodies in children: clinical signification and diagnosis utility. *Tunis Med.* 2021
- [23] Zrikem Hind, Eddehbi Fatima, Hazime Raja, Admou Brahim. Anticorps antinucléaires chez l'enfant : aspects en immunofluorescence indirecte, cibles antigéniques et situations cliniques associées. 2023
- [24] Baba Ö, Kısaoğlu H, Kalyoncu M. Significance of the immunofluorescence staining patterns and titres of the antinuclear antibody test in paediatric rheumatology setting. *Turk J Med Sci.* 2023
- [25] Gutiérrez-Brito JA, Lomelí-Nieto JÁ, Muñoz-Valle JF, Oregon-Romero E, Corona-Angeles JA, Hernández-Bello J. Sex hormones and allergies: exploring the gender differences in immune responses. *Front Allergy.* 2025
- [26] D. Senapati, Y. Ahmed, A. Maheshwari, V. Mendiratta, T. Garg, and V. Yadav, "Clinicoepidemiological Spectrum of Connective Tissue Diseases in the Pediatric Population in a Tertiary Care Center in North India: A Cross-sectional Observational Study," *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, vol. 25, 2024
- [27] Jagzape TB, Pandey P, Silpa T, Pinky S. Pediatric Rheumatological Diseases in a Tertiary Care Hospital of Central India: A Retrospective Clinico-Epidemiological Profile. *Cureus.* 2024
- [28] Ucciferri CC, Dunn SE. Effect of puberty on the immune system: Relevance to multiple sclerosis. *Front Pediatr.* 2022
- [29] Aygün E, Kelesoglu FM, Dogdu G, Ersoy A, Basbug D, Akça D, Çam ÖN, Akyüz B, Günsay T, Kapıcı AH, Aydın NG, Karapınar E, Atay S, Sağlam N, Okumus NK, Can MZ, Yazıcı F, Ömeroglu RE. Antinuclear antibody testing in a Turkish pediatrics clinic: is it always necessary? *Pan Afr Med J.* 2019
- [30] Furia FF, Godfrey E, Mwamanenge N, Swai P. Spectrum of paediatric rheumatic disorders at a tertiary hospital in Tanzania. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020
- [31] Douniazad El Mehadji , Harir Noria, Djamila Yekrou, Latroche Charef , Karim Bouziane Nedjadi, Siheme Ouali, Walid Hassene Hamri, Zahira Benaissa and Ferial Sellam. Comparative Profile of Celiac Disease Between Children and Adults in Western Algeria Region. *Zahedan J Res Med Sci.* 2023
- [32] Bieŗła JB, Szaflarska-Popławska A, Grzybowska-Chlebowczyk U, Oralewska B, Cyba M, Oracz G, Konopka E, Cukrowska B, Syczewska M, Kołodziejczyk H, Riżnik P, Dolinšek J. Diagnosis, Clinical Presentation and Management of Celiac Disease in Children and Adolescents in Poland. *J Clin Med.* 2024
- [33] Andari Dana , Hanna-Wakim Rima , Khafaja Sarah , Yazbeck Nadine. Clinical presentations and outcomes of celiac disease in children and adolescents at a tertiary care center in Lebanon. *Frontiers in Pediatrics.* Volume 13 - 2025
- [34] Trovato CM, Ferretti F, Delli Bovi AP, Elefante G, Ancinelli M, Bolasco G, Capriati T, Cardile S, Knafelz D, Bracci F, Alterio A, Malamisura M, Grosso S, De Angelis P, Diamanti A. Clinical Presentations of Celiac Disease: Experience of a Single Italian Center. *Nutrients.* 2024
- [35] Gallegos C, Merkel R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease. *Gastroenterol Nurs* 2019
- [36] Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021
- [37] Eland I, Klieverik L, Mansour AA, Al-Toma A. Gluten-Free Diet in Co-Existent Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: Is It Detrimental or Beneficial to Glycemic Control, Vascular Complications, and Quality of Life? *Nutrients.* 2022
- [38] Schirru E, Rossino R, Diana D, Jores RD, Baldera D, Muntoni S, Spiga C, Ripoli C, Ricciardi MR, Cucca F, Congia M. HLA Genotyping in Children With Celiac Disease Allows to Establish the Risk of Developing Type 1 Diabetes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024
- [39] Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Sange I. Association Between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Autoimmune Disorders With a Shared Genetic Background. *Cureus.* 2022
- [40] Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2021
- [41] Somers EC, Monrad SU, Warren JS, Solano M, Schnaas L, Hernandez-Avila M, Tellez-Rojo MM, Hu H. Antinuclear antibody prevalence in a general pediatric cohort from Mexico City: discordance between immunofluorescence and multiplex assays. *Clin Epidemiol.* 2016
- [42] Novia Novia, Ketut Dewi Kumara Wati , Wiradewi Lestari. Association of Antinuclear Antibody Staining Pattern with Antinuclear Antibody Immunofluorescence Titer and Clinical Manifestation in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. 2023

- [43] Park MJ, Jang HM, Kim D, Won DI, Baek HS, Cho MH. Differences in the Clinical Significance of Antinuclear Antibodies According to Titers and Patterns in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023
- [44] Petitpierre, S., et al. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne, *Rev Med Suisse*, Vol. 5, no. 199, 2009, pp. 823–831.
- [45] Kevin Didier, Loïs Bolko, Delphine Giusti^{3,4}, Segolene Toquet, Ailsa Robbins, Frank Antonicelli and Amelie Servettaz. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: what Meaning for Clinicians? 2018
- [46] Rouag, H & Zayani, Seyfeddine & Akid, A & Ghedira, T & Sfar, E & salem, R & Chouchane, Chokri & Thabet, Farah & Chouchane, Slaheddine. 47 Systemic lupus erythematosus in Tunisian children: a case series. *Rheumatology*. 2022
- [47] Naik, Bitan & Yadav, Mahima & Bharti, Anju & Kailashiya, Vikas & Sharma, Pooja & Gupta, Ojas & Paul, Paramita. Autoantibody Profile of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus: An Audit of Immunopathology Laboratory of a Tertiary Care Centre. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2022
- [48] Kim H, Levy DM, Silverman ED, Hitchon C, Bernatsky S, Pineau C, et al. A comparison between childhood and adult onset systemic lupus erythematosus adjusted for ethnicity from the 1000 Canadian Faces of Lupus Cohort. *Rheumatology*. 2019
- [49] El-Garf K, El-Garf A, Gheith R, Badran S, Salah S, Marzouk H, et al. A comparative study between the disease characteristics in adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egyptian patients attending a large university hospital. *Lupus*. 2021
- [50] Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009
- [51] Bao S, Huang H, Jin Y, Ding F, Yang Z, Xu X, Liu C, Lu J, Jin Y. Autoantibody-based subgroups and longitudinal seroconversion in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023
- [52] Campos L, Kiss M, Scheinberg M, Manguiera C, Silva C. Antinucleosome Antibodies in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2006
- [53] Rodsaward P, Chottawornsak N, Suwanchote S, Rachayon M, Deekajorndech T, Wright HL, Edwards SW, Beresford MW, Chiewchengchol D. The clinical significance of antinuclear antibodies and specific autoantibodies in juvenile and adult systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021
- [54] Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010
- [55] Freudenhammer Mirjam , Salzer Ulrich , Heselich Aileen , Hufnagel Markus , Janda Ales . Low Prevalence of Anti-DFS70 Antibodies in Children With ANA Associated Autoimmune Disease. *Frontiers in Pediatrics*. Volume 10 - 2022
- [56] I. Naceur, L. Ladhar, I. Ayadi, T. Ben Salem, I. Ben Ghorbel, M.H. Houman, M. Sellami, Anticorps anti-DFS70 au cours des maladies auto-immunes, 2017
- [57] Z. Hamza, H. Hachicha, F. Frikha, S. Feki, F. Mkaouar, S. Mejdoub, A. Ayadi, A. Maatoug, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Interêt des anticorps anti-DFS70 en pratique Clinique : une série monocentrique de 113 cas, *La Revue de Médecine Interne*. 2021
- [58] Valões CC, Molinari BC, Pitta AC, Gormezano NW, Farhat SC, Kozu K, Sallum AM, Appenzeller S, Sakamoto AP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Ferreira JC, Barbosa CM, Gomes FH, Bonfá E, Silva CA; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017
- [59] Ding Y, Zhao J, Qian J, Zhang L, Zhang S, Jiang N, Li J, Wu C, Wu Q, Xu D, Leng X, Wang Q, Zhang W, Tian X, Li M, Zeng X. The role of anti-ribosomal P autoantibodies in the prediction of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus based on CSTAR cohort (XIV). *Clin Rheumatol*. 2022
- [60] Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, Satoh M, Musset L, García-De La Torre I, Carballo OG, Herold M, de Melo Cruvinel W, Mimori T, Andrade LEC; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022
- [61] Taneja K, Mahajan N, Rai A, Malik S, Khatri A. Association of Anti-tissue Transglutaminase Antibody Titers and Duodenal Biopsy Findings in Pediatric Patients of Celiac Disease. *Cureus*. 2021
- [62] K. El Fakiri, A. Bourahouate, A. Hadi, I. Ait Sab, M. Sbihi. La maladie cœliaque du nourrisson et de l'enfant au CHU de Marrakech. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* Volume 29. Issue 6. 2016.
- [63] Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014
- [64] Volta U, Bai JC, De Giorgio R. The role of serology in the diagnosis of coeliac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023
- [65] Horton RK, Hagen CE, Snyder MR. Pediatric Celiac Disease: A Review of Diagnostic Testing and Guideline Recommendations. *J Appl Lab Med*. 2022
- [66] Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque: Guide pratique à l'usage des cliniciens. *Can Fam Physician*. 2016

- [67] Pumar M, Choo S, Rosenbaum J, Alex G, Ho SSC. No-Biopsy Diagnosis of Coeliac Disease in Children Without Anti-Endomysial IgA Antibody Testing: Combining Anti-Tissue Transglutaminase IgA and Anti-Deamidated Gliadin IgG Antibodies. *J Paediatr Child Health*. 2025.
- [68] el Mehadji, Douniazad & Zemri, Khalida & Mehida, Hayet & Harir, N. & YEKROU, Djamilia & NEDJADI, Karim & LATROCH, Charef & Ouali, Siheme & Benaissa, Zahira. Epidemiological , Clinical , Histological , Serological and Therapeutic Study of Children Celiac Disease in Western Algeria Region .. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020
- [69] Shahmirzadi, Mohammad & Sohrabi, Ahmad. Comparison of Tissue Transglutaminase and Anti-Endomysial Antibody Tests in Diagnosis of Celiac Disease. *Journal of Comprehensive Pediatrics*. 2019
- [70] Ho SS, Keenan JI, Day AS. Role of serological tests in the diagnosis of coeliac disease in children in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2020
- [71] Roca M, Donat E, Marco-Maestud N, Masip E, Hervás-Marín D, Ramos D, Polo B, Ribes-Koninckx C. Efficacy Study of Anti-Endomysium Antibodies for Celiac Disease Diagnosis: A Retrospective Study in a Spanish Pediatric Population. *J Clin Med*. 2019
- [72] Agardh D, Carlsson A, Lynch K, Axelsson I, Lemmark A, Ivarsson SA. Using radioligand-binding assays to measure tissue transglutaminase autoantibodies in young children. *Acta Paediatr*. 2004
- [73] Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016
- [74] Kwok JS, Hui KH, Lee TL, Wong W, Lau YL, Wong RW, Kim DL, Jones BM. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand J Rheumatol*. 2005
- [75] Habib HM, Mosaad YM, Youssef HM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Invest*. 2008
- [76] Wang Y, Pei F, Wang X, Sun Z, Hu C, Dou H. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol Res*. 2015
- [77] Liu J, Nie N, Zhang R, Wang D, Lin Y, Chang H. Anti-synthetase syndrome with anti-PL-7 antibody positive in a child: a case report and literature review. *Front Immunol*. 2025
- [78] Lin J, Li Y, Fan Q, Sun L, Sun W, Zhao X, Zeng H. Anti-synthetase syndrome in a child with pneumomediastinum: a case report and literature review. *BMC Pulm Med*. 2024
- [79] Djohra Hadeif, Yamina Ouchen, Afaf Khedri, Rayene Saadi, Khadija Bezzou, E53 Anti-OJ synthetase syndrome: a pediatric case report, *Rheumatology*, Volume 62, 2023
- [80] Fukui S, Kobayashi K, Fujita Y, Fukui S, Iwamoto N, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M, Abe K, Kuwana M, Kawakami A, Eguchi S. Anti-EJ Antibody-positive Anti-synthetase Syndrome Associated with Retroperitoneal Sarcoma. *Intern Med*. 2020 Aug
- [81] Benck AR, Manadan A. EJ antibody antisynthetase syndrome. *BMJ Case Rep*. 2022
- [82] Chhor Louis, Tu Steven, Fogarty Paul, Fong, Christopher. Antisynthetase syndrome with rare EJ-1 antibodies with antiphospholipid syndrome. *Respirology Case Reports* 2022
- [83] Yin Liu, Xiaoqing Liu, Miaomiao Xie, Zhiyong Chen, Jian He, Zhengge Wang, Jinghong Dai, Hourong Cai, Clinical characteristics of patients with anti-EJ antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease and literature review, *Respiratory Medicine*, 2020
- [84] C. Johanet, E. Ballot, Anticorps anti-antigènes solubles du foie (anti-SLA) et hépatites auto-immunes, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 26, Issue 3, 2011
- [85] Ansgar W. Lohse, Christina Weiler-Normann, 41 - Autoimmune Hepatitis, Editor(s): Arun J. Sanyal, Thomas D. Boyer, Keith D. Lindor, Norah A. Terrault, Zakim and Boyer's Hepatology (Seventh Edition), Elsevier, 2018
- [86] Nastasio, S.; Mosca, A.; Alterio, T.; Sciveres, M.; Maggiore, G. Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics* 2023, 13, 2753.
- [87] Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*. 2002
- [88] Linzay CD, Sharma B, Pandit S. Autoimmune Hepatitis. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
- [89] Najafi M, Sadjadei N, Eftekhari K, Khodadad A, Motamed F, Fallahi GH, Farahmand F. Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J Pediatr*. 2014
- [90] Linnea Haggård, Ida Glimberg, Benjamin Lebwohl, Rajani Sharma, Elizabeth C. Verna, Peter H. R. Green, Jonas F. Ludvigsson. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis. 05 July 2021
- [91] 89. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, Diamanti A. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs*. 2012
- [92] Kadriye Nil Kaptan , Taner Özgür , Enes Turan , Tanju Özkan. Celiac Disease and Autoimmune Hepatitis Presenting with Fulminant Hepatic Failure: A Case Report. *J Clin Pract Res* 2021
- [93] Lapierre P, Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis: Genetic susceptibility. *Front Immunol*. 2022
- [94] Mack, Cara L.^{*1}; Adams, David²; Assis, David N.³; Kerkar, Nanda⁴; Manns, Michael P.⁵; Mayo, Marlyn J.⁶; Vierling, John M.⁷; Alsawas, Mouaz⁸; Murad, Mohammad H.⁹; Czaja, Albert J.¹⁰. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019

Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020

[95] Khan SA, Imran M, Ali Q, Malik MI. Celiac Disease With Autoimmune Hemolytic Anemia and Autoimmune Hepatitis in a Young Child: Case Report and Literature Review. *Clin Med Insights Pediatr*. 2022

[96] Zhang CX, Yin L, Mao YY, Zhou ZY, Zhou W. Microscopic polyangiitis in pediatric systemic lupus erythematosus: a unique presentation of pulmonary-renal syndrome and case report of an overlap syndrome. *CEN Case Rep*. 2024

[97] Liu Y, Yu S, Ma S, Yu J, Zuo D, Zhao W, Wang J, Wang J. Coincidence of Systemic Lupus Erythematosus and ANCA-Associated Vasculitis: A Case Report with Perforation of Nasal Septum and Palate. *J Inflamm Res*. 2023

[98] Hanane Benjelloun, Asmaa Rattal, Afaf Amir, Hanaa Harraz, Nahid Zaghba, Khadija Chaanoun and Najiba Yassine. Overlap Syndrome: Systemic Lupus Erythematosus and ANCA Vasculitis in a Case Report. 2024

[99] Calatroni, Marta¹; Consonni, Filippo²; Allinovi, Marco³; Bettiol, Alessandra⁴; Jawa, Natasha⁵; Fiasella, Susanna⁶; Curi, Dritan⁶; Abu Rumeileh, Sarah²; Tomei, Leonardo²; Fortunato, Laura⁶; Gelain, Elena⁶; Gianfreda, Davide⁷; Oliva, Elena⁸; Jeannin, Guido⁹; Salviani, Chiara⁹; Emmi, Giacomo⁴; Bodria, Monica¹⁰; Sinico, Renato A.¹⁰; Moroni, Gabriella¹¹; Ramirez, Giuseppe A.¹²; Bozzolo, Enrica¹²; Tombetti, Enrico¹²; Monti, Sara¹³; Bracaglia, Claudia¹⁴; Marucci, Giulia¹⁴; Pastore, Serena¹⁵; Esposito, Pasquale¹⁶; Catanoso, Maria G.¹⁷; Crapella, Barbara¹⁸; Montini, Giovanni¹⁸; Roperto, Rosa¹⁹; Materassi, Marco¹⁹; Rossi, Giovanni M.²⁰; Badalamenti, Salvatore¹; Yeung, Rae S.M.²¹; Romagnani, Paola^{6,20}; Ghiggeri, Gian M.¹⁰; Noone, Damien^{5,22}; Vaglio, Augusto^{6,23}. Prognostic Factors and Long-Term Outcome with ANCA-Associated Kidney Vasculitis in Childhood. *CJASN* 16(7):p 1043-1051, July 2021.

[100] Mahi, Sl., Bahram, S., Harambat, J. *et al*. Pediatric ANCA vasculitis: clinical presentation, treatment, and outcomes in a French retrospective study. *Pediatr Nephrol* 38, 2649–2658 (2023).

[101] Clément Triaille, Benjamin Terrier, Alice Hadchouel, Elie Haddad, Augusto Vaglio, Marie-Louise Frémond, The emerging concept of ANCA-associated vasculitis related to inborn errors of immunity, *Autoimmunity Reviews*, Volume 24, Issue 7, 2025,

ANNEXES

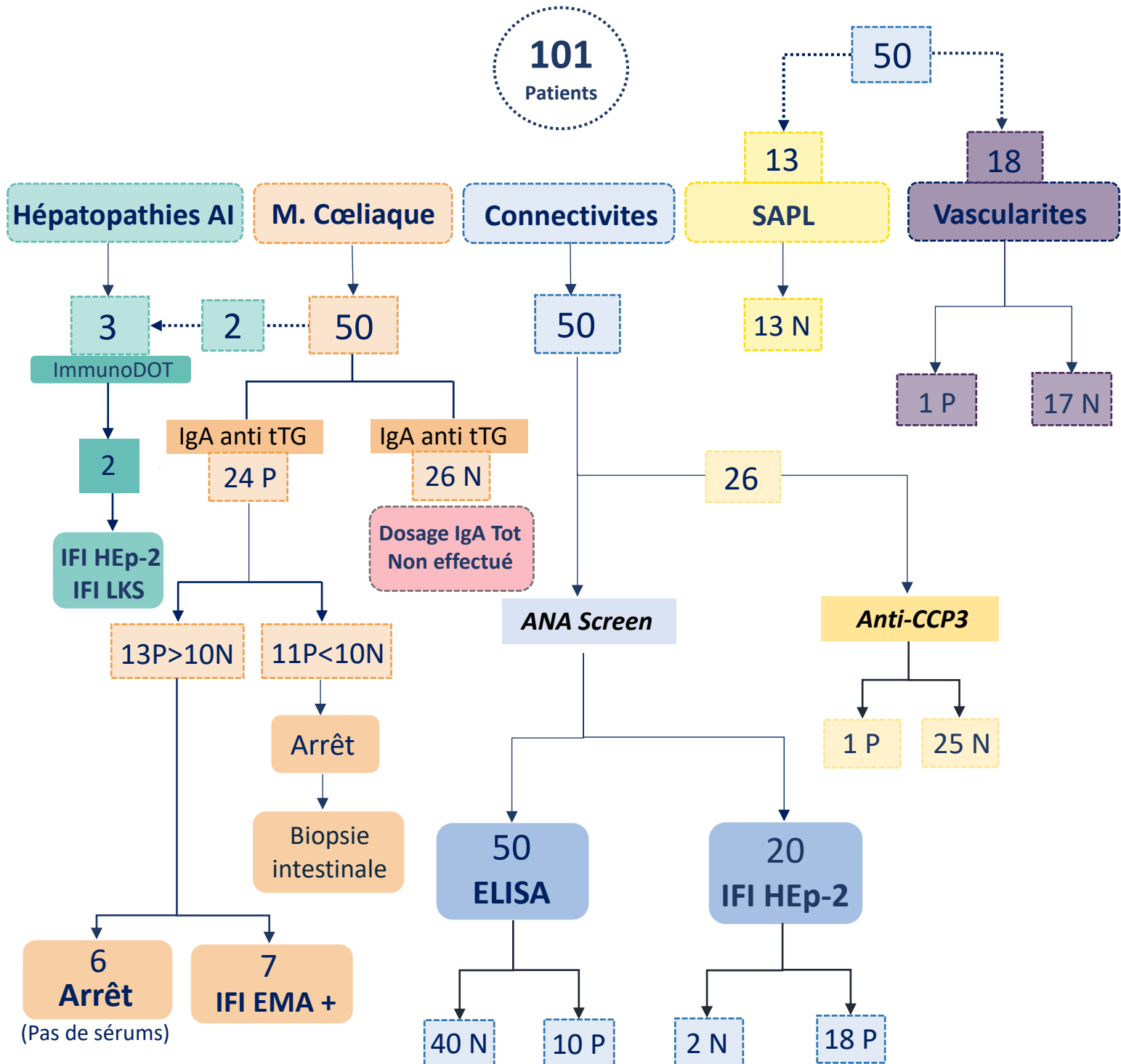


Figure 01 : Schéma récapitulatif de la cohorte d'étude

Fiche de renseignements pour l'exploration des maladies auto-immunes

N° : Fiche Navette :

Nom : Prénom : Age :

Service : Date de prélèvement :

Médecin traitant : TEL :

Date du début des troubles :

Signes cliniques :

.....

Diagnostic clinique suspecté :

Bilan biologique :

Diagnostic : Suspecté Etablie Préciser :

Bilan immunologique antérieur :

Paramètres demandés

1. Exploration des connectivites :

- Recherche des anticorps anti nucléaires : **si recherche positive :**
- Dosage de l'anticorps anti ds-DNA.
- Recherche d'anticorps anti antigènes nucléaires solubles SSA, SSB, Sm, U1RNP, Scl70, JO1.
- Recherche des anticorps anti CCP3 :

2. Exploration du syndrome des anti phospholipides :

- Anticorps anti β 2GP1 (IgG/IgM) : Anticorps anti Cardiolipines (IgG/IgM) :

3. Exploration des Vascularites à ANCA :

- Anticorps anti MPO : Anticorps anti PR3 :

4. Exploration des hépatopathies auto-immunes :

- Anticorps anti F-Actin, LKM1, LC1, Mitochondrie, gp210, Sp100 :

5. Exploration de la maladie cœliaque :

- Anticorps anti transglutaminase (IgA) : Anticorps anti gliadine :

6. Exploration des myopathies auto-immunes :

- Anticorps anti JO-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2, MDA-5, TIF1-gamma :

Prélèvement : 01 tube sec à jeun

Techniques utilisées dans l'étude

I. Dépistage des auto-anticorps par l'immunofluorescence indirecte (IFI) :

A- Principe :

L'Immunofluorescence indirecte ou IFI est une technique qui permet de détecter les autoanticorps dans le sérum, en utilisant comme Substrat un frottis de cellules ou une coupe d'organes exprimant les Ag ciblés par les autoAc, résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau : récapitulatif des substrats utilisés et des seuils de dilutions des sérums selon l'Antigène ciblé.

	HEp-2	EMA	LKS	ANCA
Kit	INOVA Lite® HEp-2 ANA IgG	GENERIC ASSAYS	AESKU	INOVA
Anticorps recherché	ANA	Anti-Endomysium	Les Auto anticorps Hépatiques	ANCA
Substrat	Frottis de cellules HEp-2	Coupe d'œsophage de singe	Coupe de trois tissus : Foie-rein-estomac de rat	Frottis de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol
Dilution	1/80ème	1/10ème	1/40ème	1/20ème

L'IFI s'effectue en deux étapes :

- 1- Incubation du substrat avec le sérum dilué du patient censé contenir les anticorps recherchés.
- 2- Une deuxième incubation est réalisée avec un antisérum spécifique des immunoglobulines humaines (anti-IgG) couplé à un fluorochrome (l'isothiocyanate de fluorescéine : FITC) qui se lie spécifiquement à l'anticorps primaire, ce qui permet la révélation de ces aAc.
- 3-La lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence.

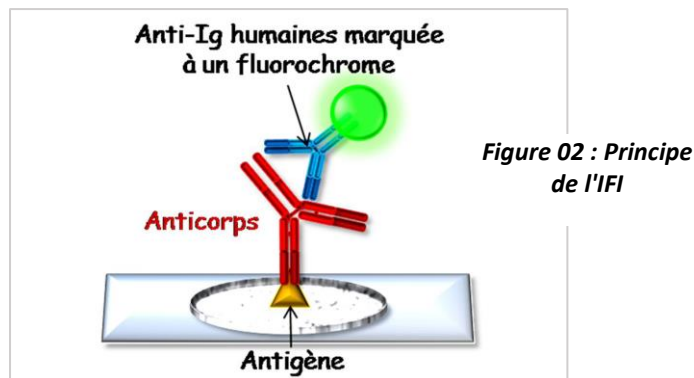
B- Mode opératoire :

- 1-Diluer les échantillons à tester selon la dilution appropriée mentionnée dans le tableau ci-dessus (ex : pour IFI sur HEp-2, les sérums sont dilués à 1/80 ; 10µl de sérum dans 790µl de diluant).
- 2-Déposer 40µl des contrôles positif et négatif dans les puits 1 et 2 de chaque lame.
- 3-Déposer ensuite 40µl des échantillons dilués dans les puits restants.
- 4-Incuber les lames à température ambiante, en chambre humide, pendant 30 minutes.
- 5-Procéder au premier lavage avec la solution de lavage.
- 6-Ajouter 40µl du conjugué dans chaque puit.
- 7-Incuber pendant 30 min à température ambiante en chambre humide et à l'abri de la lumière.
- 8-Procéder au second lavage.
- 9-Fixer les lamelles à l'aide de l'huile de montage (glycérol).
- 10-Lecture des lames par microscope à fluorescence dans une chambre noire.

C- Lecture et interprétation :

- Un échantillon est considéré comme négatif si une fluorescence spécifique est égale ou inférieure au témoin négatif.
- Un échantillon est considéré comme étant positif si une fluorescence spécifique est notée et est supérieure au contrôle négatif.

- Différents aspects selon le substrat utilisés peuvent apparaître.



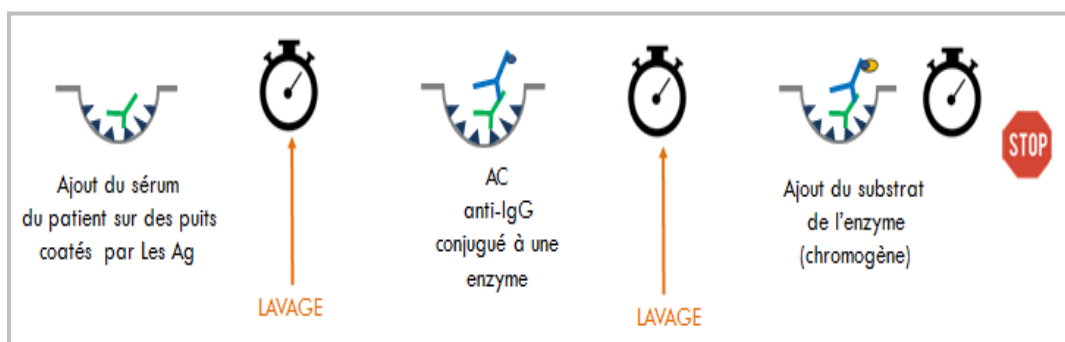
II. Recherche des Anti-Transglutaminase tissulaire type IgA par la technique ELISA :

A- Principe :

Il s'agit d'un test immuno-enzymatique sur phase solide (ELISA) utilisant de la tTG humaine recombinée pour la détection quantitative des anticorps de type IgA dirigés contre la transglutaminase tissulaire dans le sérum humain.

B- Mode opératoire :

- 1-Les sérums à tester sont dilués au 1/101ème dans un tampon de dilution (Sample buffer).
- 2-Transférer 100 µl de calibrateur dans le premier puits de la bandelette de microtitration, 100 µl de contrôle négatif (cut-off) dans le deuxième puits et 100 µl d'échantillon de patient dilué dans chacun des six puits restants de la bandelette puis incuber 30 min à température ambiante.
- 3-Lavage (3 fois) : en utilisant le tampon de lavage dilué (Wash buffer x10).
- 4-Déposer, dans chaque puits, 100 µl du conjugué enzymatique (anticorps anti-IgG humaine couplé à la peroxydase), puis incuber 30 min à température ambiante.
- 5-Lavage (3 fois).
- 6-Déposer, dans chaque puits, 100µl de la solution : substrat/chromogène et incuber 30 min à température ambiante.
- 7-Arrêt de la réaction : déposer 100µl de la solution d'arrêt (solution acide) dans chaque puits.
- 8-Lecture : la mesure photométrique de l'intensité à la coloration se fait à une longueur d'onde de 450 nm dans les 30 min qui suivent l'arrêt de la réaction.



C- Interprétation :

- L'interprétation des taux obtenus est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau : Interprétation des résultats des Anti-tTG recherchés par ELISA.

TAUX (Anti-tTG IgA)	<4UI	4-10 UI	>10 UI
Interprétation	Négatif	Douteux	Positif

III. Recherche des anticorps par la technique ImmunoDot :

A- Principe :

L'immunodot est une technique enzymatique qualitative ou semi-quantitative, dans laquelle les Ag solubles sont directement déposés sur des bandelettes de nitrocellulose. (Il n'y a pas de séparation préalable des protéines sur gel) utilisée pour la détection des Ac. Un résultat positif se présente sous forme d'un spot coloré dont l'intensité est proportionnelle à l'activité de l'anticorps dans l'échantillon.

B- Mode opératoire :

1-placer les bandelettes dans les puits, et rajouter 2ml de solution de lavage dans chaque puit de façon qu'elles soient entièrement recouvertes par le liquide.

2- Incuber les bandelettes pendant 10 min sous agitation.

3- Aspirer la solution par une micropipette, puis éliminer le liquide restant par un papier absorbant.

4- Ajouter 1,5ml du diluant dans chaque puit (il faut s'assurer que les bandelettes sont entièrement couvertes par le liquide).

5- Ajouter 10µl de sérum (non dilué) dans chaque puit, puis incuber les bandelettes pendant 30min sous agitation.

6- Aspirer la solution des puits et laver 3 fois avec 1,5ml de la solution de lavage sous agitation ; ensuite éliminer le reste du liquide avec du papier absorbant.

7-Ajouter 1,5ml du Conjugué dans chaque puits, puis incuber pendant 30min.

8-Lavage (refaire l'étape 6).

9- Ajouter 1,5ml du Substrat dans chaque puit, puis incuber pendant 10-12min sous agitation.

10- Lavage (refaire l'étape 6).

11- Récupérer les bandelettes des puits et les sécher par un papier absorbant pendant 30min.

12- Coller les bandelettes sur un fond et évaluer.

C- Interprétation :

L'évaluation qualitative se fait par la comparaison entre l'intensité du signal de l'antigène spécifique de sérum du patient avec le contrôle négatif sur la bandelette et ainsi :

- Un échantillon est considéré positif : si la coloration de Dot de l'antigène est plus intense que celle de contrôle négatif sur la bandelette.
- Et négatif : si la coloration de Dot de l'antigène est moins ou de même intensité que celle de contrôle négatif sur la bandelette.

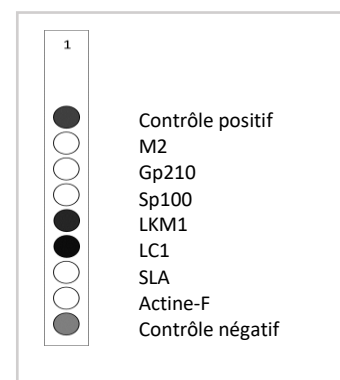


Figure 04 : Exemple d'un Hépat-DOT

Tableau récapitulatif des auto anticorps explorés par les différentes techniques d'identification

Techniques	Types	Auto anticorps (anti)
ELISA	ANA Screen	dsDNA, SSA, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1, M2, CENP, histone, PCNA, ribosome P ; IgG
	Autres	<ul style="list-style-type: none"> - ANA ID : dsDNA, Kit ENA6 (SSA, SSB, Sm, U1RNP, Scl70, Jo-1) ; IgG - AJI : CCP3, IgG - VAA : MPO et PR3 ; IgG - SAPL : cardiolipines et β2GP1 ; IgG - MC : tTg ; IgA
Immuno-Dot	Myosistis-Dot	Jo-1, PL7, PL12, EJ, SRP, Mi2, MDA5, Tif1 γ , HMGCR, Ro52kD, SAE1/SAE2, NXP2 ; IgG
	Hépat-Dot	M2, gp210, sp100, LKM1, LC1, SLA, F-Actin ; IgG
Immuno-Blot	ANA-Blot	Jo-1, PL7, PL12, OJ, EJ, KS, YARS, ZoA, ZoB, HMGCR, SAE-1, SAE-2, SRP54, Mi-2, Tif1 γ , MDA5, NXP2, PMScl100, PMScl75, M2, DFS70, Scl70, CENP A, CENP B, POLR3A, NOR90, Th/To, PDGFR- β , Fibrillarine, Ro52, Ro60, La, PCNA, ribosome P0, SmB, SmD, Nucleolin, Nucleosome, Histone, RNP A, RNP 68, RNP C, Ku, dsDNA.