

1

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
PROFIL EN AUTO ANTICORPS
DANS L'HEPATITE
AUTO IMMUNE TYPE I :
FREQUENCE ET INTERET
DIAGNOSTIQUE
Session : Juin 2015

*Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie*

Réalisé par :

ZEBARI KARIM

BOUMAHRAZ MOHAMED

SAADI ABDENNOUR

Encadrés par :

Dr : BENROKIA.K

Jury :

Président de jury : Dr. BOUCHEDOUB.Y

Premier examinateur : Dr. BOUDJELLA. M.L

Deuxième examinateur : Dr. RENDJA. O

Remerciements

Tout d'abord au Professeur MEGHLAOUI.A de nous avoir accueilli dans son laboratoire d'immunologie au CHU de BLIDA durant cette année, et pour nous avoir procuré un espace de travail confortable qui a facilité l'achèvement de cette thèse.

Nous remercions *Dr. BOUCHEDOUB.Y* d'avoir accepté de présider ce jury d'examen et de donner son avis spécialisé sur ce travail.

A Dr.BOUDJELLA et Dr.RENJA pour avoir partagé leurs connaissances avec nous.

A Dr.ZALOUK spécialiste en gastro-entérologie au sein CHU du BLIDA de nous avoir aidé dans la récolte des échantillons et autorisé à assister aux consultations, et pour avoir mis à notre disposition tout renseignement requis pour l'avancement de notre travail pendant la durée de recrutement des patients.

A Dr.BELKBIR spécialiste en pédiatrie à unité hassiba ben bouali CHU de BLIDA de nous avoir facilité le recrutement des patients et la récolte des échantillons.

Nos plus grands remerciements vont à notre promotrice Dr.BENROKIA.K sans laquelle ce travail n'aurait pas vu le jour, pour sa disponibilité et l'intérêt qu'elle nous a porté, le savoir qu'elle nous a inculqué et surtout pour nous avoir supporté tout le long du trajet qui a mener à la finalisation de ce travail, et rien que pour cela elle a notre sincère reconnaissance.

Nous remercions aussi toute personne ayant contribué de près ou de loin dans le but de finalisé ce travail.

Finalement, nous voudrions grandement remercier nos parents qui ont toujours été présents pour nous ainsi que pour leur encouragement et leur appui.

Table des Matières

o Introduction :	1
I. Définition :	2
1. Historique :	2
2. histologie et immunologie du foie :	2
3. Le foie : organe de tolérance	5
II. Physiopathologie :	5
1. Terrain génétique :	5
2. Facteurs environnementaux :	6
3. Système antigène-anticorps :	7
4. Rôle des lymphocytes T :	8
a. Cellules effectrices :	8
b. Cellules régulatrices :	9
III. Diagnostic :	9
1. Signes cliniques :	9
2. Caractéristiques biologiques :	11
3. Caractéristiques histologiques :	12
4. Diagnostic des hépatites auto-immunes :	13
a. Critères diagnostiques négatifs :	13
b. Critères diagnostiques positifs :	14
c. Score diagnostique de l'hépatite auto-immune :	14
IV. Classification :	16
1. Hépatite auto-immune de type 1 :	16
2. Hépatite auto-immune de type 2 :	17
3. Autres formes d'hépatite auto-immune :	18
V. Traitement :	19
VI. Les auto-anticorps :	20
1. Auto-anticorps anti-muscle lisse :	21
2. Auto-anticorps anti LC1 :	23
3. Auto-anticorps anti-LKM-1 :	25
4. Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :	27
5. Anticorps anti-nucléaires :	27
VII. Objectifs :	29

VIII. Patients et méthodes :	29
1. Patients :.....	29
2. Méthodes :.....	31
a. Néphélométrie :.....	31
b. Immunofluorescence indirecte (IFI) :.....	33
c. IMMUNOBLOT :.....	37
d. ELISA.....	43
3. Analyse statistique :.....	44
IX. Résultat :	44
1. Examens biochimiques :.....	44
2. Examens immunologiques :.....	46
a. Dosage pondéral des immunoglobulines :.....	46
b. Anticorps antinucléaires :.....	46
c. Les anticorps anti tissus non spécifique d'organe :.....	48
d. Corrélation entre l'AML et le taux d'IgG :.....	50
X. Discussion	52
1. Caractéristiques épidémiologiques :.....	52
2. Caractéristiques biochimiques :.....	52
3. Caractéristiques immunologiques :.....	53
XI. Points forts de l'étude	56
XII. Conclusion :	56

Figure 1 : le parenchyme hépatique et approvisionnement en sang	3
Figure 2 : Composition cellulaire du foie à l'état physiologique.....	4
Figure 3 : ictère	10
Figure 4 : Ascite.....	10
Figure 5 : Hépatomégalie.....	10
Figure 6 : Hépatite d'interface lymphoplasmocytaire. Examen en microscopie optique (grossissement×200, coloration HES) d'une biopsie hépatique provenant d'un	12
Figure 7 : schéma représentatif des syndromes de chevauchement HAI-CBP-CSP	19
Figure 8 : Anticorps anti F-actine sur des cellules Hep-2 traitées par la colchicine	23
Figure 9 : Immunofluorescence indirecte aspect homogène «cellules Hep-2»	28
Figure 10 : Répartition des patients HAI selon les tranches d'âge	31
Figure 11 : Principe de la néphélobimétrie laser.....	32
Figure 12 : Automate BN ProSpec de Siemens ®.....	32
Figure 13 : Principe de l'IFI sur cellule Hep-2 ou coupe d'organe	33
Figure 14 : Lames mosaïque de BIOCHIPs (HEp-20-10).....	37
Figure 15 : Lames mosaïque de BIOCHIPs.....	37
Figure 16 : Test AESKUBLOT Liver Pro	39
Figure 17 : Test AESKUBLOT ANA-12 Pro.....	40
Figure 18 : Caractéristiques biochimiques des groupes HAI et témoins	45
Figure 19 : Répartition des anticorps anti antigènes nucléaires solubles dans les deux groupes	48
Figure 20 : répartition des anticorps anti tissu non spécifique d'organe dans le groupe des HAI.....	49
Figure 21 : Taux en IgG des patients ayant un AML positif.	50

Tableau 1 : Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes.....	13
Tableau 2 : Score International d'HAI (1999)	15
Tableau 3 : Score International d'HAI (2008)	15
Tableau 4 : auto-anticorps détectés dans HAI.....	16
Tableau 5 : Modalités d'instauration du traitement de référence chez l'adulte (adapté des recommandations de l'AASLD)	20
Tableau 6 : Répartition des groupes« patients et témoins »	30
Tableau 7 : caractéristiques générales de la population cas-témoins	30
Tableau 8 : Caractéristiques biochimiques (ASAT et ALAT) des patients HAI et témoins..	44
Tableau 9 : Caractéristiques biochimiques (PAL et γGT) des patients HAI et témoins	45
Tableau 10 : Résultats des dosages des Ig (GAM) dans les deux groupes.....	46
Tableau 11 : Fréquences des AAN et des différents aspects de fluorescence chez les patients	47
Tableau 12 : Répartition des anticorps anti tissus non spécifiques d'organe dans les deux groupes.....	48
Tableau 13 : Association AML/AAN dans le groupe HAI	49
Tableau 14 : Sensibilité, spécificité et odds ratio de l'association AML/AAN.....	50
Tableau 15 : Fréquence des anticorps AML dans l'HAI, CBP, CBP/HAI dans différentes études	55

Annexe 1: Technique TITERPLANE	65
Annexe 2: les étapes de la méthode ELISA indirect	66
Annexe 3 : Marqueurs sérologiques pronostiques dans l'hépatite auto immune	67
Annexe 4 : fiche de renseignement hépatopathies chroniques	68

AAc: Auto anticorps

AAN: anticorps anti nucléaires

AASLD: american Association for the Study of Liver Diseases

ALAT: alanine -aminotransférase

ASAT: aspartate-aminotransférase

AMA 2: anticorps anti mitochondrie type 2

AML: anticorps anti muscle lisse

ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Anti LC-1: anticorps anti liver cytosol type 1

Anti LKM1: anticorps anti microsomes du foie et du rein

Anti SLA: anticorps anti antigène soluble du foie

CBP: cirrhose biliaire primitive.

Cellules NK: cellules tueuses naturelles

Cellules Th: Cellules T auxiliaires

CD: cluster of differentiation

CSP: Cholangite sclérosante primitive

CONJ: Conjugué.

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

GGT: gammaglutamyl transférase

DNA : acide désoxyribonucléique

HAI: hépatite auto immune

HCV: Virus de l'hépatite C

HLA : antigène humain leucocytaire

AIGH: le groupe international de l'hépatite auto immune

IFI: immunofluorescence indirecte

IL: interleukin

kDa: kilodalton

LB: lymphocyte B

LT: lymphocyte T

LKS: liver kidney stomach

MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

PAL: phosphatase alcaline

SUB : Substrat.

SWB : Tampon de Lavage/Échantillons.

TCR: T cell receptor

○ **Introduction :**

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps, son poids moyen varie de 1400 à 1800 gr. Il est considéré comme un des centres métaboliques de l'organisme le plus important, car impliqué dans les processus de synthèse, de détoxification, et de stockage des nutriments et vitamines, de ce fait, il est la cible de plusieurs agressions d'origine exogène ou endogène, qui aboutirait dans certaines situations à l'installation d'une insuffisance hépato-cellulaire.

On s'intéressera dans cet exposé à l'étude des marqueurs immunologiques dans un modèle d'hépatite chronique de nature auto-immune, il s'agit de l'hépatite auto-immune.

I. Définition :

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps sériques, une hypergammaglobulinémie polyclonale, et une infiltration périportale lymphoplasmocytaire constituée principalement de cellules mononuclées, et qui n'est pas due à une autre cause (virale, médicamenteuse, toxique ou métabolique).

La progression se fait spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique chez la plupart des patients en absence de traitement.

1. Historique :

Décrite par Waldenström et Kunkel dans les années 50, cette entité a initialement hérité d'une nomenclature variée, dont l'hépatite chronique active, la cirrhose des jeunes femmes et l'hépatite à plasmocytes [1].

En 1959, Mc Kay utilisa encore le terme d'hépatite lupoïde pour caractériser cette maladie qui partage des similarités cliniques et biologiques avec le lupus érythémateux systémique, mais avec une atteinte hépatique initiale et prédominante [2].

2. histologie et immunologie du foie :

L'observation microscopique du foie permet la reconnaissance de son architecture histologique constituée par des lobules ; des veines intra-lobulaires situées dans la zone centrale de ces lobules, et des espaces portes qui se trouvent au niveau périphérique. Chacun de ces espaces contient une veinule, une artériole, un canal biliaire et des vaisseaux lymphatiques [3] [4].

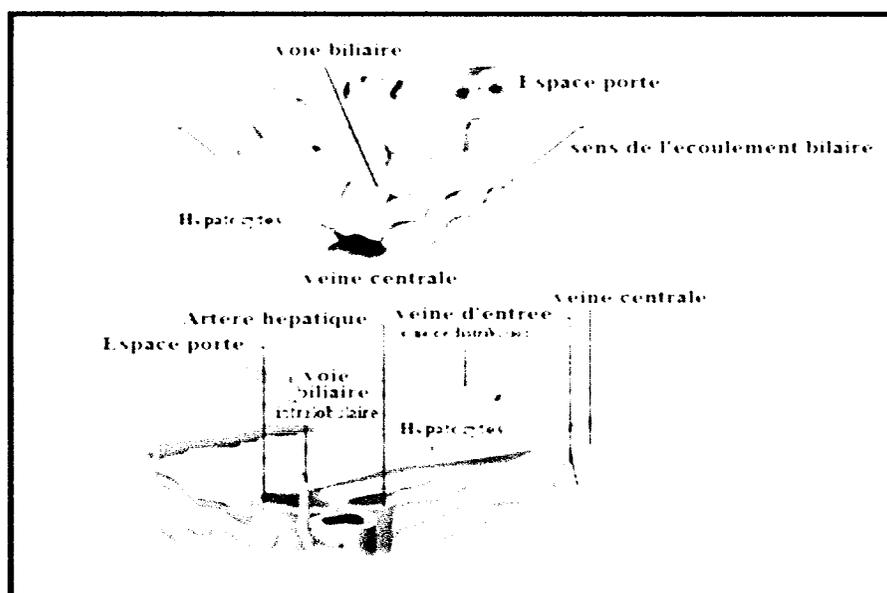


Figure 1 : le parenchyme hépatique et approvisionnement en sang

Dans chaque lobule hépatique, il existe des cellules parenchymateuses représentées par les hépatocytes (60% à 80%) et des cellules non parenchymateuses essentiellement représentées par les cellules de l'immunité innée comme les cellules de Kupffer et NK, et acquise « populations lymphocytaires ». (Figure 3).

Cette population lymphocytaire est éparpillée partout dans le parenchyme ainsi que dans les voies portes, on en dénombre environ 10^{10} lymphocytes, qui incluent les lymphocytes T conventionnels et non conventionnels. LT conventionnels regroupent les CD4+ et CD8+, avec prédominance des Lym T CD8+. Les LT non conventionnels comptent une variante de types de cellules qui sont classés en 2 catégories majeurs : ceux qui ont le marqueur NK et sont appelé les NKT, et les Lymphocytes T à TCR $\gamma\delta$.

La population des NKT affiche un répertoire de récepteur : le Va24 et V β 11 qui reconnaît les antigènes associés à la molécule CD1d. Ils existent les NKT classiques et non classiques, qui sont plus abondantes dans le foie que dans les

autres organes et peuvent constituer jusqu'à 30% de la population lymphocytaire intrahépatique.

Les cellules T non conventionnelles qui n'expriment pas les marqueurs des cellules NK, incluent le groupe majeur des cellules T à TCR $\gamma\delta$ (aussi appelé $\gamma\delta$ T). Ce groupe représente entre 15% à 25% des cellules T intra hépatique. Ils possèdent un TCR oligoclonal ou invariable qui ne reconnaît qu'un nombre limité d'antigènes comme les protéines du stress et les antigènes non protéiques.

Le foie contient aussi des cellules présentatrices d'antigènes et les cellules appartenant au système réticulo-endothélial comme les cellules de Kupffer. Ces cellules semblent primordiales pour la maintenance de la tolérance immunitaire en conditions non inflammatoires.

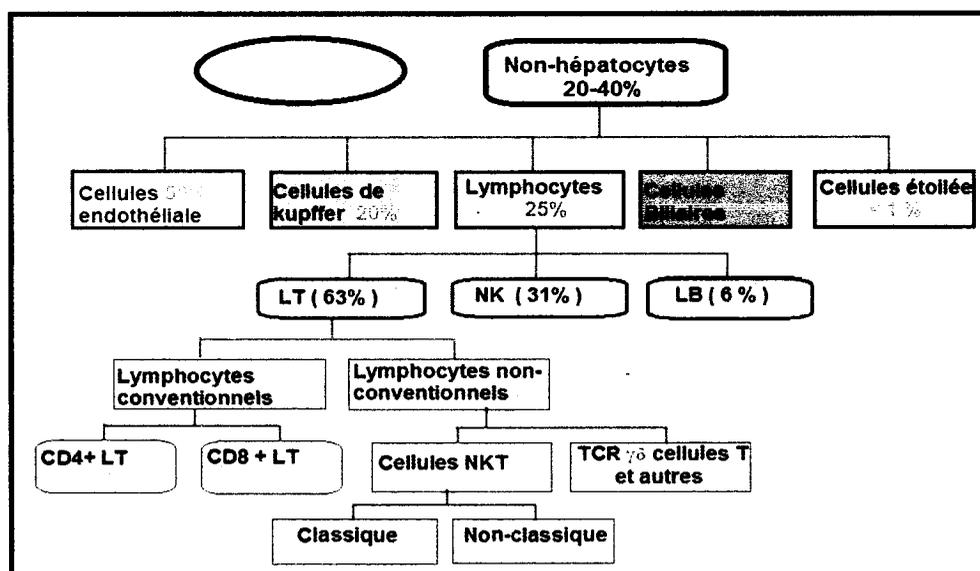


Figure 2 : Composition cellulaire du foie à l'état physiologique [94]

3. Le foie : organe de tolérance

Le foie est un organe qui présente un statut immunologique particulier, dans lequel un équilibre délicat entre immunité et tolérance prévaut. Le foie est en permanence exposé à des endotoxines et des produits de dégradation microbienne en provenance des intestins, via le sang portal. Ces processus peuvent conduire à une inflammation persistante, à des pathologies auto-immunes, et au cancer. Il serait donc possible qu'il puisse induire une tolérance grâce aux cellules résidentes ; cellules de Kupffer et les cellules étoilées qui produisent de façon continue de l'IL10 ainsi que du TGF β , deux cytokines de type Th2. En effet, les patients transplantés du foie peuvent, plus que d'autres, développer une tolérance opérationnelle, qui se définit par un maintien de la fonction du greffon en absence de réponse immune délétère après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

En résumé, il est possible d'affirmer que le foie est un organe très particulier où une tolérance relativement constante doit être maintenue.

II. Physiopathologie :

Comme de nombreuses maladies auto-immunes, l'hépatite auto-immune est multifactorielle, impliquant différents facteurs génétiques, environnementaux et infectieux.

1. Terrain génétique :

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité humain jouent un rôle central dans le développement des hépatites auto-immunes. En effet, la recherche des gènes de susceptibilité dans différentes populations caucasiennes

a montré une forte association des haplotypes HLA A1 B8 DR3 ou DR4 avec la maladie [5-6].

Concernant les gènes codant pour les protéines antigéniques, il a été démontré, au sujet du gène de CYP2D6, auto-antigène des anticorps anti-LKM-1, qu'il n'existait pas de différence entre les polymorphismes des fragments de restriction de la population malade et ceux de témoins normaux [7]. Si des modifications importantes dans la structure du gène peuvent être exclues, la présence de mutations ponctuelles au niveau de régions critiques du gène ne peut être éliminée.

Comme dans le cas d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète et le lupus, il n'est pas exclu que d'autres gènes soient impliqués dans la physiopathologie de l'hépatite auto-immune.

2. Facteurs environnementaux :

Plusieurs médicaments peuvent être responsables d'une hépatite par le déclenchement, dans certains cas, d'une réaction immune, dans ces situations, il n'est pas habituel de trouver des auto-anticorps dans les sérums de ces malades [8]. Les virus peuvent être responsables d'une réaction auto-immune par plusieurs mécanismes :

- Modification et/ou libération de protéines intracellulaires.
- Effets sur les cellules T suppresses.
- Activation polyclonale des cellules B.

- Libération de cytokines.
- Génération d'anticorps anti-idiotypiques ou formation de complexes immuns [8].

3. Système antigène-anticorps :

La caractérisation exacte des différentes cibles antigéniques a donc été une étape importante dans la compréhension de la maladie. Toutefois, il n'existe actuellement aucun argument qui plaide en faveur d'un rôle pathogénique propre des auto-anticorps, en particulier toute pathologie liée à un dépôt de complexe immun semble exclue.

De nombreux antigènes tels que les filaments fins d'actine, la protéine CYP2D6, le récepteur de l'asialoglycoprotéine et les membres de la famille de la glutathion S-transférase reconnus par les différents auto-anticorps sont actuellement identifiés. Toutefois, leur manque de spécificité d'organe et leur localisation préférentielle au niveau intracellulaire (excepté pour le récepteur de l'asialoglycoprotéine) ne permettent pas de conférer un rôle pathogénique propre aux auto-anticorps dont ils sont la cible.

La caractérisation de sites antigéniques linéaires (ou séquentiels) de la protéine CYP2D6, cible des anticorps anti-LKM1, a été effectuée [9-10] : la séquence 254-271 est le site antigénique principalement reconnu par les anticorps anti-LKM1, le tripeptide TWD (tyrosine, tryptophane, asparagine), en position 261-263, étant essentiel à la réaction antigène-anticorps. Le site antigénique linéaire, ou épitope continu, présente des homologues de séquences avec celles d'agents infectieux tels *Salmonella typhimurium*, HTLV1 et 2, HSV1 et 2 et le virus C [9, 11]. Ces résultats suggèrent l'implication encore hypothétique de phénomènes de mimétisme moléculaire entre l'auto-antigène et des protéines

d'agents infectieux dans la pathogénie des hépatites auto-immunes de type 2. Il faut souligner que d'autres sites antigéniques linéaires, tels que les séquences 321-351, 373-389 et 410-429, ont été identifiés. La démonstration faite que la protéine est reconnue dans sa forme d'origine [12] et qu'il existe plusieurs épitopes linéaires conduit à penser que la réponse humorale marquée par la production d'anticorps anti-LKM1 est une réponse immune oligoclonale ou polyclonale maintenue par l'auto-antigène au cours du temps.

4. Rôle des lymphocytes T :

a. Cellules effectrices :

L'analyse de l'infiltration lymphocytaire hépatique montre une prédominance de lymphocytes T $CD3^+/CD4^+$ au sein de l'infiltrat inflammatoire [13]. Des clones T $CD4^+/CD8$ spécifiques du récepteur de l'asialoglycoprotéine obtenus à partir de biopsies hépatiques sont capables d'induire une prolifération B et une réponse anticorps [14]. Les résultats qui indiquent, dans les hépatites auto-immunes de type 2, que les lymphocytes T sont capables, comme les anticorps anti-LKM1, de reconnaître certains épitopes linéaires (séquence d'acides aminés 262-285) sont des arguments très importants quant au rôle de cet auto-antigène dans l'activation lymphocytaire T [15].

Une rupture de l'équilibre TH1/TH2 pourrait participer au développement des phénomènes d'auto-immunité : dans les hépatites auto-immunes de type 2, le profil de sécrétion de cytokines de type TH1 [16]. des lymphocytes T intra-hépatiques est un argument supplémentaire en faveur du rôle de l'immunité à médiation cellulaire.

b. Cellules régulatrices :

L'activation du système effecteur est sous le contrôle de cellules T régulatrices. Le rôle des cellules T régulatrices dans le déclenchement de nombreuses maladies auto-immunes est établi chez la souris par le modèle de thymectomie néonatale [17] qui prévient la migration de cellules régulatrices CD4⁺ du thymus vers la périphérie. L'induction d'une hépatite auto-immune dans ce modèle rend compte de l'importance de ce type de sous-population lymphocytaire.

Malgré la caractérisation des différents auto-antigènes, de nombreux progrès restent à réaliser dans la compréhension de la pathogénie des hépatites auto-immunes. Définir le rôle exact des auto-anticorps et les mécanismes qui conduisent à l'activation de l'immunité cellulaire et humorale reste essentiel. Ces avancées sont indispensables à l'obtention de thérapeutiques mieux ciblées.

III. Diagnostic :

Les HAI sont observées chez les enfants et les adultes des deux sexes et affectent toutes les races. Il existe cependant une nette prédominance du sexe féminin et des sujets jeunes. Toutefois, il faut savoir également évoquer le diagnostic chez les patients de plus de 65 ans [19].

1. Signes cliniques :

Dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par une fatigue et plus rarement par un ictère ou découverte fortuitement lors de la réalisation d'un bilan immunologique.

**Figure 3 : ictère****Figure 4 : Ascite****Figure 5 : Hépatomégalie**

Sinon, la révélation peut être plus tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique (érythrose palmaire, angiome stellaire, dermite ocre) ou d'une hypertension portale (splénomégalie, circulation veineuse collatérale superficielle abdominale). La mise en évidence peut s'effectuer encore à un stade plus tardif de l'évolution avec les complications de l'hypertension portale, notamment une ascite, une rupture des varices œsophagiennes ou d'insuffisance hépatocellulaire avec ictère et encéphalopathie hépatique. Dans 50 % des cas, ils s'y associent des manifestations extra-hépatiques. Celles-ci sont de nature auto-immune et incluent une atteinte thyroïdienne avec autoanticorps, une polyarthrite rhumatoïde ou autre rhumatisme inflammatoire, un diabète, un syndrome sec.

2. Caractéristiques biologiques :

Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation de l'activité des transaminases (d'intensité très variable) et parfois de la bilirubinémie. Un élément plus précis d'orientation est l'augmentation (très fréquente mais non constante) de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG. Le signe biologique essentiel est toutefois la présence d'autoanticorps [20]. Ceux-ci sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte. Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux, anti-muscles lisses et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol (anti-LC). Les deux premiers anticorps sont souvent associés.

Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est important de noter que l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. Chez l'adulte, le seuil de positivité est de 1/80 pour les AAN et AML et de 1/40 pour les anti-mitochondries, les anti-LKM1 et les anti-LC1.

En seconde intention, des techniques complémentaires (Western blot, Dot blot, Elisa) peuvent être utilisées pour mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres autoanticorps, anti SLA (Soluble Liver Antigen) en particulier.

Les autoanticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA) sont recherchés par IFI sur polynucléaire (seuil de positivité au 1/20). Enfin, il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401) mais qui ne sont pas demandés en première intention.

3. Caractéristiques histologiques :

Malgré l'absence de signes histologiques spécifiques, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée [18]. Les HAI sont caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale « piecemeal necrosis » d'intensité souvent marquée (Fig. 6). Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire.

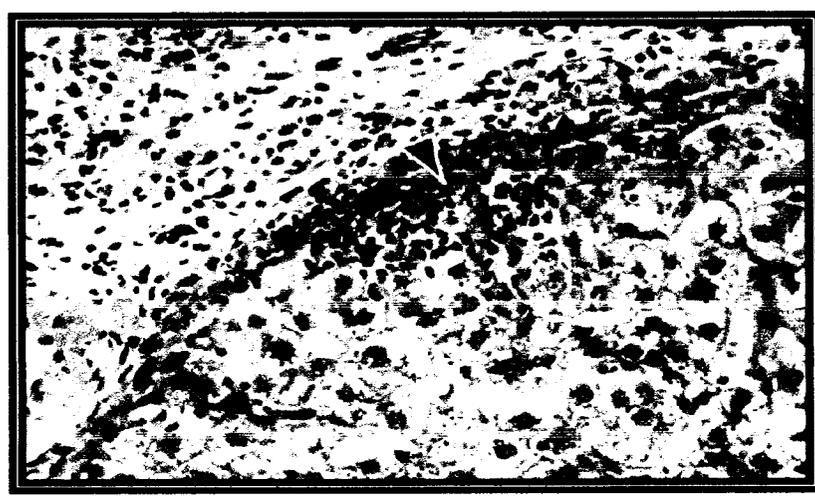


Figure 6 : Hépatite d'interface lymphoplasmocytaire. Examen en microscopie optique (grossissement×200, coloration HES)

L'existence de formes à nette prédominance centrolobulaire doit être connue [21]. L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Dans un tableau d'hépatite d'intensité moyenne à sévère, la présence de plasmocytes au sein de l'infiltrat est très évocatrice d'HAI. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes », peuvent être présents [22]. En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose est présente dès la première biopsie dans environ 25 % des cas) et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie (éventuellement associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement).

4. Diagnostic des hépatites auto-immunes :

La démarche diagnostique ne se résume pas à la recherche d'auto-anticorps. L'absence de critères totalement spécifiques rend nécessaire l'utilisation de critères diagnostiques négatifs. Le diagnostic d'HAI est donc en grande partie un diagnostic d'exclusion [18,23].

a. Critères diagnostiques négatifs :

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. Elle est fonction de la présentation, aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique, et il convient d'éliminer les diagnostics indiqués dans le (Tableau 1). Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM (en l'absence d'anticorps anti-mitochondries).

Revue des causes d'insuffisance hépatique chronique	Revue des causes d'insuffisance chronique biliaire
Hépatite B	Hépatite A
Hépatite E	Hépatite B
Hépatite C	Hépatite D
Stéato-hépatite NASH	Hépatite E
Hépatite alcoolique chronique	Hépatite F
Maladie de Wilson	Autres hépatites B
Hémochromatose	Autres hépatites D
Défaut de α_1 -antitrypsine	Cystose biliaire
Acidose uréémique	Hépatite cholestatique
Autres hépatites primaires	Maladie de Wilson
Cholestase cholestatique	

Tableau 1 : Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes [92-93]

b. Critères diagnostiques positifs :

Comme indiqué précédemment, devant une hépatite, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques, immunologiques ou histologiques en faveur d'une HAI. Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, considérés collectivement, ils ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic. Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant, une élévation des IgG dépassant deux fois la limite supérieure de la normale, la présence d'auto-anticorps et l'existence d'une hépatite histologique d'intensité marquée avec un infiltrat lymphoplasmocytaire.

Un haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, l'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique.

c. Score diagnostique de l'hépatite auto-immune :

Le groupe de travail AIGH a établi en 1999 le score diagnostique de l'HAI basé à la fois sur les critères diagnostiques d'élimination et les critères positifs. Le score total donne une évaluation sur la probabilité du diagnostic d'hépatite auto-immune. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement.

•Sexe	Masculin	0	•Auto-Ac (AAN, AML, ANKI)	≥1/80	+3
	Féminin	-2		1/80	-2
•M. auto-immune associée		-2		1/40	+1
•Prise de médicament	Non	-4	•Ac anti-mitochondries	≥1/40	+0
	Oui	-1			
•Alcool	>30 g/j	-2	•Histologie	Nécrose focale	+3
	<25 g/j	-2		Infil. Lympho-plasmo	+1
•Marqueurs viraux	Négatif	+3		Rosettes	+1
•IgG	Positif	+3	Aucun de ces signes	-3	
	>20 g/l	+3	Aucun signe biliaires	-3	
	15-20 g/l	-2	Autres signes	-3	
•ALAT ou ASAT	10-15 g/l	-1	•Autres marqueurs	Autres auto-anticorps	+2
	<10 g/l	0		HLA-DR3 ou DR4	+1
	>1.1 N	-2	•Traitement	Reponse complete	+3
	1-3 N	0		Rechute à l'arrêt	-1
	>3 N	-2			

Tableau 2 : Score International d'HAI (1999)

Ce score diagnostique a été revu et simplifié par le même groupe « AIGH » en 2008.

Variable	Seuil	Points
AA' ou AML	≥1/40	1
AA' ou AML Ou anti-LKM Ou anti-SLA	≥1/80 ≥1/40 Positif	2
IgG	>N	1
	>1.1N	2
Histologie hépatique (nécessite de la présence d'une hépatite)	Compatible avec une HAI	1
	Typique d'HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		≥6 : AIH probable ≥7 : AIH certaine

Tableau 3 : Score International d'HAI (2008)

IV. Classification :

Celle-ci repose, de façon pratique mais un peu artificielle, sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Les caractéristiques des principaux auto-anticorps sont présentées dans le Tableau 4 [26,27, 24]. Il faut noter que l'élaboration de recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparaît nécessaire [25].

Caractéristiques	HAI de type 1	HAI de type 2
Auto-anticorps	AAN AML (anti-actine) Anti-SLA P-ANCA (atypique)	Anti-LKM1 Anti-LC1
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75–80%)	Féminin (95%)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement marquée
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marquée

Tableau 4 : auto-anticorps détectés dans HAI

1. Hépatite auto-immune de type 1 :

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (50–70 %) et surtout d'AML (> 80 %) (Tableau 4). Cependant, les AAN sont les anticorps les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique. . . Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées.

La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [28] (IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine) qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le type

antivimentine est en revanche peu spécifique (hépatites virales, maladies de système. . .). En association avec ces anticorps, des anticorps de type p-ANCA atypiques sont décrits dans un tiers des cas et des anti-SLA dans 10–15 %. Il avait été proposé d'identifier une HAI dite de type 3, caractérisée par la présence d'anti-SLA, encore appelés anti-SLA/LP [29].

En effet, l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car apparaît peu différente de l'HAI-1 et seuls deux types d'HAI sont désormais individualisés. Le principal intérêt de la recherche des anti-SLA est d'aider au diagnostic des patients séronégatifs pour les autres auto-anticorps puisqu'ils sont retrouvés dans 15–20 % des hépatites « cryptogénétiques » qu'ils permettent de reclasser en HAI [30].

2. Hépatite auto-immune de type 2 :

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-LKM1 et les anti-LC1 (Tableau 4). Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques virales C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI-2 et des hépatites C sont différentes.

Les auto-anticorps dirigés contre les protéines microsomales forment un groupe hétérogène. Ainsi, il a été décrit des auto-anticorps dirigés contre les cytochromes CYP1A2 et CYP2A6 au cours du rare syndrome auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermaldystrophy (APECED) [31]. La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente.

Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM1 (30 %), soit isolés (10 % des HAI-2) [32]. Leur cible est la formiminotransférasecyclodésaminase. Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

3. Autres formes d'hépatite auto-immune :

a- HAI Séronégatives :

Dans un pourcentage de cas variable selon les séries mais habituellement d'environ 10 %, des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI mais sans auto-anticorps identifiés [18,23]. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

b- syndrome de chevauchement :

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile.

L'utilisation du score de l'AIGH est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic des syndromes de chevauchement car il ne permet de diagnostiquer que les formes caricaturales [33]. En pratique, en cas de maladie cholestatique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont :

- Une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5N.
- Une élévation des IgG supérieure à 2N ou la présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine.

- Des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées.

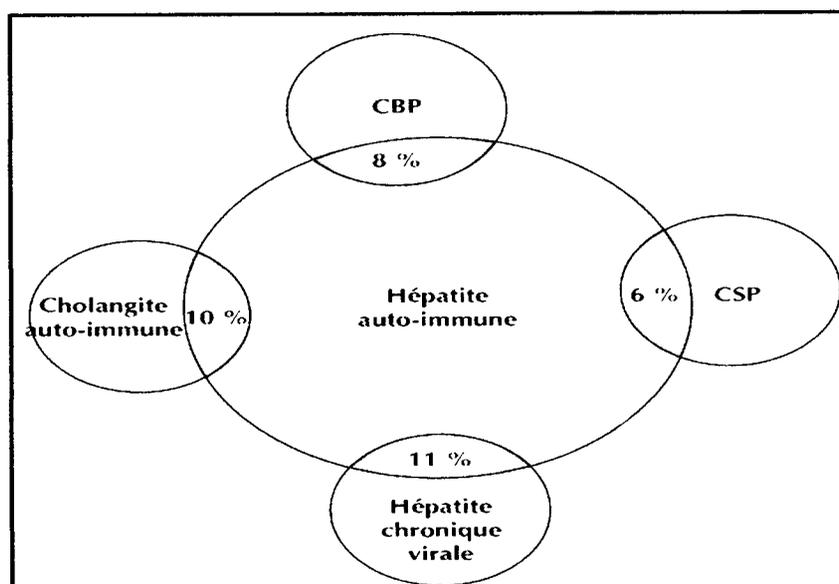


Figure 7 : schéma représentative de syndrome de chevauchement HAI-CBP-CSP

Le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsqu'au moins deux des critères de CBP ou CSP et deux des critères de HAI sont présents [34].

V. Traitement :

Comme pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, le traitement de l'HAI doit comporter dans un premier temps un traitement d'attaque, dont le but est de mettre la maladie en rémission clinique et biochimique le plus rapidement possible, et dans un deuxième temps un traitement d'entretien, qui a pour objectif de prévenir les poussées ultérieures tout en limitant le risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes.

Les recommandations thérapeutiques de l'AASLD figurent dans le **Tableau 5**. Le traitement de référence au début doit obligatoirement comporter un corticoïde de première génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à

l'azathioprine. Les modalités de prescription sont très largement inspirées du protocole de la Mayo Clinic [36].

Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique sévère. L'adjonction d'azathioprine (50 mg/j) permet de débiter les corticoïdes à une posologie plus faible tout en conservant une efficacité identique à celle la monothérapie pleine dose et en réduisant ses effets secondaires de 40 à 10 % [36].

	Prednisone seule (mg)		Traitement combiné	
	mg	jours	Prednisone (mg)	Azathioprine (mg)
Semaine 1	60	1	50	50
Semaine 2	40	1	40	50
Semaine 3	30	1	25	50
Semaine 4	20	1	15	50
Semaine 5	10	1	10	50
Entretien	5-20		0-10	50-100

Tableau 5 : Modalités d'instauration du traitement de référence chez l'adulte (adapté des recommandations de l'AASLD)

VI. Les auto-anticorps :

La découverte des premiers auto-anticorps date de 1904, mais c'est à partir de 1957 avec l'utilisation de la technique d'immunofluorescence que leur recherche s'est développée [37]. L'immunofluorescence indirecte (IFI) a d'abord été appliquée à la détection des anticorps anti-nucléaires, puis à celle de nombreux auto-anticorps. A l'heure actuelle, on en dénombre plus de deux centaines.

La recherche d'auto-anticorps (aAc) sériques spécifiques est une étape essentielle au diagnostic des maladies auto-immunes du foie, en particulier dans l'hépatite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive. Cependant, leur présence ne signifie pas nécessairement l'existence d'une hépatopathie auto-immune, ils

peuvent également s'observer dans des pathologies hépatiques non auto-immunes comme les hépatites médicamenteuses, les hépatites virales ou lors d'un rejet d'allogreffe hépatique [38]. L'hépatite virale C, qui s'accompagne fréquemment de désordres immunitaires non spécifiques et parfois de phénomènes d'auto-immunité, représente maintenant du fait de sa fréquence, la première étiologie à l'origine d'aAc en pathologie hépatique.

1. Auto-anticorps anti-muscle lisse :

Les anticorps anti-muscle lisse ont été décrits en 1965 par Johnson dans les sérums de patients atteints d'hépatite chronique active ou hépatite lupoïde, en utilisant l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des coupes d'estomac de rat [49].

L'aspect de fluorescence polygonal du foie a ensuite été décrit par Farrow en 1971 [50]. En 1973 Gabbiani identifiait l'antigène cible comme étant l'actine [51].

En 1987, le terme d'hépatite lupoïde (consécutif à la présence d'anticorps anti-nucléaires) a été remplacé par celui d'hépatite auto-immune de type 1 [52].

Types:

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

- les anti-muscles lisses de type actine-F (F pour « filamenteuse ») sont relativement spécifiques de l'HAI de type I (60 %). Dans ce cas, les anti-muscles lisses sont présents à des titres élevés ($>1/80$), en association à une hypergammaglobulinémie et des anticorps antinucléaires (la classique hépatite lupoïde, décrite chez la femme jeune).

- les anti-actine-F sont associés à une autre hépatopathie dans 17 % des cas : syndrome de chevauchement ou formes mixtes HAI/CBP, hépatites virales ou médicamenteuses (statines, fénofibrate, méthylidopa), cirrhoses alcooliques.
- dans 23 % des cas, ils sont associés à une maladie non hépatique : connectivite, anémie de Biermer, thyroïdite. L'anti-muscle lisse non F-actine sont non spécifiques d'HAI. Ils peuvent être rencontrés dans des cancers, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique, ainsi que chez le sujet sain, à des titres plus faibles.[38][39]

Détection :

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

Les auto-anticorps recherchés sont des IgG. Le titre significatif est supérieur ou égal à 160. Le typage anti-actine-F est alors indispensable, il peut se faire par IFI sur cellules HEP2 traitées à la colchicine : en testant le sérum au 1/20, les AML anti-actine-F apparaissent sous la forme de longs câbles droits d'actine, traversant l'ensemble de la cellule. Le typage peut aussi être réalisé par immunodot utilisant de l'actine-F purifiée polymérisée in vitro. [38][39]



Figure 8 : Anticorps anti F-actine sur des cellules Hep-2 traitées par la colchicine [62].

2. Auto-anticorps anti LC1 :

L'Immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie/rein/estomac de rat reste la technique de première intention pour la détection des AAc anti-LC1.

Elle a pour avantage de permettre la détection simultanée de l'ensemble des autres marqueurs des HAI.

Les anticorps anti-LC1 (liver cytosol) sont avec les anticorps anti-LKM1, les marqueurs de l'hépatite auto-immune de type 2 (HAI 2).

Ils sont présents dans 30% des HAI 2 en association avec des anti-LKM1, dans 10% des HAI 2 de façon isolée, et dans 0,5 % des hépatites C.

Les anticorps peuvent être négatifs en phase aigüe ; dans ce cas, un nouveau dosage 2 mois plus tard est recommandé. Ils sont habituellement très élevés lors de la phase cirrhotique. Sous traitement efficace, ils sont négatifs en 1 à 3 ans, toute persistance faisant craindre une rechute. [40]

La fréquence des AAc anti-LC1 dans l'HAI-2 varie de 30 à 50 % [55, 56-58], lorsque l'antigène utilisé est un extrait de cytosol hépatique, et peut aller jusqu'à 70 % lorsqu'on utilise la protéine recombinante [61]. Bien que principalement associé aux AAc anti-LKM1, 10 % des HAI-2 présentent un AAc anti-LC1 isolé [41].

Il n'existe pas de différences clinico-biologiques significatives entre les HAI avec anti-LKM1 et les HAI avec anti-LC1 à l'exception des maladies auto-immunes associées qui semblent moins fréquentes dans le groupe avec anti-LC1 isolé [42].

L'anti-LC1 s'est révélé ne pas être parfaitement spécifique de l'HAI-2 puisqu'il a été retrouvé dans d'autres affections auto-immunes du foie, en cas d'hépatite virale C (HVC) ou de porphyrie cutanée tardive [43, 45, 44]. Mais ceux-ci restent moins fréquemment associés à l'HVC que les anti-LKM1.

L'intérêt pronostic de ces AAc est certain, en effet leur titre varie selon le stade de la maladie et le traitement utilisé [40].

Détection :

Technique de détection : immunofluorescence sur triple substrat (rein /foie/estomac de rat) :

Rein : négatif

Foie : fluorescence homogène des hépatocytes, épargnant les hépatocytes jouxtant les veines Centro-lobulaires.

Estomac : négatif

Les Ac anti-LC1 peuvent passer inaperçus en IFI si les anti-LKM1 sont présents à titre élevé.

Technique d'identification :

Immunodiffusion double: la présence d'un arc de précipitation est recherchée, avec un extrait contenant du cytosol ; cet arc devra être coalescent avec un sérum positif connu.

Immunoblot: technique de confirmation utilisant comme antigène la formimino transférase cyclo désaminase. Les tests disponibles permettent de typer également d'autres anticorps mis en cause dans les pathologies auto-immunes du foie (M2, LKM1, SLA...). [46]

3. Auto-anticorps anti-LKM-1 :

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

- les anti-LKM1 sont retrouvés dans 70 % des HAI type II, dans 3 à 5 % des hépatites virales C (à des titres plus faibles), dans l'hépatite à l'halotane et dans les réactions du greffon contre l'hôte (GVH).
- les LKM2 étaient associés aux hépatites induites par l'acide tiénilique (aujourd'hui retiré). [53,54]

Auto-antigènes

L'antigène LKM1 est localisé dans la fraction de microsome du foie et du rein. La cible antigénique principale est le cytochrome CYP2D6 de 50 kDa. Ils définissent les HAI de type II mais sont également rencontrés au cours des hépatites virales C. Dans ce cas, ils reconnaissent des épitopes de la molécule CYP2D6 différents de ceux de l'HAI de type II. Ces positivités croisées entre les anticorps anti-VHC en ELISA et les anti- LKM1 seraient dues à un mimétisme moléculaire entre le CYP2D6 et le VHC.

Auto-anticorps

Des polypeptides de 62 à 66 kDa, identifiés par immunotransfert, peuvent être la cible d'anti-LKM1, en association avec l'anti-50 kDa ou isolément. D'autres cibles de 58, 40 et 35 kDa sont aussi décrites. [53,54]

Détection

Les anti-LKM1 sont recherchés en routine sur triple substrat (foie-rein-estomac) de rat en IFI.

Sur le foie, les anti-LKM1 se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique intense dite « laquée » des hépatocytes (avec limite très nette des noyaux) et une fluorescence des tubules proximaux P3>P2>P1. Les tubules distaux et l'estomac sont négatifs. Les anti-LKM1 peuvent être caractérisés par immunodiffusion double, immunotransfert, immunodot ou ELISA. Les techniques utilisant le CYP2D6 recombinant sont plus sensibles qu'avec un peptide synthétique.

Au cours des HAI de type 2, les anti-LKM peuvent être associés à des anticorps anti-cytosol (LC1) qui peuvent modifier l'aspect en immunofluorescence sur le foie. [53,54]

4. Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont dirigés contre des constituants des neutrophiles et des monocytes parfois, essentiellement la protéinase 3 « PR3 » et la myéloperoxydase « MPO ». Ils peuvent être détectés par IFI en utilisant des neutrophiles humains comme substrat révélateur. Il existe trois types d'ANCA : C-ANCA réactivité contre la protéinase 3; P-ANCA habituellement associé à des anticorps anti-myéloperoxydase, et P-ANCA atypique sur des cellules fixés au formaldéhyde. D'un point de vue clinique, les ANCA sont importants pour le diagnostic de certaines vascularites systémiques, en particulier c-ANCA qui caractérise la granulomatose de Wegener, les P-ANCA dans la polyangéite microscopique, et les P-ANCA atypiques dans la cholangite sclérosante primitive. Ces derniers sont rencontrés chez 30% des HAI type 1, et 5% des PBC, mais aussi dans les MICI

Terjung et al ont montré que la majorité des p-ANCA atypiques réagissent contre un complexe protéique du pôle nucléaire de 50 KDA, laissant suggérer une nouvelle nomenclature pour cet anticorps : anticorps antinucléaire des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

5. Anticorps anti-nucléaires :

Les ANA représentent la marque sérologique non seulement pour le diagnostic mais aussi pour le classement des HAI en type 1 et 2, aussi sont souvent détectés à des titres élevés dans 70-80% des cas [56].

AAN est très évocateurs de l'HAI type 1 ; Ces anticorps ANA ne ciblent pas seulement une seule protéine, mais ciblent un ensemble de structures présentes dans le noyau comprenant les centromères, les ADN doubles brins, les histones, et la chromatine [58].

Les Patients atteints d'HAI, à une réactivité homogène anti-chromatine est la réponse la plus souvent observée par immunofluorescence chez ces patients [57,58].

Détection :

La fluorescence détectée se localise sur le noyau ou dans le cytoplasme et peut prendre différents aspects : homogène, moucheté, péri-nucléaire et nucléolaire, centromère



Figure 9 : Immunofluorescence indirecte aspect homogène «cellules Hep-2» [63].

La présence d'anticorps antinucléaires est associée à de nombreuses pathologies : maladies auto-immunes, infections virales, néoplasies, intoxications, maladies inflammatoires

Leur prévalence est de 15% au sein de la population générale.

Partie pratique

VII. Objectifs :

Il s'agit d'une étude cas-témoins ayant pour :

- Objectif principal : la détermination de la fréquence des auto-anticorps non spécifiques d'organes « anti-nucléaires et anti-tissus » dans l'hépatite auto-immune type 1.
- Objectif secondaire : l'évaluation de l'apport des marqueurs immunologiques dans le diagnostic de l'hépatite auto-immune type 1.

VIII. Patients et méthodes :

1. Patients :

L'étude a été menée en collaboration avec les services de chirurgie générale du CHU de BLIDA unité de frantz fanon, et de pédiatrie de l'unité hassiba benbouali. Le recrutement des patients s'est fait sur une période de 6 mois.

Les données cliniques, histologiques et radiologiques ont été recueillies sur des fiches de renseignements préétablis.

Notre étude a porté sur 50 cas, à savoir :

- 20 patients atteints d'HAIttype-1.
- 30 témoins répartis en : 12 cas d'hépatite chronique C, 10 cas de cirrhose biliaire primitive, 4 cirrhoses d'origine non étiquetée et 4 sujets sains.

	HAI type-1	CBP	Cirrhose d'origine non étiquetée	HCV	Sujets sains
Effectif	20	10	4	12	4

Tableau 6 : Répartition des groupes « patients et témoins »

Les critères d'inclusions :

- **Pour le groupe HAI:** Patients ayant une hépatite auto-immune probable ou certaine selon le Score diagnostique simplifié par l'IAIHG en 2008 (**Tableau 3**).
- **Les témoins :**

-Patients ayant une cirrhose biliaire primitive confirmée *selon les recommandations 2009 de l'American Association for the Study of LiverDiseases (AASLD)*.

- Patients ayant une hépatite chronique C non traité, et n'ayant aucune maladie auto-immune non spécifique d'organe.

Le sex ratio (H/F) dans le groupe des HAI est de 1/4, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 31.35ans (**Tableau 7**)

	HAI (n=20)	Témoins (n=30)
Sexe Ratio (H/F)	1/4	11/19
Age (moyenne ± DS)	31,35 ± 18,5	46,3 ± 18,7

Tableau 7 : caractéristiques générales de la population cas-témoins

On note aussi la présence de deux pics de survenue de la maladie, le premier entre 10 et 19 ans, et le second entre 40-49 ans (**Figure 10**)

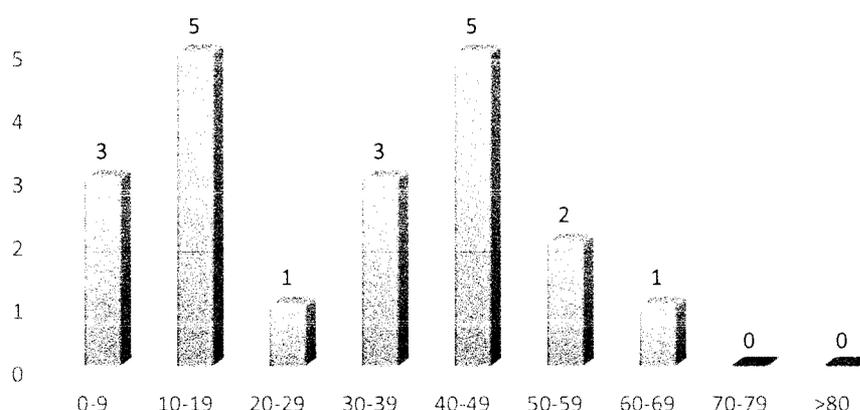


Figure 10 : Répartition des patients HAI selon les tranches d'âge

2. Méthodes :

L'ensemble des patients ont bénéficié d'un dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA, IgM et de la recherche des auto-anticorps non spécifiques d'organe « anti-nucléaires, et anti tissus ». Pour cela, nous avons procédé à des tests de dépistage par technique d'immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire, et coupes d'organe, ainsi qu'aux techniques immunoenzymatiques « ELISA », et « Immunoblot » pour l'identification des cibles. Aussi le dosage des GAM a été effectué par technique de néphélobimétrie-laser.

a. **Néphélobimétrie** :

La néphélobimétrie laser mesure l'intensité du faisceau diffusé par des complexes immuns formés en milieu liquide, dans une direction différente de celle du faisceau incident et selon un angle ouvert ou fermé. L'intensité

des rayons dispersés est proportionnelle à la quantité de complexes immuns formés (*Figure 11*).

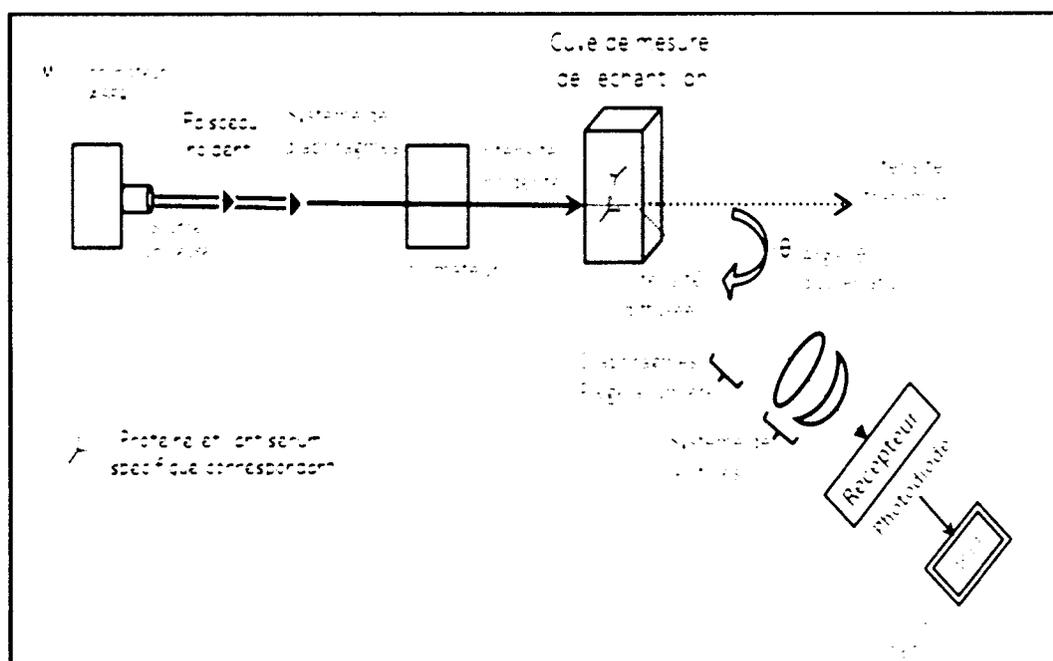


Figure 11 : Principe de la néphélogéométrie laser

Le dosage pondéral des immunoglobulines GAM a été réalisé par **Néphélogéométrie laser sur automate BN ProSpec de Siemens®** (*Figure 12*). L'interprétation des résultats a été faite en fonction de l'âge des patients.

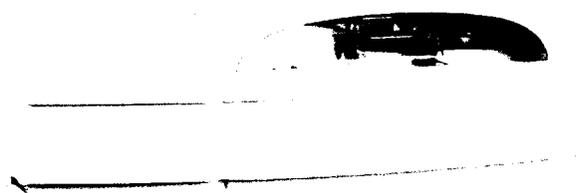


Figure 12 : Automate BN ProSpec de Siemens ®

b. Immunofluorescence indirecte (IFI) :

L'IFI (**Figure 13**) utilise les propriétés de la réaction antigène/anticorps. Un anticorps possède la propriété unique, par son paratope ou site anticorps, de se combiner spécifiquement à l'épitope ou déterminant antigénique d'un antigène, que celui-ci soit exogène ou endogène (autoantigène dans ce cas). Elle consiste en deux étapes d'incubation séparées par des étapes de lavage.

Lors de la première incubation, le sérum du patient, source potentielle des autoanticorps, est mis au contact d'un substrat (tissus ou cellules déposées dans les puits d'une lame de microscope). Après lavage, une deuxième incubation est réalisée avec un antisérum spécifique des immunoglobulines humaines marqué par un fluorochrome.

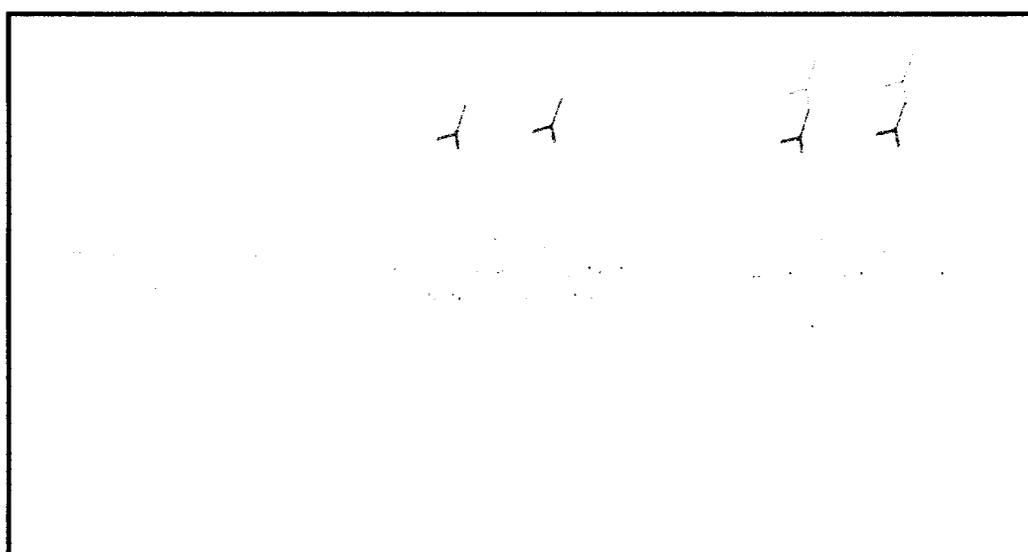


Figure 13 : Principe de l'IFI sur cellule Hep-2 ou coupe d'organe

Trois notions sont importantes à envisager dans l'interprétation des résultats : l'aspect de la fluorescence, le seuil de positivité des résultats, et le titre en anticorps.

Réalisation du test :

La **technique TITERPLANE** (voir ANNEXE 1) a été développée par EUROIMMUN pour standardiser les analyses immunologiques. Les échantillons ou les anticorps marqués sont d'abord déposés dans les puits de réaction du support de réactifs. Les lames à BIOCHIPS, sont ensuite placées dans leur position correspondante sur le support de réactifs (avec l'ergot de repérage), afin de mettre en contact les BIOCHIPS de la lame et les puits contenant les échantillons. Ainsi, au moment de l'incubation, toutes les réactions individuelles commencent en même temps. Comme les fluides sont confinés dans un espace clos, l'utilisation d'une « chambre humide » conventionnelle n'est pas nécessaire. Il est possible d'incuber n'importe quel nombre d'échantillons les uns à côté des autres et simultanément sous les mêmes conditions.

Les étapes du test :

(1) Préparation :

Préparation des réactifs, des échantillons de sérums et de plasma.

(2) Pipetage :

Déposer **un volume défini** d'échantillon dilué dans chaque puits de réaction de Titerplane en évitant les bulles d'air. Transférer tous les échantillons à tester, avant de commencer l'incubation (jusqu'à 200 dépôts). Utiliser le Titerplane avec son support en polystyrène.

(3) Incubation :

Commencer les réactions en mettant chaque lame à BIOCHIPS dans la position correspondante sur le Titerplane (avec l'ergot de repérage). Vérifier que chaque échantillon est bien en contact avec son BIOCHIP, qu'il ne

déborde pas et qu'il ne vienne pas en contact avec un autre échantillon .incuber **30 min.** à température ambiante (+18°C à +25°C).

(4) Lavage :

Rincer les lames à BIOCHIPS avec un flux de tampon PBS-Tween (utiliser un bêcher) et les immerger immédiatement dans un bac de lavage contenant du tampon PBS-Tween pendant au moins **5 min.** Si possible agiter sur un agitateur rotatif. Laver au maximum 16 lames par cuvette, ensuite remplacer le tampon PBS-Tween avec du tampon neuf.

(5) Pipetage :

Sur un Tirerplane propre, **déposer un volume défini d'anti-globuline humain marquée à la fluorescéine** dans chaque puits de réaction. Faire tous les dépôts avant de continuer l'incubation. Utiliser une pipette à répétition. Le sérum anti-humain marqué doit être mélangé avant son utilisation. Pour gagner du temps. Le conjugué peut être pipeté sur d'autres supports de réaction pendant l'incubation avec l'échantillon dilué.

(6) Incubation :

Sortir une lame à BIOCHIP du bac, et dans les 5 secondes, essuyer le dos et le côté bas de la lame, avec une serviette en papier. Placer la lame à BIOCHIPS immédiatement dans sa position sur le Tirerplane (avec l'ergot de repérage). Ne jamais sécher les zones entre les puits de réaction. Vérifier que les BIOCHIPS sont bien en contact avec les solutions. Procéder de la même façon pour les autres lames. A partir de ce stade : protéger les lames de la lumière directe du soleil. Incuber **30 min.** à température ambiante (+18 à +25°C).

(7) Lavage :

Remplir le bac de lavage avec du tampon PBS-Tween neuf. Rincer les lames à BIOCHIPS avec un flux de tampon PBS-Tween (utiliser un bécher) et les immerger dans un bac de lavage contenant du tampon PBS-Tween pendant au moins **5 min.** si possible agiter sur un Agitateur rotatif. 10 gouttes de bleu Evans pour 150 ml de tampon phosphate peuvent être ajoutées pour la contre coloration. Laver au maximum 16 lames par cuvette, ensuite remplacer le tampon PBS-Tween avec du tampon neuf.

(8) Inclusion :

Placer le milieu d'inclusion sur une lamelle couvre-objet en verre - verser **max. 20 µl par puits de réaction.** Utiliser le support d'inclusion en polystyrène. Sortir une lame à BIOCHIPS du tampon PBS-Tween et essuyer avec une serviette en papier le dos, les 4 bords de lame, ainsi que toute la surface autour (sauf entre les puits). Placer, face vers le bas, la lame avec les BIOCHIPS jusqu'à ce qu'elle soit en contact avec la lamelle couvre-objet préalablement préparée. Vérifier immédiatement que la lamelle couvre-objet est bien positionnée. Corriger la position si nécessaire.

(9) Lecture :

Interpréter la fluorescence au microscope à fluorescence.

a) Pour la recherche des anticorps anti noyaux :

Cette recherche a été réalisé chez tous les patients, elle s'est faite par technique d'immunofluorescence indirecte sur frottis de cellule Hep-20-10 «**EUROPLUSANAMosaique**» **noyau cellulaire (ANA) IgG** » (Figure 14). Le seuil de positivité a été fixé au-delà de 1/80^{ème}.

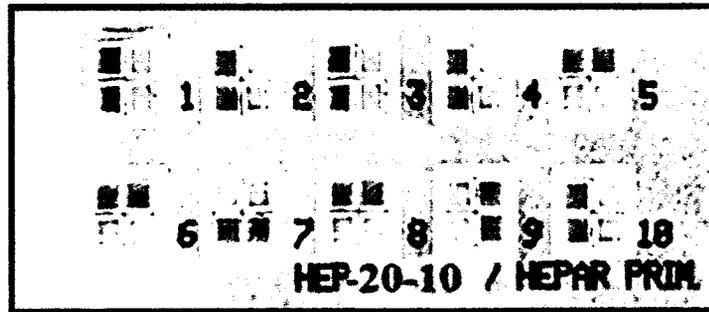


Figure 14 : Lames mosaïque de BIOCHIPs (HEP-20-10)

b) Pour la recherche d'anticorps anti tissus non spécifiques d'organe :

Cette recherche a concerné tous les patients, La recherche de l'anticorps anti-muscle lisse, anti LKM de type 1, anti mitochondrie de type 2, et enfin l'anti LC-1, a été faite sur triples substrats "Mosaïque basique Profile 2" IgG (Figure 15). Le seuil de positivité a été fixé au-delà de $1/40^{\text{ème}}$.

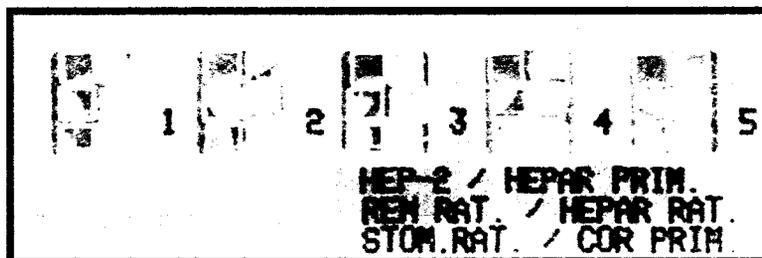


Figure 15 : Lames mosaïque de BIOCHIPs LKS

c. IMMUNOBLOT :

Principe du test :

L'IMMUNOBLOT est une techniques immunoenzymatiques ou des antigènes sont déposés en ligne sur bandelette de membrane de nitrocellulose. Les bandelettes de membrane sur lesquelles sont déposées les antigènes spécifiques sont incubés dans les boîtes d'incubation avec des échantillons de sérum/plasma dilués à 1:101. S'ils sont présents, les

anticorps spécifique du sérum/plasma du patient se lient alors à l'antigène situé sur la membrane. Les composants non liés du sérum/plasma sont retirés en les lavant au cours des étapes de lavages suivantes. Les anticorps dirigés contre l'immunoglobuline humaine, marqués au peroxyde du raifort (conjugué), sont ensuite ajoutés. Pendant une période d'incubation, ils se lient au complexe antigène-anticorps précédemment formé, l'immunoglobuline non liée est retirée au cours des étapes de lavage suivantes. La mise en évidence des anticorps liés s'effectue à l'aide d'une réaction enzymatique colorée au cours de laquelle le substrat incolore est convertit en précipité (bleu). La réaction est stoppée au moyen de l'eau distillée.

a) Pour la recherche des anticorps anti tissus non spécifiques d'organe :

Le test **AESKUBLOT Liver Pro (Figure16)** est une méthode immunoenzymatique sur membrane pour la mise en évidence qualitative d'anticorps d'isotype IgG anti-AMA M2, Anti-Sp100, anti-LKM1, anti-gp210, anti-LC1 et anti-SLA dans le sérum ou le plasma humain. Les antigènes sont déposés sur les membranes de nitrocellulose à des endroits définis de manière à former des lignes.

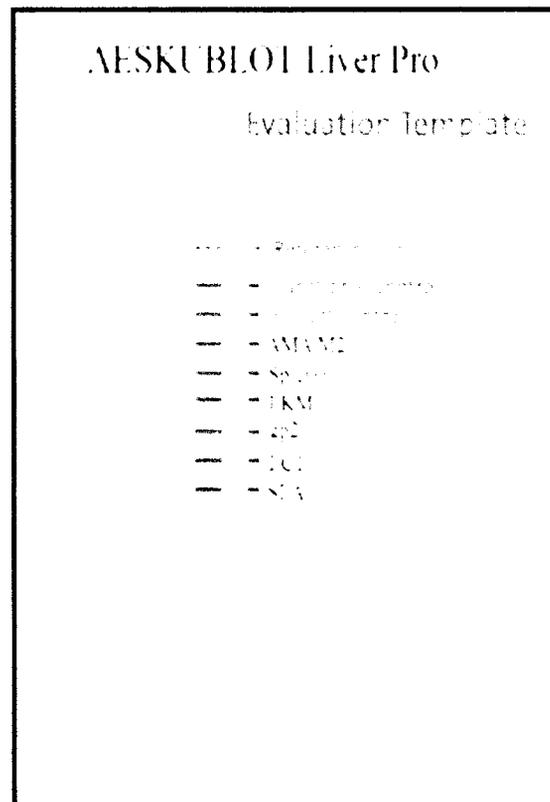


Figure 16 : Test AESKUBLOT Liver Pro

b) Pour l'identification des cibles des anticorps anti nucléaires :

Le test **AESKUBLOT ANA-12 Pro** est une méthode immunoenzymatique sur membrane pour la mise en évidence qualitative d'anticorps d'une sous-classe d'IgG anti-nucléosomes, anti-ADNdb, anti-histone, anti-SmD1, anti-snRNP U1, anti-SSA/Ro60kD, anti-SSA/Ro52kD, anti-SSB/La, anti-Scl-70, anti-CENP-B, anti-Jo-1 et anti-protéine ribosomale (Rib-P0) dans le sérum ou le plasma humain. Les antigènes sont déposés sur les membranes de nitrocellulose à des endroits définis de manière à former des lignes. **(Figure 17)**

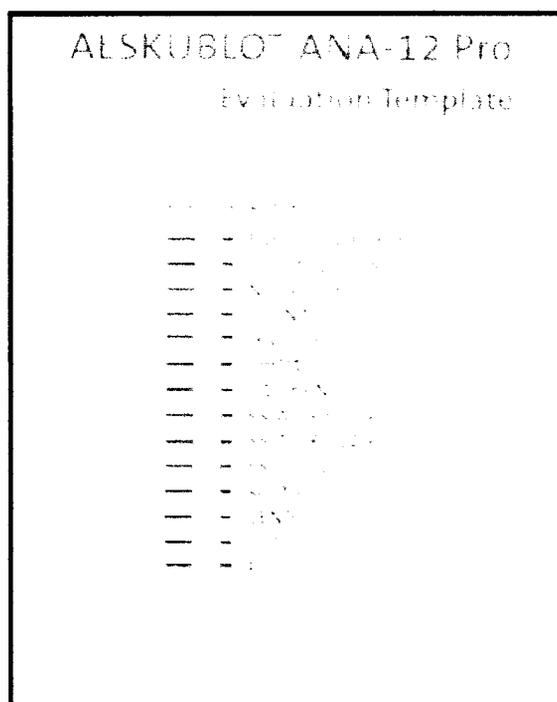


Figure 17 : Test AASKUBLOT ANA-12 Pro

Les étapes du test :

a) préparation :

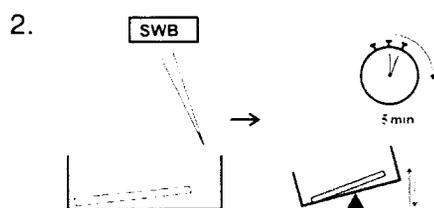
Dilution de réactifs concentrés : Dissoudre éventuellement les cristaux de sel des concentrés de tampon de lavage. Les cristaux peuvent être à nouveau dilués en chauffant légèrement, mais la température doit suffire.

Diluer à 1:20 le tampon de lavage concentré avec l'eau distillée. Fabrication du tampon d'échantillon : ajouter 10 ml de tampon de lavage à un flacon de réactif de blocage et bien mélanger.

b) Réalisation du test :

Etape Description

1. Assurez-vous que les préparatifs décrits dans la préparation ont été effectués avant le début du test.

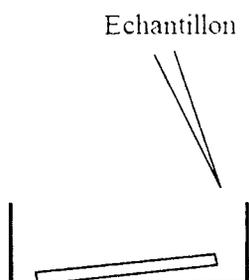


Placer la bandelette dans le bon sens (ligne de contrôle et code couleur vers le haut) dans la boîte d'incubation. Ne toucher la bandelette qu'avec une pincette. Ajouter 700 μ l de tampon de lavage et 300 μ l de tampon d'échantillon dans la boîte d'incubation avec la bandelette.

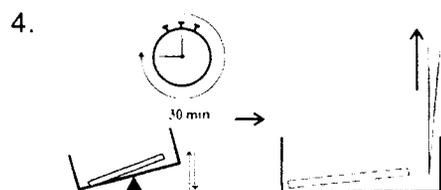
Recouvrir complètement la bandelette avec la solution et laisser incuber 5 min sous agitation.

ECHANTILLON

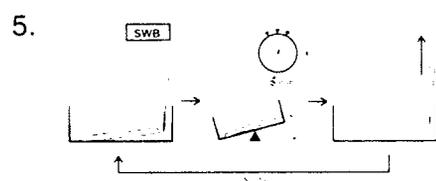
- 3.



Pipetez à chaque fois 10 μ l d'échantillon de sérum plasma dans la boîte d'incubation avec la bandelette prévue et le tampon d'échantillon.

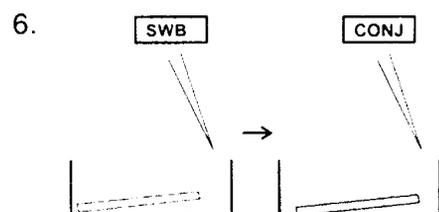


Incuber 30 minutes à 20-32° C 68-89.6° F sous agitation. Puis retirer complètement l'échantillon.

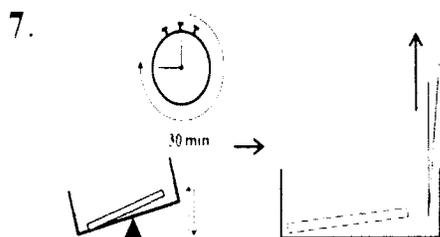


Laver 3 fois pendant 5 minutes avec chaque fois 1.5 ml de solution de lavage en agitant avec précaution. Retirer la solution de lavage après chaque étape de lavage.

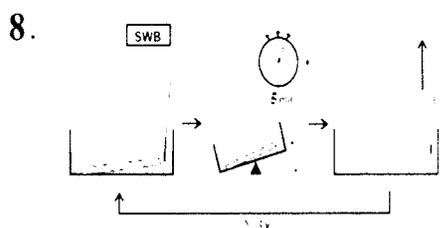
CONJUGUE



Ajouter 700 μ l de solution de lavage et 300 μ l de conjugué dans chaque boîte d'incubation contenant une bandelette.

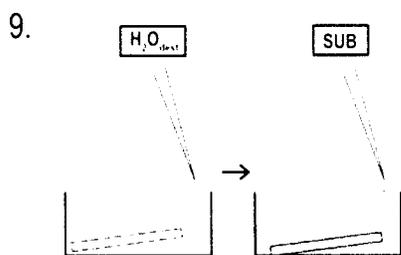


Incuber 30 minutes à 20-32°C 68-89.6°F sous agitation. Retirer le conjugué.

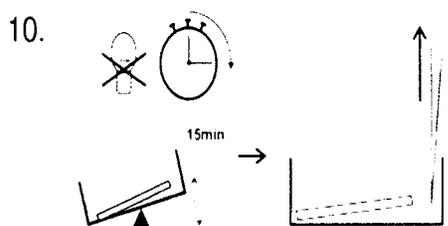


Laver 3 fois pendant 5 minutes avec à chaque fois 1.5 ml de solution de lavage en agitant avec précaution. Retirer la solution de lavage après chaque étape de lavage.

SUBSTRAT

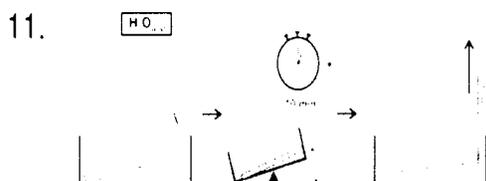


Pipeter 700 μ l dH₂O et 300 μ l de substrat dans chaque cavité.



Incuber 15 minutes à 20-32°C 68-89.6°F sous agitation, protéger de toute exposition lumineuse intense. Retirer le substrat.

STOP



Ajouter 2 ml de dH₂O. Incuber 1 minute sous agitation. Retirer le dH₂O. Répéter l'étape.

12. Retirer la bandelette de la boîte d'incubation et sécher entre deux papiers filtre.

13. Analyser les bandelettes incubées dans les 24 heures.

d. ELISA

La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. Cette activité est fonction de la concentration de la substance à doser. Il s'agit d'une technique sensible.

Elle est réalisée en 3 étapes (voir annexe 2):

La première étape consiste à fixer l'anticorps à doser :

On incube à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps à doser pendant environ 30 minutes à 2 heures. Les anticorps se fixent spécifiquement sur l'antigène. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps à doser en excès avec du tampon de lavage.

La deuxième étape consiste à fixer le conjugué :

On incube à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps de détection pendant environ 30 minutes à 2 heures. Les anticorps de détection se fixent spécifiquement sur les anticorps à doser. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer le conjugué en excès avec du tampon de lavage. Notons que les anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.

La troisième étape consiste à révéler les anticorps fixés :

On incube à température ambiante et à l'obscurité pendant 10 minutes, une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme. L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de l'anticorps à doser. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché.

Application: recherche des anticorps anti antigène nucléaires solubles (SSA, SSB, Sm, RNP, Scl70).

3. Analyse statistique :

Nous avons utilisé le test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour comparer les pourcentages. Les comparaisons portant sur les données quantitatives ont été faites par un test t de Student. Les valeurs de P ont été calculées en analyse bilatérale et le seuil de signification est fixé à une valeur inférieure à 0,05. Les différentes analyses et les coefficients de corrélation ont été réalisés par EXCEL et Graphpad.

IX. Résultat :

1. Examens biochimiques :

1. Syndrome de cytolyse :

Il existe une perturbation des transaminases chez tous les patients atteints d'hépatite auto-immune, de l'ordre de 2.9N pour les ALAT, et 2.5N pour les ASAT, avec présence de différence significative entre les deux groupes. Il est à noter également l'augmentation plus intense des ALAT dans le groupe des HAI.

(Tableau 8)

	HAI n=20	Témoins n=30	P
ASAT (×N)	2,585 (±1,54)	1,46 (±0,72)	0,001
ALAT (×N)	2,95 (±1,74)	1,32 (±0,36)	0,0009

Tableau 8 : Caractéristiques biochimiques (ASAT et ALAT) des patients HAI et témoins

2. Syndrome de cholestase

Il existe une légère perturbation du bilan de cholestase « PAL, gGT » dans le groupe HAI, n'excédant pas $2 \times N$, avec absence de différence significative entre les deux groupes. (Tableau 9)

	HAI n=20	Témoins n=30	P
PAL ($\times N$)	1,165 ($\pm 0,38$)	1,52 ($\pm 0,83$)	NS
γ GT ($\times N$)	1,5 ($\pm 0,7$)	1,25 ($\pm 0,53$)	NS

Tableau 9 : Caractéristiques biochimiques (PAL et γ GT) des patients HAI et témoins

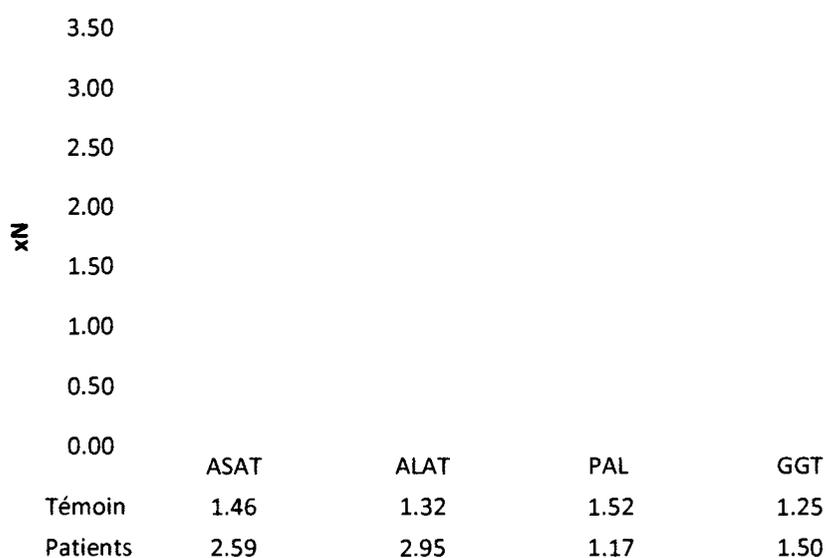


Figure 18 : Caractéristiques biochimiques des groupes HAI et témoins

2. Examens immunologiques :

a. Dosage pondéral des immunoglobulines :

Il existe une augmentation des IgG égal à $1,5 \times N$ dans le groupe des HAI comparativement au groupe témoins, avec présence de différence significative entre les deux groupes ($p=0.003$).

On note également des concentrations normales des IgM et IgA dans le groupe des HAI. (Tableau 10)

	HAI n=20	Témoins n=30	P
IgG(N <16 g/l)	23.92(+/-11.38)	15.67 (+/-7.06)	0.003
IgM(N <2,3 g/l)	2.32 (+/-1.4)	1.59 (+/-0.88)	NS
IgA(N <4 g/l)	3.39 (+/-2.034)	3.67 (+/-2.03)	NS

Tableau 10 : Résultats des dosages des Ig (GAM) dans les deux groupes

b. Anticorps antinucléaires :

Les AAN sont revenus positifs chez 12 cas d'HAI soit 60%, comparativement au groupe témoins, avec 8 cas positifs soit 27%, avec présence de différence significative entre les deux groupes ($P \approx 0.03$) en faveur du groupe des HAI.

L'aspect de fluorescence le plus fréquent étant l'homogène et le moucheté avec 7 cas pour chacun soit 35%, avec des titres allant de 1/80 ème au 1/1000 ème. Il existe un P significatif de 0.004 entre les deux groupes, en faveur du groupe HAI.

Concernant les autres aspects : nucléolaire, cytosquelette, dot nucléaire, membrane nucléaire, on note leur absence dans le groupe HAI.

AAN Hep2	Patients (n=20)	Témoins (n=30)	P
AAN + > 1/80	12 (60%)	8 (27%)	0.03
Homogène	7 (35%)	1 (3.33%)	0.004
Moucheté	7 (35%)	1 (3.33%)	0.004
Nucléolaire	0	1 (3.33%)	NS
Cytosquelette	0	1 (3.33%)	NS
Dot nucléaire	0	3 (10%)	NS
MbrNucleaire	0	1 (3.33%)	NS
Anti-DNA	3 (15%)	1 (3.33%)	NS

Tableau 11 : Fréquences des AAN et des différents aspects de fluorescence chez les patients

Ces patients HAI positifs pour les AAN ont été testés pour l'anticorps anti-DNA et les antigènes nucléaires solubles, les résultats ont donnés 3 cas (15%) positifs pour l'anti- DNA, 6 cas (30%) pour l'anti-SSA, 2 cas (10 %) pour l'anti-SSB, et enfin un cas pour l'anti Jo-1(5%).

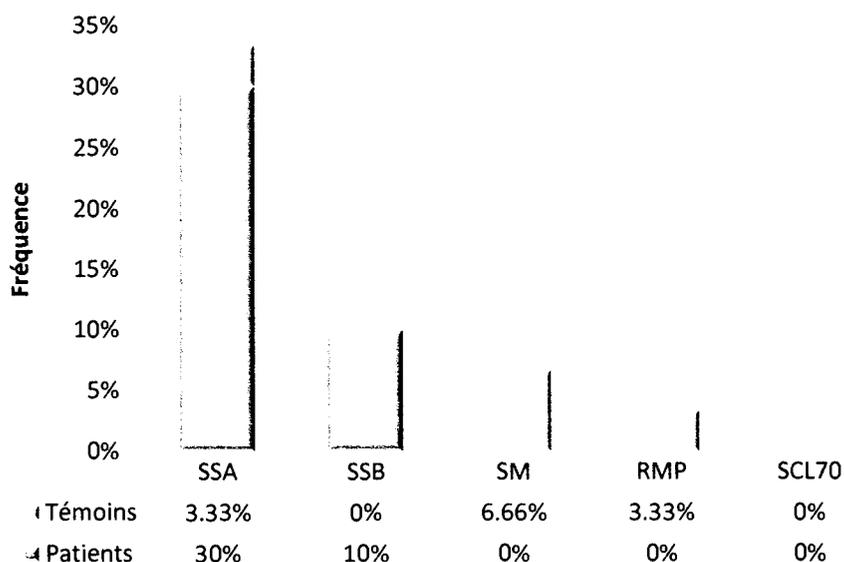


Figure 19 : Répartition des anticorps anti antigènes nucléaires solubles dans les deux groupes

c. Les anticorps anti tissus non spécifique d'organe :

L'AML est majoritairement retrouvé dans le groupe des HAI à raison de 15 cas soit 75% comparativement au groupe témoin, où on note 2 cas positifs atteints d'HCV. Il existe une différence significative ($P < 0.0001$) entre les deux groupes en faveur du groupe HAI.

LKS	Patients n=20	Témoins n=30	P
AML + > 1/40	15 (75%)	3 (10%)	<0.0001
LC1 + > 1/40	0	0	/
LKM 1	0	0	/
AMA 2 + > 1/40	0	11 (36.67%)	<0.0001

Tableau 12 : Répartition des anticorps anti tissus non spécifiques d'organe dans les deux groupes

Par ailleurs, on note l'absence de l'anti LC1 et l'anti LKM1, marqueurs immunologiques de l'HAI type 2.

Il est à noter également que les témoins positifs en AMA2 sont tous des patients atteints de CBP.

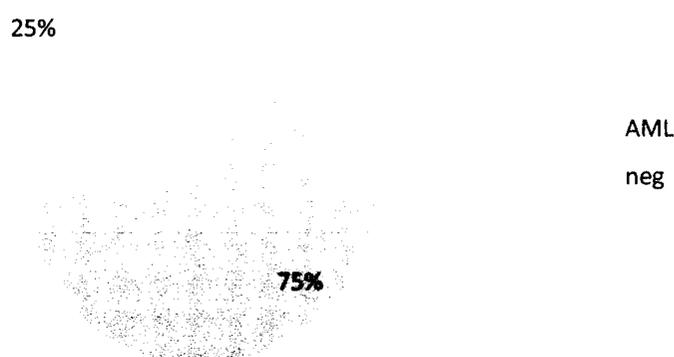


Figure 20 : répartition des anticorps anti-tissus non spécifiques d'organe dans le groupe des HAI

Les anticorps anti-muscles lisses sont associés aux anticorps anti-nucléaires chez 8 cas (40%) d'HAI type 1. Cette association est absente pour le groupe témoin.

	HAI n=20
AML+ > 1/40	15 (75%)
AML/AAN	8 (40%)

Tableau 13 : Association AML/AAN dans le groupe HAI

La sensibilité de l'AML à l'HAI est de 75%, et la spécificité est de 90 %. En revanche, on note une diminution de la sensibilité de l'AML en association aux AAN à 40%, mais avec augmentation de la spécificité à 97%.

	Sensibilité	Spécificité	Odds ratio
AML \geq 1/40	75%	90%	27
AML et AAN	40 %	97%	19.33

Tableau 14 : Sensibilité, spécificité et odds ratio de l'association AML/AAN.

d. Corrélation entre l'AML et le taux d'IgG :

Les patients ayant un AML positif dans le groupe des HAI ont une moyenne en IgG de 23.65 (1.5 x N).

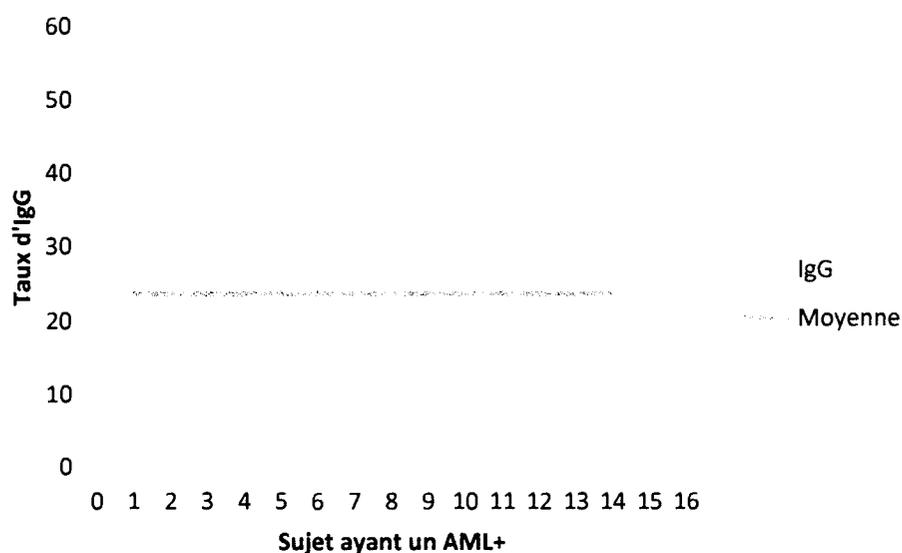
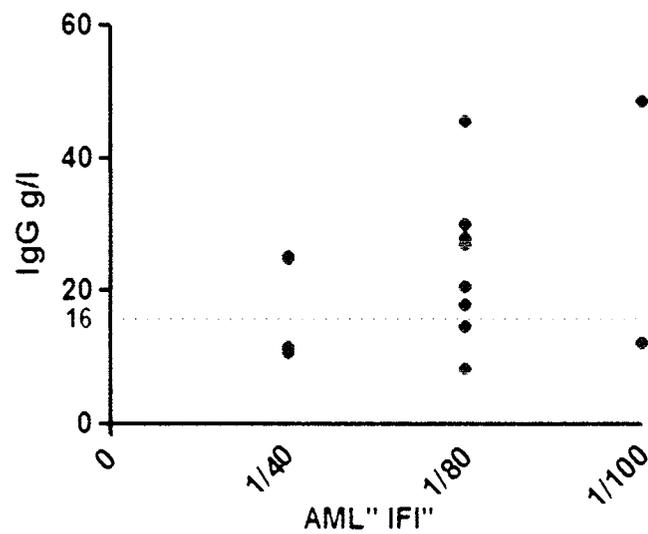


Figure 21 : Taux en IgG des patients ayant un AML positif.

L'étude de corrélation entre IgG/AML a objectivé :

- Un coefficient de Pearson $r = 0,33$
- $P = 0,22$ non significatif

Il existe une corrélation positive entre la concentration en IgG (g/l) et le titre des AML mais qui est non significative.



Corrélation entre le titre AML " IFI " et IgG ans dans le groupe HAI

X. Discussion

1. Caractéristiques épidémiologiques :

Pour le groupe HAI, on note une prédominance féminine avec un sex ratio (H/F) de 1/4, et une moyenne d'âge de 31 ans, avec la présence de deux pics de survenue de la maladie, le premier entre 10 et 20 ans, et le deuxième entre 40 et 50 ans, lié probablement à l'arrivée de la ménopause. Ces résultats rejoignent ceux de Duclos et Gossard, où ils rapportent un sex-ratio (H/F) de 1/4, avec les mêmes pics de survenue [64, 65, 66].

2. Caractéristiques biochimiques :

Nos résultats concordent globalement avec les données de la littérature en ce qui concerne les perturbations du bilan biochimique, on note un syndrome de cytolysse modéré ($<3 \times N$) chez nos patients atteints d'HAI, avec des taux en ALAT supérieurs aux ASAT, confirmant ainsi l'origine hépatique de la perturbation [67,68]. En revanche, ce syndrome fluctue avec des périodes plus ou moins prolongées durant lesquelles les valeurs des ASAT et des ALAT peuvent être fortement perturbés.

Cette augmentation des ASAT et ALAT est en faveur de la destruction de l'unité fonctionnelle du foie : l'hépatocyte. Ces résultats confirment les données rapportées dans les publications [69, 65, 66,70].

On note aussi la présence de cholestase biologique chez la moitié de nos patients HAI ($<2 \times N$), elle peut même dominer le tableau dans 20% des cas [71,72], il s'agit d'HAI variante cholestatique.

3. Caractéristiques immunologiques :

Dans notre série des HAI, On retrouve une augmentation des IgG > 1.5N, ceci étant rapporté dans la littérature [73, 66,72].

Les concentrations d'IgA et IgM ne varient pas dans notre étude, ces mêmes résultats sont retrouvés dans les différentes études publiées [70, 72].

Les AAN sont les marqueurs des processus auto-immuns, fréquemment retrouvés dans les connectivites et peuvent être aussi détectés dans d'autres situations (maladies inflammatoires, sujets sains).

Dans les pathologies hépatiques, et selon les données de la littérature, leur prévalence est élevée en particulier dans les HAI par rapport aux autres étiologies [74], les AAN présentent des réactivités hétérogènes contre de multiples cibles nucléaires, d'où les différents aspects rencontrés : homogène, moucheté [75]. Dans notre série, les AAN sont revenus positifs chez 12 cas de nos patients atteints d'HAI soit 60%. Ceci est conforme aux résultats rapportés par Chazouillères et Corpechot qui rapportent une fréquence de (50-70 %) [77], alors que Selmi et Achanza rapportent des fréquences plus élevées 70 à 80% [76].

Selon de nombreux auteurs, ces AAN donnent principalement une fluorescence homogène et mouchetée avec une fréquence similaire (34% vs 38%) [75], ils sont dirigés essentiellement contre le DNA monocaténaire (57 à 85 %), ou bicaténaire (0 à 50 %), anti-histones (25 à 40 %), anti-chromatine (39 %) [78], et/ou les antigènes solubles nucléaires : SSA « 20%-35% » [79,80], SSB « 0-

10%» [80]. Ces fréquences dépendent des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe associées à l'HAI. Dans notre série d'HAI, la fréquence des anticorps anti-SSA et anti-SSB est respectivement de 30% et 10%, ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature suscitées.

On n'a pas enregistré des cas positifs en anticorps anti LKM1 et/ou anti LC-1 dans notre série, parce qu'il s'agit de marqueurs caractéristiques de l'hépatite auto immune de type 2 [81, 75].

L'AML est dirigé contre plusieurs composants du cytosquelette de la cellule, sa signification clinique dépend de sa spécificité antigénique.

Dans notre série, les AML sont significativement retrouvés dans le groupe HAI : 75 %, comparé aux groupes témoin (10%). Ces AML sont associés aux AAN dans 8 cas soit 40%. Toutes ces données corroborent ceux de la littérature [82,83, 84,85]. (**Tableau15**).

AML	Année	Pays	HAI	Références
Notre série	/	Algérie	75%	/
Hakem et al	2005	Algérie BEO	58% (29/50 cas)	91
Padelli et al	2011	France	70 à 85%	82
Czaja et al	2005	USA	≥ 80%	89
Corpechot et al	2010	France	≥ 80%	34
Granito et al	2007	Italie	81%	90
Heurgué et al	2007	France	73%	83

Tableau 15 : Fréquence des anticorps AML dans l'HAI dans différentes études

La spécificité de l'AML dans l'HAI est très élevée à l'ordre de 90% avec une sensibilité de 75%, cette spécificité s'élève lors de l'association AML/AAN (97%), ce qui est en concordance avec les données de la littérature.

En ce qui concerne la corrélation entre AML et le taux d'IgG, le coefficient de Pearson (r) calculé est de 0.33, objectivant ainsi une corrélation positive mais qui n'est pas significative, ceci rejoint les résultats de certains auteurs [86], mais en désaccord avec d'autres [87,88].

XI. Points forts de l'étude

- Présence d'un syndrome de cytolyse $\approx 2.5 \times N$.
- IgG élevé $\approx 1.5 \times N$.
- Sensibilité de l'AML (75%) est supérieure à la sensibilité des AAN (60%), par ailleurs la spécificité des AML associés aux AAN est supérieure à la spécificité des AML seuls (97% contre 90%).

XII. Conclusion :

- La perturbation du bilan immunologique dans l'hépatite auto-immune est très fréquente, et devrait être interprétée en fonction des données cliniques et biochimiques du patient.
- La recherche d'auto anticorps non spécifique d'organe est au cœur de la démarche diagnostique dans les HAI, et la recherche de l'AML par immunofluorescence indirecte reste le gold standard vu sa bonne sensibilité. De ce fait une bonne maîtrise des examens immunologiques permet une prise en charge thérapeutique précoce, donc un pronostic meilleur.

Bibliographie

Reuben A. *A sheep in wolf's clothing. Hepatology* 2003;38:1596-601.

Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. *Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet* 1959;7063:65-9.

Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the Patient with Disease. Chapter 295. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed McGraw-Hill, 2008.

Junqueira LC, Carneiro J. Organs associated with the Digestive Tract. Chapter 16. In: *Basic Histology :Text and Atlas*. 11th ed. McGraw-Hill, 2005.

Mackay I.R., Morris P.J. 1972. Association of auto-immune active chronic hepatitis with HL-A1, B8. *Lancet* ii : 793-795.

Manns M.P., Krüger M. 1994. Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 106 : 1676-1697

Yamamoto A.M., Mura C., Morales M.G., Bernard O., Krishnamoorthy R., Alvarez F. 1992. Study of CYP2D6 gene in children with auto-immune hepatitis and P450 IID6 autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 87: 251-255.

Maggiore. Maladies autoimmunes du foie chez l'enfant et l'adolescent. *Gastroenterologia ed Epatologia*, Dipartimento di Medicina Della Procreazione e della Eta Evolutiva, Ospedale Universitario (Santa chiara) Pista-Italia.

Manns M., Griffin K.J., Sullivan K.F., Johnson E.F. 1991. LKM1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin INVEST* 88: 1370-1378.

Yamamoto A.M., Cresteil D., Boniface O., Clerc F., Alvarez F. 1993. Identification and analysis of cytochrome P450 IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type 1 antibodies (LKM1). *Eur J Immunol* 23: 1105-1111.

Gueguen M., Boniface O., Bernard O., Clerc F., Cartwright T., Alvarez F. 1991. Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun* 4 : 607-615.

Duclos-Vallée J.C., Hajoui O., Yamamoto A.M., Jacqz-Aigrain E., Alvarez F. 1995. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 108: 470-476.

Eggink H.F., Houthoff H.J., Huhema S., Gips C.H., Poppema S. 1982. Cellular and humoral immune reactions in chronic active liver disease. Lymphocyte subsets in liver biopsies of patients with untreated idiopathic auto-immune hepatitis, chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 50: 17-21.

: Löhr H., Treichel U., Poralla T., Manns M., Meyer zum Büschenfelde K.H., Fleisher B. 1990. The human hepatic asialoglycoprotein receptor is a target antigen for liver-infiltrating T cells in auto-immune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 12 : 1314-1320.

Löhr H., Treichel U., Poralla T., Manns M., Meyer zum Büschenfelde K.H., Fleisher B. 1992. Liver-infiltrating T helper cells in auto-immune chronic active hepatitis stimulate the production of autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 88 : 45-49.

Löhr H., *et al.* 1996. Autoreactive CD4⁺ LKM-specific and anticlonotypic T cell responses in LKM1 antibody-positive auto-immune hepatitis. *Hepatology* 24: 1416-1421.

Sakaguchi S., Fukuma K., Kuribayashi K. 1985. Organ-specific auto-immune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. *J Exp Med* 161 : 72-87.

Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120:1502-17.

Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587-91.

Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 239-49.

Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664-8.

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.

Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49:589-94.

Johanet C, Dubel L, Chazouilleres O. Autoantibodies in hepatology. *Pathol Biol* 1999; 47: 997-1005.

Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43:S132-44.

Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:239-49.

Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C. Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. *Autoimmunity* 2008; 41:27-34.

Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, *et al.* Anti-actin antibodies: a new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990;130:1-8.

Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfeld KH, *et al.* Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355:1510-5.

Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33:208-15.

Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathycandidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121:668-77.

Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988; 8: 1662-6.

Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.

Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-6.

Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.

Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-83.

HUMBEL R.L. Historique des auto-anticorps. Colloque GEAI 2000. *Spectra Biologie*, Juin 2000 :3-6.

Duclos-Vallée JC, Ballot E, Huguet S, Johanet C. Hépatites autoimmunes. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1236-1243.

Johanet C, Huguet-Jacquot S, Eyraud V, Ballot E. Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Rev Fr Lab* 2006 ; 36/387 : 25-33.

Humbel R.L, Auto-anticorps et maladies auto-immunes, collection Option/Bio, Ed Elsevier , 2e Ed , Paris , 1997 .

MARTINI E, ABUAF N, CAVALLI F, DURAND V, JOHANET C, HOMBERG JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology*, 1988, 8, 1662-1666.

MA Y, FRACANZANI AL, SAMPIETRO M, MATTIOLI M, CHEESEMAN P, WILLIAMS R et al. Autoantibodies to human cytosol : a marker of sporadic porphyria cutanea tarda.. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, 126, 47-53.

MURATORI L, CATALETA M, MURATORI P, LENZI M, BIANCHI FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentration in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut*, 1998, 42, 721-726.

HAN S, TREDGER M, GREGORIO GV, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1995, 21, 58-62.

LENZI M, MANOTTI P, MURATORI L, CATALETA M, BALLARDINI G, CASSANI F, et al. liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut*, 1995, 36, 749-754.

Les auto-anticorps 2003-2004 , cédérom réalisé par Monier J.C, Auger C, Fabien N .

Fabien N, Monier JC.Principe, avantages et inconvénients de la technique d'immunotransfert dans le cadre de la détection des autoanticorps. *GEAI L'Info* 2005 ; No Spécial mai : 15-20.

Johanet C, Huguet-Jacquot S, Eyraud V, Ballot E. Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Rev Fr Lab* 2006 ; 36/387 : 25-33.

JOHNSON G.D,HOLBOROW E.J.,GLYNN L.E.Antibody to smooth muscle in patients with liver disease .*Lancet* 1965 ;2 :878-879.

FARROW L.J. ,HOLBOROW E.J.,BRIGHTON W.D. Reaction of human smooth muscle antibody with liver cells.*Nature New Bio* 1971 ;232 :186-187.

GABBIANI G.,RYAN G.B. LAMELIN J.P. VASSALLI P. MAJINO G.BOUVIER C.A. CRUCHAUD A., LUSCHER E.F. Human smooth muscle autoantibody. Its identification as antiactin antibody and a study of its binding to nonmuscular cells. *Am J Pathol* 1973 ;72 :473-478.

HOMBERG J.C. ABUAF N . BERNARD O. ISLAM S . ALVAREZ F . KHALIL S.H . POUPON R. DARNIS F . LEVY V.G. GRIPPON P . Chronic active hepatitis associated with antiliver /kidney microsome antibody type 1 : a second type of autoimmune hepatitis .*Hepatology* 1987 ;7 :1333-1339.

Duclos-Vallée JC, Ballot E, Huguet S, Johanet C. Hépatites autoimmunes. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1236-1243.

Fabien N, Monier JC.Principe, avantages et inconvénients de la technique d'immunotransfert dans le cadre de la détection des autoanticorps. *GEAI L'Info* 2005 ; No Spécial mai : 15-20.

Renaudineau Y.Beauvillard D.Ségalen I., Leroyer C., le Meur Y. , Youinou P ., Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante , *Immunoanalyse et biologie spécialisée* , 2011 ;26 :27-34.

M.Achenza, F.Meda, E.Brunetta, C.Selmi.Serum autoantibodies for the diagnosis and management of autoimmune liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 ;6 : 717-729.

G.N. Dalekos, K. Zachou, C. Liaskos, N. Gatselis. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an Overview. *European Journal of Internal Medicine*2002;13: 293 -303.

Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-249.

http://www.acorata.ch/bibliotheque/poly_autoimmunité_musset/poly_autoimmunité.htm
http://www.md.ucl.ac.be/joumed_CD/DATA/119_S361-365.PDF

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology* 2008;48:169-76.

VITTOZZI S, LAPIERRE P, DJILALI-SAIAH I, ALVAREZ F. Autoantibody detection in type 2 autoimmune hepatitis using a chimera recombinant protein. *J. Immunol. Methods*, 2002,262, 103-110.

<http://pierre.kaminsky.pagesperso-orange.fr/UPUS/ANA.htm#ANA>

[63]: Photo réalisée au Laboratoire d'Auto-immunité - Service d'Immunologie - Centre Hospitalier Lyon-Sud.

J-C. Duclos-Vallée, E.Ballot, S.Huguet, C.Johanet. Hépatites autoimmunes. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:1236-1243.

A.A. Gossard, K.D. Lindor. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol*2012; 47:498–503.

JC Duclos-Vallée, C Johanet , M Sebah, D Samuel , AM Yamamoto. Hépatites auto-immunes : aspects physiopathologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques. *EMC hépatologie*,7-015-A-50, 2002, 8 p.

Poynard T, Yen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. *The Lancet*2003; 362: 2095-2100.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29:74—81.

Johnson, P.J., and I.G. McFarlane. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*1993;18:998-1005.

Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, Menichella R, Ferri S, Cassani F, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*2009; 104:1420-5.

L.Alric, S.Thebault, J.Selves, J-M.Peron, S.Mejdoubi, F.Fortenfant, J-P.Vinel. Characterization of overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis according to antimitochondrial antibodies status. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:11-16.

NGuyen-Khac E, Kairis L, Gournay N, Bonniere M, Thevenot T, Mathurin P, et al. « Overlap syndrome » ou syndrome de chevauchement entre cirrhose biliaire primitive et hépatite autoimmune. *Gastroenterol clin Biol* 2004; 28:1107-16.

Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998–1005.

Czaja. Autoimmune liver disease. *Current opinion in Gastroenterol* 2003; 19:1-15.

Albert J. Czaja. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Advances in clinical chemistry* 2005; 40: 125-152.

M.Achenza, F.Meda, E.Brunetta, C.Selmi. Serum autoantibodies for the diagnosis and management of autoimmune liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 ;6 : 717–729.

C. Corpechot, O. Chazouillères. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *La Revue de médecine interne* 2010 ; 31: 606–614.

C.Johanet, S.Huguet-Jacquot, V.Eyraud, E.Ballot. Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Revue francophone des laboratoires* 2006 ; 87 :25-9.

A. Granito, P. Muratori, L. Muratori, G. Pappas, F. Cassani. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centomere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 831–838.

A. J. Montano-Loza, Z.Shums, G.L. Norman, A. J. Czaja. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver International* 2011; 1478- 3223.

G.N. Dalekos, K. Zachou, C. Liaskos, N. Gatselis. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13:293 –303.

M. Padelli , P. Comacle, J.-B. Nousbaum, P. Youinou, Y. Renaudineau. Les auto-anticorps adoptent maintes combinaisons au cours de l'hépatite auto-immune. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011; 26 :250—255.

A.Heurgué, F. Vitry, M.Diebold, N.Yaziji. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:17-25.

C.Duarte-Rey, D.Bogdanos, C-Y. Yang, Krista Roberts, Patrick S.C. Leung, J-M Anaya, H. J. Worman, M. Eric Gershwin. Primary biliary cirrhosis and the nuclear pore complex. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: 898–902.

G.N. Dalekos, K. Zachou, C. Liaskos, N. Gatselis. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an Overview. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13: 293 –303.

A Granito, L Muratori, P Muratori, G Pappas, M Guidi, F Cassani, U Volta, A Ferri, M Lenzi, F B Bianchi. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280–284.

V. Aubert, I.G. Pislser, F. Spertini. Improved Diagnoses of Autoimmune Hepatitis Using an Anti-Actin ELISA. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008; 22:340–345.

D. Bogdanos, G.N. Dalekos. Diagnostic relevance of antifilamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007; 60:107–112.

Albert J. Czaja. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Advances in clinical chemistry* 2005; 40: 125-152.

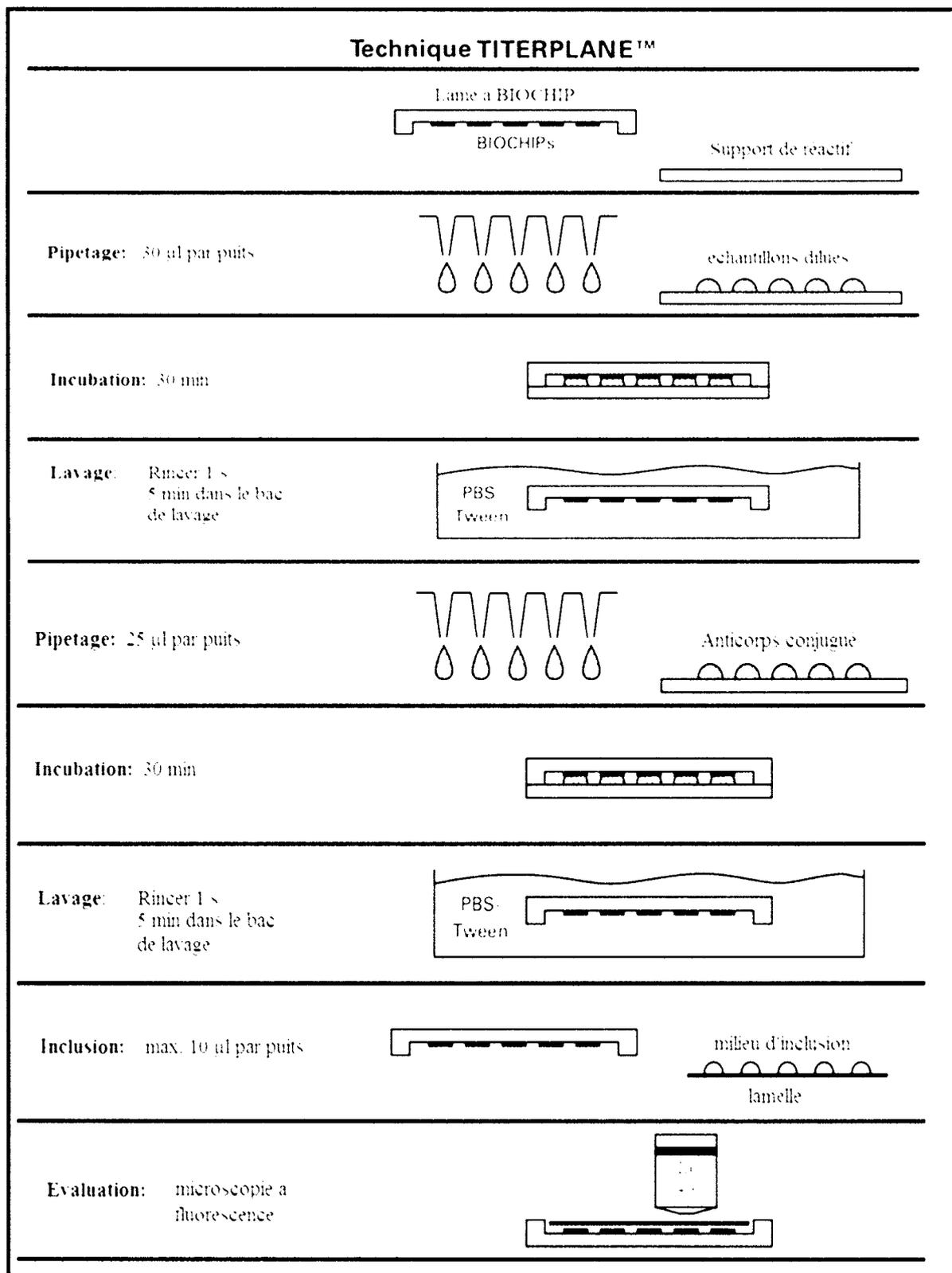
A. Granito, P. Muratori, L. Muratori, G. Pappas, F. Cassani. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26: 831 –838.

D. Hakem, A. Berraha, S. Berkane, H. Asselah, S. Aït-Younes, F. Asselah, S. Salah, S. Merriche, M.C. Abbadi. Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. *La Revue de Médecine Interne* 2005; 11 : 858–865.

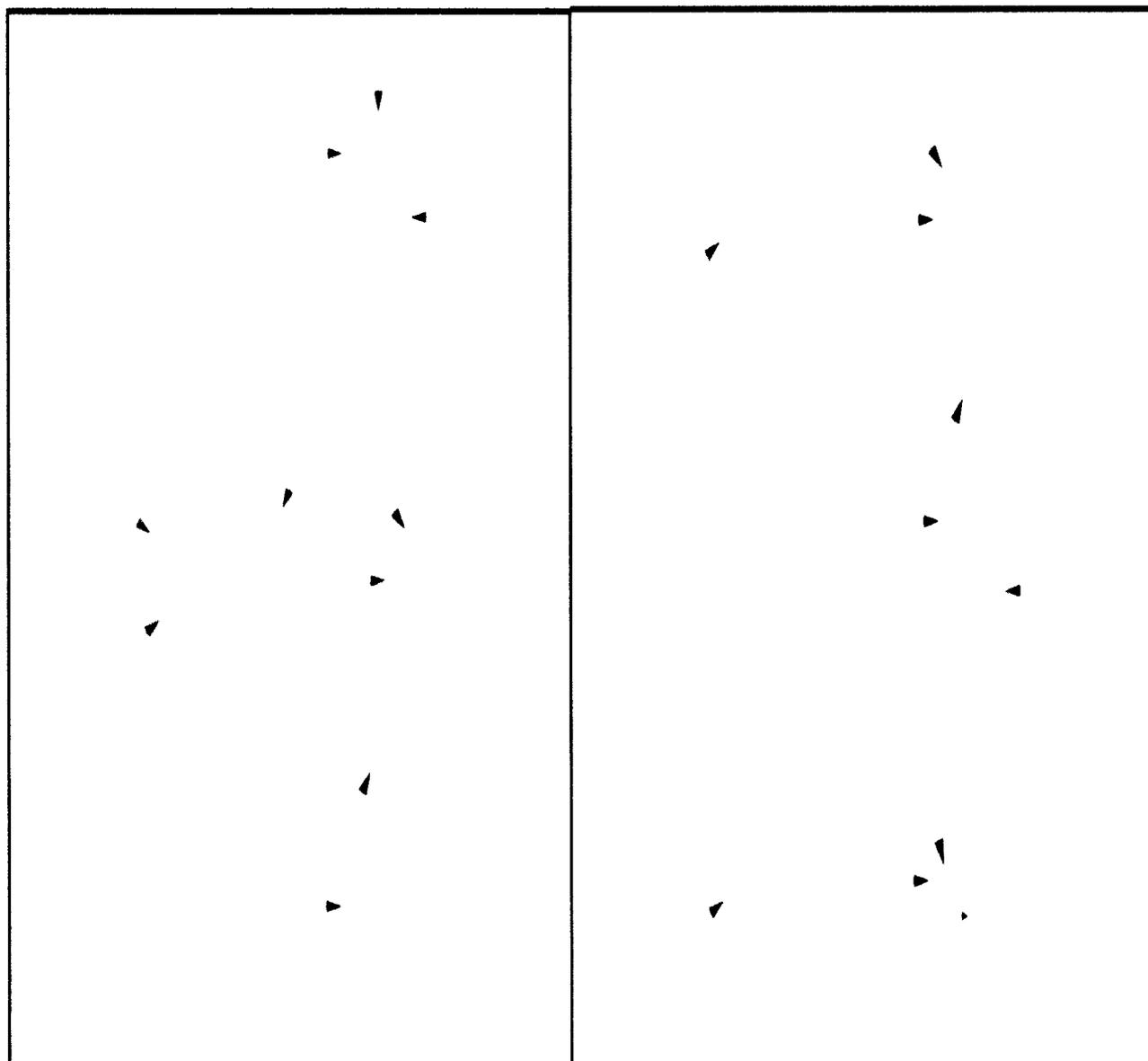
1 - Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis : clinical challenges. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1502-1517

Strassburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000 ; 18 : 127-139

Racanelli, V., and B. Rehermann. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43:54-62.



Annexe 1: Technique TITERPLANE



Annexe 2: les étapes de la méthode ELISA indirect

Marqueur Sérologique	Cible moléculaire	Valeur Pronostique
Anti SLA	Ribonucléoprotéine tRNP(ser)sec	Histologique sévère. Longue durée de traitement. Rechute après arrêt du traitement. Dépendance au traitement. Défaillance hépatique et transplantation. Association avec DRBI*0301. Présent quand les autres marqueurs sont absents. Dépendance au traitement chez les enfants.
Anti-actine	F-actine α-actinine	Insuffisance hépatique et transplantation. Complications cliniques et histologiques sévères si réactivité contre l'actine ou l' α -actinine. Hépatites autoimmune type II. Principalement les enfants et les adultes jeunes.
Anti-LC-1	Formimino-transférase cyclodéaminase	Présent quand les autres marqueurs sont absents. Association avec d'autres MAI. Inflammation hépatique sévère. Progression rapide vers la cirrhose. Augmentation de l'apoptoses hépatique et présence d'hépatite d'interface.
Anti ASGR	Récepteur de l'asialoglycoprotéine.	Activité histologique résiduelle Réponse adéquate au traitement Rechute après arrêt du traitement
Anti-chromatine	Chromatine	Rechute après traitement Dépendance au traitement Inflammation active
Anti-peptide cyclique citruliné	Peptides Citrullinés.	Cirrhose et insuffisance hépatique Arthrite rhumatoïde érosive Ac prédictif de la survenue de PR

Annexe 3 : Marqueurs sérologiques pronostiques dans l'hépatite auto immune

Score de METAVIR :

.....

Sérologie virale:

date:

Ag Hbs Ag Hbe Ac anti Hbs Ac anti Hbe Ac

anti Hbc

Ac/Ag anti-HCV

Génotype:

Charge

virale :

Bilan biologique:

ASAT/ALAT		
Y GT/PAL		
Bil T/Bil I		
Plaquette		
Gamma		
IgG/IgM		

Traitement :

.....

SAADI ABDENNOUR

Onisaab@gmail.com

ZEBARI KARIM

sakumaka2014@gmail.com

BOUMAHREZ MOHAMED

mohotooo@gmail.com



Résumé:

Il existe très souvent des perturbations immunologiques qui s'accompagnent par une production d'auto-anticorps spécifiques et non spécifiques d'organe dans les hépatites auto-immunes. Le but de ce travail étant la détermination de la fréquence des auto-anticorps non spécifiques d'organes « anti-noyau et anti tissus » et la différence d'apparition dans le groupe de l'hépatite auto-immune et celui des témoins, ainsi que l'évaluation de l'apport diagnostique de tests immunologiques.

Notre étude a porté sur 50 patients dont 20 atteints de l'hépatite auto-immune et 30 témoins répartis en 12 cas d'hépatite chronique C, 10 cas de cirrhose biliaire primitive, 4 cirrhoses d'origine non étiquetée et 4 sujets sains. L'ensemble des patients a bénéficié de la recherche des anticorps anti-nucléaire sur cellule Hep-2, et de la recherche des anticorps anti-tissus sur triple substrat « estomac-foie-rein » et du dosage pondéral des IgG, IgA et IgM.

La recherche d'auto anticorps non spécifique d'organe est au cœur de la démarche diagnostique dans les hépatites auto-immune. De ce fait une bonne maîtrise des examens immunologiques permet une prise en charge thérapeutique précoce, donc un pronostic meilleur.

Summary :

In the autoimmune hepatitis, the immunological disturbances are very often accompanied by a production of organ specific and non-specific autoantibody. The purpose of this study is the determination of the frequency of non-specific autoantibodies of "anti-core, anti-tissue" and the difference of occurrence in the group of autoimmune hepatitis and that of witnesses, and the value that immunologic tests bring to diagnosis.

Our study included 50 patients, including 20 suffering from autoimmune hepatitis and 30 witnesses which 12 cases of chronic hepatitis C, 10 cases of primary biliary cirrhosis, 4 unlabeled cirrhosis and 4 healthy subjects. All patients benefited from the research of anti-nuclear antibodies in Hep-2 cells, and for anti-tissue antibodies on triple substrate "estomac- liver-kidney" and the weight determination of IgG, IgA and IgM. The search for nonspecific antibodies is the heart of the diagnostic approach in autoimmune hepatitis. Therefore good control of immunological examinations allows taking early treatment, so a better prognosis.