



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE KASDI MERBAH - OUARGLA
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques

Mémoire de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du diplôme de MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

ATIA Nadjoua

&

BOUCHEKOUF Meriem

Thème

Etude et Exploration des Hépatopathies Auto-Immunes dans la région de Ouargla

Soutenu publiquement le : 20 Juin 2023

Devant le jury :

BAYOUSSEF Zahia	MCB	Présidente	Univ. Ouargla
ANNOU Ghania	MCB	Examinatrice	Univ. Ouargla
MOSBAH Said	MCA	Encadreur	Univ. Ouargla
RAHMANI Amine	DSM	Co-Encadreur	Labo El-Amel Ouargla

Année Universitaire : 2022 /2023



قال رسول الله صلى الله عليه وسلم:
"مَن سلك طريقًا يبتغي فيه علمًا سلك
الله به طريقًا إلى الجنة، وإن الملائكة لتضع
أجنحتها رضاءً لطالب العلم، وإن العالم
ليستغفر له مَن في السماوات ومن في
الأرض، حتى الحيتان في الماء، وفضلُ
العالم على العابد، كفضل القمر على سائر
الكواكب، إن العلماء ورثة الأنبياء، إن الأنبياء
لم يورثوا دينارًا ولا درهمًا، إنما ورثوا العلم،
فمَن أخذ به أخذ بحظ وافر"



Remerciements



Remerciements

Dieu merci,

Qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Au Membres de jury

Nous tenons à exprimer le grand remerciement d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

À Mme BAYOUCEF.Z

Pour votre accord à présider ce jury qui nous a fait un grand honneur.

À Madame ANNOU.G

Pour l'honneur et le plaisir d'avoir accepté d'examiner ce travail.

À nos encadrants : Dr MOSBAH.S Dr RAHMANI.A

Nous tenons à exprimer le grand remerciement pour votre patience, et surtout pour votre confiance, vos remarques et vos conseils, votre disponibilité et votre bienveillance, qui ont contribué à alimenter notre réflexion et qui ont guidé notre mémoire. C'est à vous que nous adressons toute notre gratitude.

À Dr. HADJADJ.S (Directeur du Laboratoire d'Analyses Médicales « EL-AMEL » à Ouargla)

Grand merci à vous pour nous permettre de réaliser ce stage, aussi à **Mr DEBBOUZE** pour sa gentillesse et ses services fournis pour nous faciliter le stage et nous mentionnons précisément **Mr REFISSE.M** et **Mr ALLOUANI.M** pour les informations, la patience et la disponibilité.

Merci à vous tous



DEDICACES



Dédicaces

-----Meriem

*Du profond de mon cœur, avec un grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce modeste travail :
À la mémoire de mon grand-père **ABDELMADJID** dont j'aurai tant souhaité sa présence. Celui qui
a été un symbole d'amour et d'affection.*

J'espère que tu sois fière de ta petite fille qui t'aime beaucoup.

*À mon très cher papa **ABDELMADJID**, symbole de courage et d'amour, l'homme qui a tellement
sacrifié pour moi, à celui qui mérite tout, à celui qui m'a donné tout ! Merci d'avoir été à mes côtés, je
t'aime **PAPA**.*

*À ma mère **MESSAOUDA**, ange de l'âme, source de l'espoir et de la tendresse, pour l'amour. Celle
qui est un immense exemple de courage et de réussite.*

Que dieu le tout puissant, vous garde mes chers parents.

*À ma fille **DJOURI TASNIM**, mon ange, mon cœur et ma première joie. Son magnifique sourire et
ses manières remplissent ma vie de joie et d'amour.*

*À mon fils **DJOUH ABDELAHMAN**, mon homme, mon cœur et ma vie. Son beau sourire et son
baiser plus doux que le miel donnent une grande valeur à ma vie*

Que Dieu les protège et fasse de toutes leurs journées beaucoup de succès, bonheur et éclat.

*À mes chères sœurs **HADJER & HAFSA**, à qui je souhaite beaucoup de bonheur.*

*À mon cher et unique frère **MOUSSAAB**, à qui je souhaite beaucoup de réussite dans sa vie.*

*À **NADJOUA**, ma meilleure amie avec qui j'ai pu travailler à l'aise et passer deux ans pleins
d'ambiance et de surprise. Je lui souhaite tous le succès et le bonheur ainsi la réussite dans sa vie.*

*Merci beaucoup **NADJOUA**.*

*À toutes la promotion **Master 2 Biochimie Appliquée** de l'université Kasdi Merbah Ouargla **2022-
2023** et surtout Hamidi Roua qui est caractérisée par sa transparence, compétence et honnêteté.*

Merci à vous tous

Dédicaces

-----Nadjoua

Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :

À Mon cher papa et ma chère maman ;

Aucun mot ne saurait exprimer mon éternel amour, mon respect, et ma gratitude pour toutes vos sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorder santé bonheur et longue vie.

À Mes sœurs et mon frère : Nacima , Fozia , Imane et Mekki ;

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Je vous aime

À mes cousines ;

Je vous aime infiniment et je vous souhaite autant de joie et réussite. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

À le triple : Maroua, Imane et Yosra ; je vous aime infiniment.

A mes grandes mères et mes grands-pères ;

Que Dieu garde leurs âmes dans son vaste paradis.

À Mes amis : Amna, Sara et Najet ;

Vous n'avez pas cessé à m'encourager et soutenir, vous avez toujours su comment procurer la joie et le bonheur durant ce travail. Vous resterez toujours mes sœurette d'amour.

A mon binôme et ma confidente Meriem ;

Tu es vraiment la plus généreuse que je n'ai jamais rencontrées, c'est un plaisir de vous avoir dans ma vie. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

À Mon chat " Bechtika " qui veille des nuits avec moi pendant que je travaille.

*Je dédie ainsi ce travail avec sincérité à toute **ma grande famille.***

À tous ceux qui m'ont appris le chemin de la connaissance...

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des Abréviations	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	
Introduction.....	1
Partie 01 : Synthèse Bibliographique	
Chapitre 01 : L'auto immunité.....	5
I.1. Auto-Immunité physiologique	5
I.1.1. Mécanisme de tolérance	5
I.2. Auto-Immunité pathologique.....	6
I.2.1. Aspects épidémiologiques.....	7
I.2.2. Facteurs environnementaux	9
I.2.3. Le stress.....	10
I.3. Classification des maladies Auto-Immunes.....	10
I.3.1. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes	11
I.3.2. Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes	11
Chapitre 02 : Les Hépatopathies Auto Immunes	15
II.1. L'hépatite Auto Immune (HAI).....	15
II.1.1. Définition	15
II.1.2. Etiologie.....	16
II.1.3. Physiopathologie.....	17
II.1.4. Diagnostic	18
II.1.5. Traitement.....	21
II.2. La Cholangite Biliaire Primitive (CBP)	22

II.2.1. Définition	22
II.2.2. Etiologie.....	23
II.2.3. Physiopathologie.....	24
II.2.4. Diagnostic	27
II.2.5. Traitement.....	29
II.3. La Cholangite Sclérosante Primitive (CSP)	31
II.3.1. Définition	31
II.3.2. Etiologie.....	32
II.3.3. Physiopathologie.....	33
II.3.4. Diagnostic	35
II.3.5. Traitement.....	36
Chapitre 03 : Exploration Immunologique des hépatopathies auto immunes	38
III.1. Technique d’Immunofluorescence indirecte (IFI)	38
III.1.1. Historique	38
III.1.2. Principe.....	39
III.2. Technique d’Immuno-Dot.....	41
III.2.1. Historique	41
III.2.2. Principe.....	41
III.3. Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay Indirect (ELISA Indirect)	42
III.3.1. Historique	42
III.3.2. Principe.....	42

Partie 01 : Partie Pratique

Chapitre 01 : Matériels et Méthodes	47
I.1. Type d’étude	47
I.2. Provenance des malades.....	47
I.3. Population d’étude	47

I.3.1. Critères d'inclusion	47
I.3.2. Critères d'exclusion	47
I.4. Méthodologie	48
I.4.1. Prélèvement sanguin	48
I.4.2. Démarche de la recherche des ANA/FAN totaux	48
I.4.3. Dépistage des autoanticorps par la méthode d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP 2 (IFI)	48
I.4.3.1. Matériels	49
I.4.3.2. Mode Opérateur	49
I.4.4. L'identification des autoanticorps solubles par la méthode Immuno-Dot	52
I.4.4.1. Matériels	52
I.4.4.2. Mode Opérateur	53
I.5. Recueil des données	55
I.6. Analyse statistique des données	56
Chapitre 02 : Résultats et Discussion.....	58
II.1. Répartition des patients selon l'année	58
II.2. Répartition des patients selon le sexe	59
II.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	60
II.4. Répartition des patients selon la positivité de l'IFI et l'identification des anticorps anti ENA.....	61
II.5. Répartition des patients selon le titre d'ANA.....	62
II.6. Répartition des patients selon le type de la maladie.....	62
II.7. Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence.....	63
II.8. Répartition des patients selon le type de l'ANA	65

Conclusion68

Références Bibliographiques

Résumé

Abstract

الملخص

Les Listes

Des Abréviations

Des Tableaux

Des Figures



AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ADN : Acide Désoxy ribo Nucléique.

AGA : l'American Gastroenterological Association

ALAT : Alanine aminotransférases

AMA : Anticorps anti-mitochondries

ANA : Anti-noyaux « Anti-nuclear antibodies »

ANCA : Anticorps anti-Cytoplasme des Anti-Neutrophiles.

Anti-dsDNA: Antibody anti-double-stranded DNA

Anti-Jo-1 : Anticorps anti-aminoacyl-t-RNA-synthétases

Anti-LC1 : Anti-cytosol de foie de type 1 « anti-liver cytosol type 1 » anti-liver cytosol antibody-1

Anti-LKM1 : Anti-microsomes de foie et de rein de type 1 «Anti-liver kidney microsome type 1»

Anti-ML : anti-muscle lisse

Anti-RNP: Anti-Small nuclear ribonuclear protein

Anti-Ro/SSA : Anticorps anti-Ribonucléoprotéique nucléaires Solubles A

Anti-SLA/LP : Anti-protéine soluble du foie « Anti-soluble liver protein »

Anti-Sm: Anticorps anti-Smith

Anti-SSA : Anti-Sjogren syndrome Antigen A

Anti-SSB : Anti-Sjogren syndrome Antigen B

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ASAT : Aspartate aminotransférases

ASMA : Anti-muscle lisse « Smooth-muscle antibodies »

AST : Antigen Spot Test

AZA : Azathioprine

BCR : Récepteur des cellules B.

BEC : Cellules épithéliales biliaires

CBP : Cholangite biliaire primitive

CCL20: Chemokine (C-C motif) ligand 20

CCR6: C-C Motif Chemokine Receptor 6

CD: Cluster de différenciation « Cluster of differentiation »

- CD39:** Cluster of Differentiation 39
- CD4+ :** Cluster de différenciation 4
- CD8+ :** Cluster de différenciation 8
- CHC :** Carcinome hépatocellulaire
- CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité
- CMV :** Cytomégalovirus
- COVID-19 :** Coronavirus disease 2019
- CPRE :** Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
- CSM :** Cellules souches mésenchymateuses
- CSP :** Cholangite sclérosante primitive
- CXCL:** C-X-C motif chemokine ligand
- CXCR3:** C-X-C motif chemokine receptor
- CYP2D6:** Cytochrome P450 2D6
- DP:** Desmoplakine(s)
- DR:** Dead receptor
- EASL:** European Association for the study of the liver
- ELISA :** Enzyme-linkedimmunosorbentassay
- FasL:** Fas ligand
- Fc:** Fragment cristallisable
- FGF :** Facteur de croissance des fibroblastes
- FITC :** Isothiocyanate de fluorescéine
- FtsZ :** Filamentous temperature sensitive protein Z
- FUT2 :** Fucosyltransférase 2
- FXR :** Récepteur farnésoïde X
- GAWAS:** Genome Wide Association Studies.
- GGT:** gamma-glutamyl transferase
- GPBAR1:** G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1
- HAI:** Hépatite autoimmune
- HEP2:** Human epithelial cell line type 2

HLA : antigène leucocytaire humain « Human leukocyte antigen »

HRP : Peroxydase de raifort

HSV-1 : virus de l'herpès simplex de type 1

HTLV1 : Human T-lymphotropic virus type 1

IAIHG : Groupe international d'hépatite autoimmune

IFI : Immunofluorescence indirecte

IFN- γ : Interféron gamma

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-10 : Interleukine 10

IL-17 : Interleukine17

IL-21 : Interleukine 21

IL-4 : Interleukine 4

INR : Rapport international normalisé

JAK: Janus kinase

LB: Lymphocyte B.

LED : Lupus érythémateux disséminé

LPS : Lipopolysaccharides

LT : Lymphocyte T.

MAI : Maladie Auto-Immune.

MMF : Le mycophénolate mofétil

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

NK: Lymphocytes Natural Killer

NTPDase-1: Ecto-nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 1

OCA : Acide obéticholique

PAL : Phosphatases alcalines

PAMP : Pathogen-associated molecular patterns

PBS : Solution saline tamponnée au phosphate

PDC-E2 : Complexe pyruvate déshydrogénase

PE : Phycoérythrine

PPAR : Agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes

sAC: Adénylylcyclase soluble

SAMe: S-adenosyl-L-méthionine

SLA/LP : d'Ac anti-soluble liver/Liver–Pancreas Antigen

SRAS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Tc : T cytotoxique

TCR : Récepteur des cellules T

TGF- β : Facteur de croissance transformant « "Transforming growth factor β -" »

TH : Transplantation hépatique

Th1 : Lymphocytes auxiliaires de type 1

Th17 : Cellule T auxiliaire 17

Th2 : Lymphocytes auxiliaires de type 2

Thf: T follicular helper lymphocyte

TLR: Toll like receptor

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale " « Tumor necrosis factor " »

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TWD : Le tripeptide : tyrosine, tryptophane, l'asparagine.

UDCA : l'acide ursodésoxycholique

UGT1 : glucuronosyltransférase-1

VHC : le virus de l'hépatite C

6-MP : 6-mercaptopurine

N°	Titre de Tableau	Page
Tableau.01	les principales maladies Auto Immunes	12
Tableau.02	Diversité des Auto Antigènes au cours des maladies auto-immunes	13
Tableau.03	Tests de laboratoire demandé dans BPC	28
Tableau.04	Réactifs utilisés pour la technique d'IFI	49
Tableau.05	Réactifs utilisés pour la technique d'Immuno-Dot	52

N°	Titre	Page
Figure.01	Tolérance centrale et périphérique aux antigènes du soi	06
Figure.02	Résumé du développement de la maladie auto-immune	07
Figure.03	Étiopathogénie des MAI. (Facteurs génétiques et environnementaux)	09
Figure.04	Facteurs environnementaux dans l'auto-immunité	10
Figure.05	Pathogènes de l'hépatite auto-immune	18
Figure.06	A : L'actine-G se polymérise en (B) actine-F. C : Le filament d'actine est composé de deux brins qui sont stabilisés par une molécule d'Alpha-actine	19
Figure.07	Inflammation portale et péri portale	21
Figure.08	Algorithme de traitement pour un patient adulte présentant une première présentation d'hépatite auto-immune	22
Figure.09	La pathogenèse de la CBP	24
Figure.10	Modèle d'équation structurelle pour PBC et distribution des mines de charbon et les niveaux de cadmium dans l'environnement	27
Figure.11	Le canal interlobularbile de ce tractus porte est déformé et des lymphocytes envahissent les cellules épithéliales.....	29
Figure.12	Les derniers stades de la CBP, le coupe met en évidence l'épithélium biliaire, confirme l'absence d'un canal biliaire	29
Figure.13	Algorithme de traitement pour le CBP	30
Figure.14	Voies biliaire normales et en cas pathogène	31
Figure.15	Résultats cholangiographiques typiques de la CSP	31
Figure.16	La comparaison schématique des résultats cholangiographiques de la CSP ..	32
Figure.17	Les hypothèses de l'étiologie de CSP	32
Figure.18	Pathogenèse possible de la cholangite sclérosante primitive	33
Figure.19	L'hypothèse parapluie du bicarbonate biliaire	34
Figure.20	Caractéristiques typiques de la cholangite sclérosante primaire	35
Figure.21	. Résultats histologiques dans PSC. Fibrose périductale concentrique («Skin à l'oignon », indiqué par des flèches) avec œdème et infiltrat de cellules portables inflammatoires	36
Figure.22	Mécanismes majeurs et sites d'action de l'UDCA dans les maladies cholestatiques	36

La liste des Figures

Figure.23	Protocole expérimentale pour détection des Auto Anticorps	38
Figure.24	Le principe de l'immunofluorescence Indirecte	39
Figure.25	Schéma simplifié de cellule Hep-2	40
Figure.26	Aspects de la fluorescence lors de la recherche d'AAN par IFI sur cellules HEP2	41
Figure.27	Bandelettes de test Immuno-Dot montrant le contrôle et bandelette d'échantillon positif	42
Figure.28	Une plaque de micro-titration 96 puits	43
Figure.29	Principe d'ELISA A : directe, B : compétitive, C : Sandwich	44
Figure.30	Dilution 1/100 du sérum (IFI)	50
Figure.31	Ajout du 30µl de sérum dilué sur la lame (IFI)	50
Figure.32	Lavage au PBS-Tween (IFI)	50
Figure.33	Ajout du conjugué (IFI)	51
Figure.34	Lavage au PBS-Tween (IFI)	51
Figure.35	Lecture par microscope à fluorescence (IFI)	52
Figure.36	Prétraitement des bandelettes	53
Figure.37	Incubation sur l'agitateur à bascule	53
Figure.38	Ajout du sérum dilué1/10	53
Figure.39	A : Sérum dilué1/10 B : Sérum de patient	53
Figure.40	L'ajout du conjugué dilué 1/10	54
Figure.41	Le conjugué (anti-IgG humaine)	54
Figure.42	L'ajout du substrat	54
Figure.43	Analyse automatisée des bandelettes par le logiciel EUROLinScan	55
Figure.44	Modèle de fichier archivé d'un patient avec méthode Immuno-Dot	55
Figure.45	Répartition des patients selon l'année et les résultats des ANA	58
Figure.46	Répartition des patients selon les résultats des ANA	58
Figure.47	Répartition des patients Hépatopathies Auto Immunes positifs selon le sexe	59
Figure.48	Répartition des patients hépatopathies Auto Immunes positifs selon la tranche d'âge	60
Figure.49	Répartition des patients selon la positivité de l'IFI et l'identification des Anticorps anti-ENA	61

La liste des Figures

Figure.50	Répartition des patients positifs d'IFI et d'identification des Anti-ENA selon le titre d'ANA	62
Figure.51	Répartition des patients positifs selon le type de la maladie	63
Figure.52	Répartition des patients positifs selon les aspects de fluorescence d'IFI	64
Figure.53	Aspects de fluorescence de quelques malades hépatopathie auto immune observés	64
Figure.54	Répartition des patients selon le type d'ANA spécifique aux hépatopathies Auto Immunes	65

Introduction



Le système immunitaire reconnaît les agents pathogènes externes comme des antigènes non autonomes par opposition aux antigènes de son propre corps, appelés auto-antigènes (**Gugliesi et al., 2021**). Après la naissance, toutes les cellules immunitaires sont produites à partir de la moelle osseuse. Certains d'entre eux (LB et LT) subissent une maturation secondaire significatif avant se multiplient et se répandent dans tout l'organisme pour combattre et neutraliser les agents pathogènes (**Nicholson, 2016**).

La dérégulation de cette réponse peut conduire à l'incapacité de distinguer les antigènes du soi des antigènes du non-soi, un phénomène connu sous le nom de l'intolérance immunitaire, acquis au cours du développement fœtal, responsable de diverses maladies auto-immunes (**Gugliesi et al., 2021**). L'étiologie précise et la pathogenèse de la majorité de ces maladies n'est pas toujours claire. Des éléments complexes notamment génétiques, environnementaux et les facteurs hormonaux peuvent déclencher des réponses immunitaires conduisant à la destruction des tissus. Elles comprennent une famille de plus de 80 maladies chroniques affectant environ 3 à 5% de la population générale. Concernant le rôle des réponses immunitaires détaillées dans la pathogenèse, il a été démontré que des processus aberrants à la fois dans le système immunitaire inné et adaptatif participent à l'initiation et à la perpétuation de la maladie (**Chen, 2016**). Ces maladies auto-immunes peuvent être spécifiques d'un organe : muscle et nerf (sclérose en plaques), glandes endocrines (diabète de type 1) et le foie (les hépatopathies auto-immunes), ou systémiques (polyarthrite rhumatoïde) (**Cindy, 2020**).

Les maladies hépatiques sont responsables d'environ 2 millions de décès dans le monde chaque année, pourtant elles sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité et se définissent comme l'ensemble des troubles ou dysfonctionnements touchant tout ou une partie du foie qu'il est responsable de plusieurs fonctions physiologiques essentielles au fonctionnement de l'organisme, elles comprennent les troubles telles que les hépatopathies auto-immunes (**Brahim et al., 2017**).

Les hépatopathies auto-immunes représentées par l'hépatite auto-immune (AIH) (incidence annuelle de 20 à 170 par million), la cholangite biliaire primitive (CBP) (incidence annuelle de 5 à 10 par million) et la cholangite sclérosante primitive (PSC) (prévalence de 10 à 40 par million). Elles sont des maladies inflammatoires chroniques les plus courantes du foie de cause inconnue. Elles se caractérisent par une diversité du tableau clinique, biologique et immunologique pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Sa pathogénie fait intervenir de multiples facteurs, soit des facteurs viraux, bactériens ou environnementaux. Ils sont des déclencheurs de l'auto immunité. En plus, le processus semble être génétiquement régulé en raison de son association étroite avec des marqueurs génétiques tels que la molécule HLA (**Brahim et al., 2017**).

La démarche du diagnostic immunologique des HTAI tire profit des différentes techniques spécialisées de laboratoire incluant l'immunofluorescence Indirect (IFI) qui consiste à visualiser l'interaction de l'auto-Ac à rechercher avec son Ag cible à l'aide d'un Ac Anti-Ag humaine marqué, l'Immuno-Dot et ELISA qui permet de caractériser précisément la cible des auto-Ac dépistés et aussi de les rechercher de façon directe et spécifiques (**Emile, 2017**).

La présence d'auto-anticorps (auto-Ac) associés aux différentes classes d'HTAI sera d'une grande aide au niveau diagnostique et parfois pronostique, justifiant leur intérêt en pratique clinique (**Brahim et al., 2017**).

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail consiste à faire une pré-valorisation des hépatopathies Auto Immunes dans la région de Ouargla. C'est une étude descriptive rétrospective et prospective allant de février au Juin 2023, au sein de Laboratoire El-Amal Ouargla. Les patients pris sont ceux qui présentent une hépatopathie auto-immune quel que soit son stade évolutif, durant la période 2020-2023. Ces patients sont de la région de Ouargla adressés par leur médecin au laboratoire El-Amal Ouargla pour faire des analyses.

Notre mémoire est structuré en deux parties. La première partie est une étude bibliographique, constituée de trois chapitres, le premier chapitre contient les maladies d'auto-immunité, le deuxième chapitre décrit les hépatopathies auto-immunes et le troisième chapitre présente les explorations immunologiques des hépatopathies Auto Immunes afin de rechercher et d'identifier des auto-anticorps spécifiques au niveau de laboratoire EL-Amel. La deuxième partie c'est la partie pratique qui contient matériel et méthodes en première étape et les résultantes obtenues et les discussions en deuxième étape.

Enfin, le travail se termine par une conclusion générale qui portera sur une lecture plus fine des différents résultats obtenus et des perspectives d'avenir pour compléter ce travail par une étude plus approfondie.

Partie 01
Synthèse
Bibliographique



CHAPITRE 01



L'Auto Immunité

I.1. Auto-immunité physiologique :

Le système immunitaire est capable de reconnaître les environnements exogènes et endogènes. Cette reconnaissance s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques appartenant aux cellules immunitaires. Certains de ces récepteurs sont capables de répondre à des molécules identiques à celle du soi. Ainsi, l'organisme présente un double système de régulation. Il neutralise les éléments auto-réactifs, qu'il s'agisse de clones cellulaires ou d'auto-anticorps, ainsi que les antigènes non-soi. Il nous permet également de tolérer nos propres cellules, un phénomène naturel qui correspond à la tolérance continue du système immunitaire (**Attal, 2012**).

I.1.1. Mécanisme de tolérance :

Les récepteurs des Ag des lymphocytes T et B sont générés de manière aléatoire par un processus de recombinaison de segments distincts de gènes V, D et J codant pour les domaines variables de ces molécules. Entre 20% et 50% des TCR et BCR ont une affinité potentiellement dangereuse pour les auto-antigènes, donc des mécanismes de tolérance immunitaire sont classés selon la localisation anatomique des LT et LB en 02 grandes catégories (**Hugo, 2006**) :

- ✓ La tolérance centrale : qui correspond à l'éducation des lymphocytes B (LB) et T (LT) au cours du stade embryonnaire dans le thymus et la moelle osseuse respectivement. Ceci permet une sélection négative ou positive, éliminant ainsi les clones auto-réactifs (**Attal, 2012 ; Benyahia, 2017**).
- ✓ La tolérance périphérique : elle se définit par l'éducation à la maturation lymphocytaire tout au long de la vie. Les clones auto-agressifs sont soit détruits par apoptose, soit inactivés (c'est-à-dire paralysés sans destruction) par anergie clonale. (Figure.01) (**Attal, 2012 ; Benyahia, 2017**)

Un dernier mécanisme complémentaire est l'immuno-régulation : consiste de suppression des clones T auto-réactifs par d'autres populations de lymphocytes T (**Hugo, 2006**).

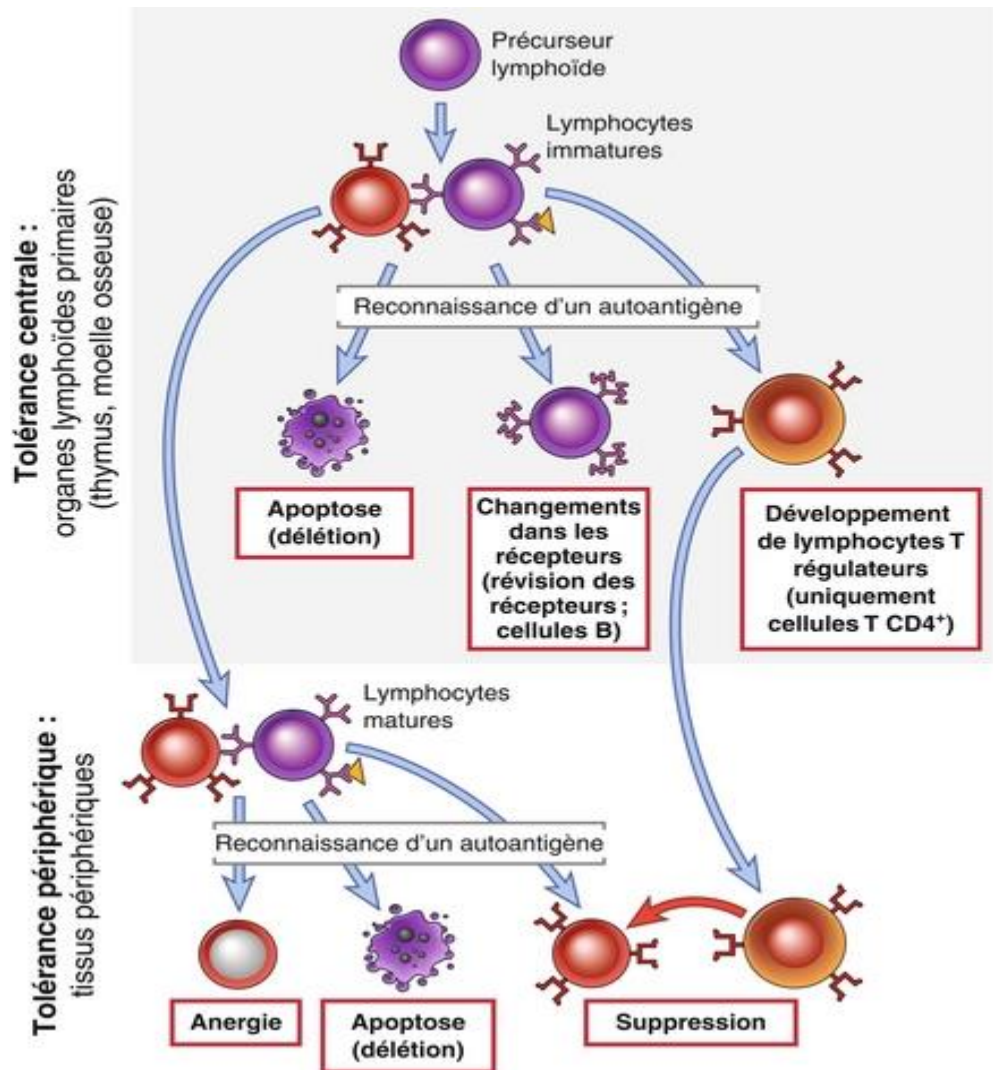


Figure.01. Tolérance centrale et périphérique aux antigènes du soi (Abul *et al.*, 2009).

I.1.2. Auto-immunité pathologique :

L'auto-immunité pathologique correspond à la rupture de la tolérance du soi et le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant, il peut entraîner une hyperactivité. Par conséquent, favorisant des maladies auto immunes, soit par la prolifération de lymphocytes B auto agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto agressifs de forte affinité. Cela conduit à des mécanismes lésionnels multiples (Attal, 2012) :

- Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...).
- Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires (Attal, 2012).

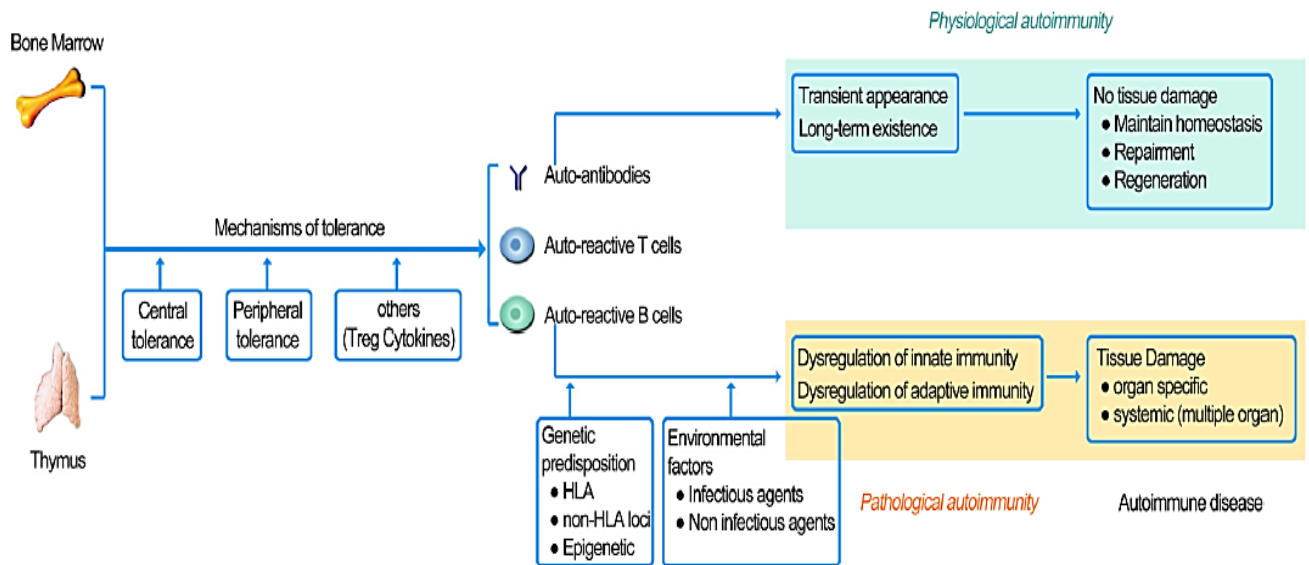


Figure.02. Résumé du développement de la maladie auto-immune (Wang et al., 2015).

Même sous le contrôle le plus strict des autorités de tolérance centrale et périphérique, un petit nombre de lymphocytes T et B auto-réactifs "fuient" dans la périphérie chez les individus normaux. Cependant, ils restent inoffensifs à moins qu'il n'y ait une prédisposition génétique à rompre la tolérance et un déclencheur ou des déclencheurs environnementaux (Wang et al., 2015).

I.2. Aspects épidémiologiques :

Les maladies auto immunes touchent 5 à 9 % de la population et créer des effets considérables sur la charge sanitaire au niveau personnels et publics. On distingue des ensembles des facteurs peuvent influencer et augmenter le risque de développée ces maladies :

I.2.1. Age et Sexe :

Les maladies auto immunes se répartissent d'une manière inégale sur les deux sexes. Généralement, ils sont fréquemment plus élevés chez les femmes (75 à 80 %) (Tahiat, 2020 ; Mouat et al., 2022) quel que soit le type de MAI à l'exception de diabète sucré, la spondylarthrite ankylosante et les cardiopathies inflammatoires (Walsh & Rau, 2000). Plusieurs études récentes ont mis en évidence que les œstrogènes agissent comme régulateurs clés de l'immunité innée in vivo (Guéry, 2012), qui pourrait expliquer pourquoi des maladies auto immunes comme le LED sont plus fréquemment observées chez les femmes (Mouat et al., 2022). La fréquence des MAI chez les femmes donne lieu au rôle de certains gènes portés par le chromosome X dans le développement et l'expansion des MAI. Ainsi, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) sont plus susceptibles de développer des maladies auto-immunes que les hommes ayant un caryotype

normal (XY) (**Chabchoub et al., 2006**). En plus, les MAI survient dans le monde entier chez les enfants et les adultes de tous âges mais certaines études sont montrés récemment que les personnes âgées ont une auto-immunité plus élevée par contre une prévalence plus faible de MAI (**Walsh & Rau, 2000 ; Vadasz et al., 2013**).

I.2.2. Facteur génétique :

Des études génétiques ont montré que Le développement de la plupart des maladies auto-immunes comprend une forte composante héréditaire (**Fairweather, 2007 ; Goris & Liston, 2012**) par exemple : cas familiaux, concordance des jumeaux homozygotes et prédominance féminine (**Tahiat, 2020**). La prédisposition à développer une MAI peut être attribuée à fait partie des polymorphismes de l'antigène leucocytaire humain (HLA), codant pour la principale région d'histocompatibilité de complexe (CMH) (**Mieli-Vergani et al., 2018**). L'immunogénétique des MAI a tiré profit des recherches avancées a été enregistrées en matière de biologie moléculaire, avec la mise en place des plateformes de génotypage de large bande permettant d'analyse simultanée de millions de polymorphismes et production d'un grand nombre des données qui donnent une meilleure compréhension de l'influence des facteurs génétiques dans le déterminisme de ces maladies (**Tahiat, 2020**).

Les Génomes Wide Association Studies (GWAS) ont avantageusement remplacé les études d'associations classiques (gène candidat) Ainsi que les analyses de liaison sur des familles multiplex. Un GWAS correspond à une étude d'association cas-témoins qui détecte des centaines de milliers de variantes de polymorphisme à base unique ou à un seul nucléotide. Au cours des quinze dernières années, GWAS a révolutionné notre compréhension aux pathogenèses de MAI. Les données issues de différentes cohortes et méta-analyses ont permis d'établir une carte génétique des différentes maladies inflammatoires. Ces données sont stockées et disponibles dans une base de données publique. L'utilisation des techniques de génotypage à haut débit et de GWAS a révélé un fond génétique commun pour plusieurs MAI/I, ce qui explique en partie l'association et la coexistence de ces troubles chez un même individu ou une même famille (Figure.03) (**Tahiat, 2020**).

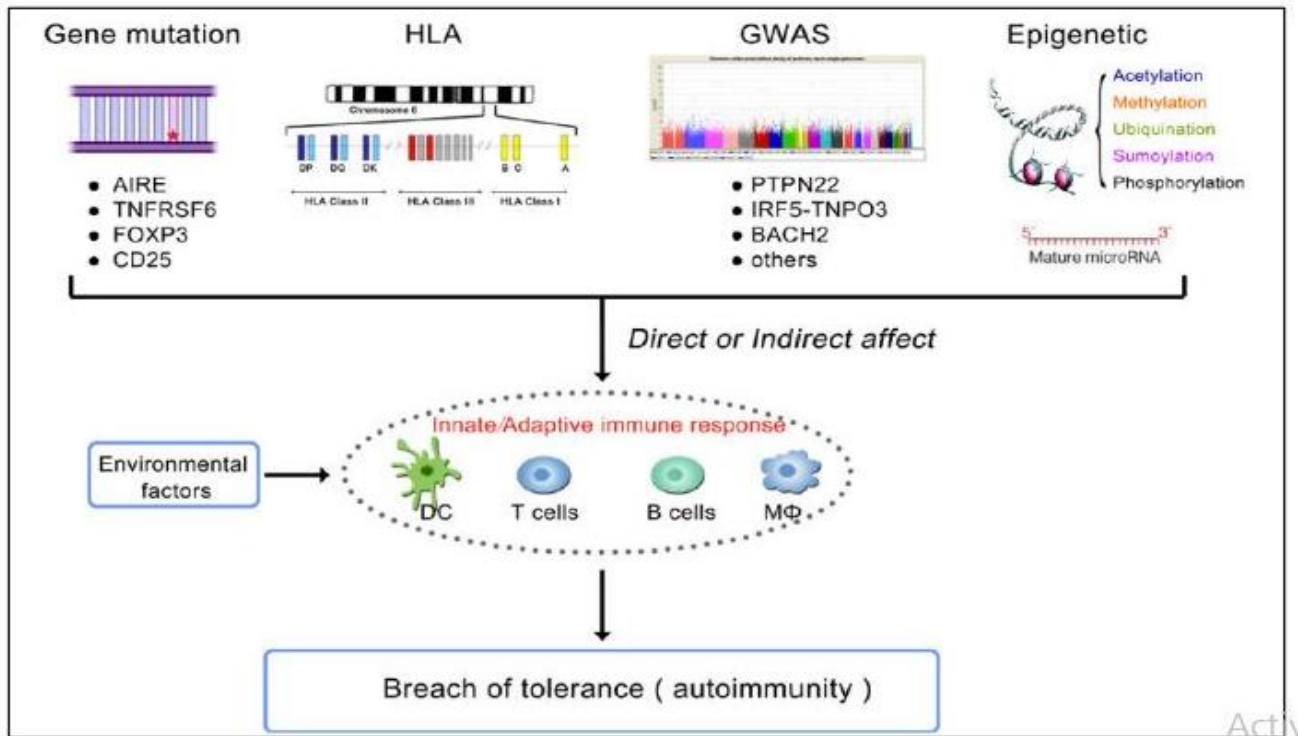


Figure.03. Étiopathogénie des MAI. (Facteurs génétiques et environnementaux) (Tahiat, 2020).

I.2.3. Facteurs environnementaux :

Les agents environnementaux sont capables d'amplifier l'auto-immunité chez les individus tels que l'alimentation (par exemple : gluten, iode, vitamine D), les médicaments et les toxines des différents microorganismes (Walsh & Rau, 2000), en ajoutant des xénobiotiques tel que le tabac, les métaux lourds et les rayons ultra-violet (Figure.04).

L'association des expositions environnementales avec la probabilité de développer une auto-immunité ont eu un effet significatif après ajustement pour l'âge, le sexe, les antécédents familiaux d'une maladie auto immune. En plus, des études ont rapporté sur l'exposome pendant la grossesse et la petite enfance augmentent le risque de maladies immunitaires telles que les allergies et l'auto-immunité, car le développement immunitaire se produit principalement au début de la vie (Badpa et al., 2022).

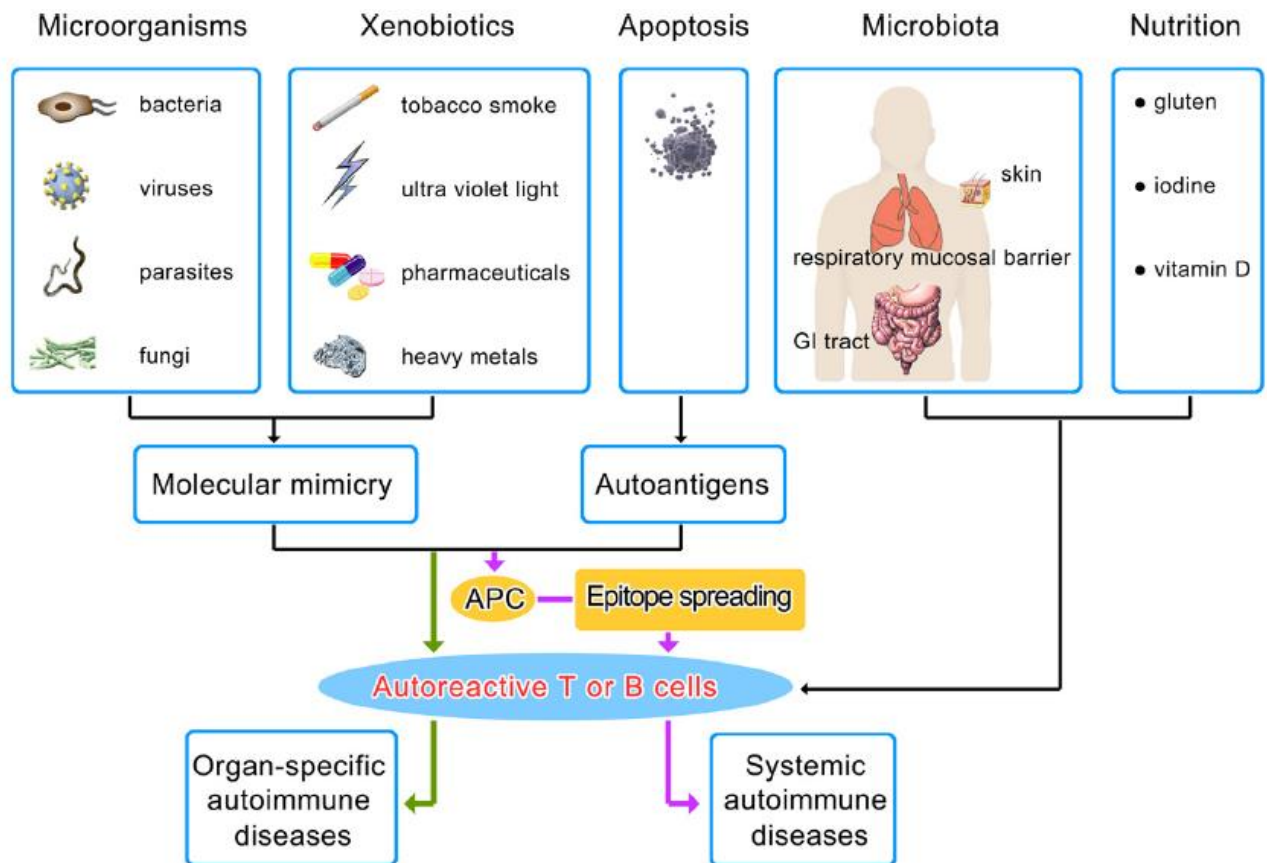


Figure.04. Facteurs environnementaux dans l'auto-immunité (Wang et al., 2015).

I.2.4. Le stress :

Le stress peut favoriser la perte de la tolérance du soi. Il conduit à une inhibition de l'immunité cellulaire, une diminution de la tolérance immunitaire et une stimulation de l'immunité humorale, qui sont résultats de la libération des glucocorticoïdes et les catécholamines par l'axe hypothalamohypophysaire, ces derniers peuvent modifier l'équilibre des balances cytokiniques des cellules auxiliaires (Thelper) Th1/Th2 et Th17/Treg (T régulateur) (Talagas et Leduc, 2007).

I.3. Classification des maladies auto-immunes :

Les MAI sont fréquentes puisqu'elles affectent 5 à 7 % de la population. On en connaît plus de 40 et quasiment tous les organes peuvent être touchés, de nombreuses classifications ont été proposées pour les maladies auto-immunes, même pour les mêmes maladies auto-immunes, et ceux-ci généralement dépendent des caractéristiques cliniques, de la sérologie et histopathologie (Wang et al., 2015).

Quatre critères majeurs permettent d'affirmer l'origine auto-immune d'une maladie:

- ✓ la mise en évidence d'une réaction auto-immune (humorale ou cellulaire) dirigée contre l'organe à l'origine des manifestations cliniques.
- ✓ la démonstration du pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns in vitro par des tests fonctionnels ou in vivo par des expériences de transfert.
- ✓ l'induction d'une maladie expérimentale par immunisation avec l'autoAg cible.
- ✓ la prévention ou la suppression de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

Peu de MAI réunissent l'ensemble de ces critères et dans de nombreux cas, seuls deux ou trois de ces critères sont réunis. Il est d'usage de classer les MAI en deux catégories (Tableau.01)

I.3.1. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :

Ceux sont les MAI caractérisées par une réponse auto-immune dirigée contre des Ag exprimés spécifiquement par l'organe cible.

I.3.2. Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes :

Ceux sont les MAI caractérisées par des manifestations pathologiques plus étendues, et dont la rupture de tolérance intéresse des autoAg ubiquitaires, (**Hugo, 2006**) exprimés par un grand nombre de tissus qui conduit automatiquement à de nombreuses maladies auto immunes et cela dépend aussi de la nature chimique des auto antigènes (Tableau.02). Ces maladies n'en demeurent pas moins Ag spécifique et peuvent paradoxalement s'exprimer préférentiellement au niveau d'un ou de plusieurs organes (**Matsumoto et al., 1999**).

Maladies Auto - Immunes		
Non Spécifiques d'organes	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux disséminé • Polyarthrite rhumatoïde • Syndrome de Gougerot-Sjögren • Anémies hémolytiques, Leucopénies et thrombopénies auto-immunes • Sclérodermie • Dermatomyosite, Polymyosite 	
Spécifiques d'organes	Maladies	Organes cibles
	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroidites • Maladie de Basedow • Hypoparathyroïdie • Maladie d'Addison • Diabète de type I • Certains hypogonadismes 	Glandes Endocrines
	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie de Biermer • Maladie de Crohn 	Tractus Gastro-Intestinal
	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthénie • Rhumatisme articulaire aigu • Syndrome de Lambert-Eaton 	Muscle
	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérose en plaques • Syndrome de Guillain-Barré 	Système Nerveux
	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Goodspature 	Rein
	<ul style="list-style-type: none"> • Pemphigus • Maladie bulleuses auto-immunes • Sous-épidermiques • Vitiligo • Pelade • Psoriasis 	Peau
	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatites aiguës • Hépatites chroniques actives • Cirrhose biliaire primitive (CBP) 	Foie
	<ul style="list-style-type: none"> • Ophtalmies sympathiques • Uvéites 	Œil
	<ul style="list-style-type: none"> • Certains stérilités 	Spermatozoïdes

Tableau.01. les principales maladies Auto Immunes (Hugo, 2006).

Nature Biochimique		Localisation tissulaire	Fonction	Maladies Auto-Immune	
Protéines	Protéines Structurales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histones ▪ Myosine ▪ Desmoglénines ▪ Collagène IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Ubiquitaire • Muscle strié • Peau/Muqueuses • Rein 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Chromatine ✓ Myofibrilles ✓ Desmosomes ✓ Membrane basale 	<ul style="list-style-type: none"> - Connectivites - Cardiomyopathies - Pemphigus - Syndrome de Goodpasture
	Protéines Fonctionnelles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Récepteurs de la TSH ▪ Récepteur de l'Ach ▪ Facteur intrinsèque ▪ Immunoglobulines 	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroïde • Muscles • Estomac • Sang 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Croissance des cellules ✓ Transmission du signal ✓ Transport vitamine B12 ✓ Immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Basedow - Myasthénie - Anémie de Biermer - Polyarthrite Rhumatoïde
	Hormones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuline ▪ Thyroglobuline 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréas • Thyroïde 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Métabolisme du glucose ✓ Fonction thyroïdienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type I - Thyroïdite
	Enzymes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyruvate- Déshydrogénase ▪ H⁺/K⁺ - ATPase ▪ Glutamate décarboxylase ▪ Calpastatine ▪ Transplutaminase 	<ul style="list-style-type: none"> • Ubiquitaire • Estomac • Pancréas • Ubiquitaire • Ubiquitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mitochondries ✓ Formation de HCl ✓ Synthèse du GABA ✓ Inhibition des calpaïnes ✓ Digestion du gluten 	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose Biliaire primitive - Gastrites auto-immunes - Diabète de type I - Polyarthrite Rhumatoïde - Maladie coeliaque
Acides Nucléiques		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADN ▪ Complexes Ribonucléiques (U,RNP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ubiquitaire • Ubiquitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Support génétique ✓ Splicéosomes 	<ul style="list-style-type: none"> - LED - LED
Lipides		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phospholipides 	<ul style="list-style-type: none"> • Ubiquitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Constituant membranaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome des anti-phospholipides
Polysaccharides		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antigène I 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythrocytes et ubiquitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Structures des Ags des groupes sanguins 	<ul style="list-style-type: none"> - Anémies hémolytiques

Tableau.02. Diversité des Auto Antigènes au cours des maladies auto-immunes (Hugo, 2006).

CHAPITRE 02



Les Hépatopathies Auto Immunes

II.1. L'hépatite auto immune (HAI) :

II.1.1. Définition :

L'histoire de l'hépatite auto-immune remonte à 1947, lorsque le groupe de Kelsall est appelée cette maladie par « hépatite chronique ». Trois ans plus tard, Waldenström et al. A été le premier à décrire une forme d'hépatite chronique chez les jeunes femmes. Depuis lors, de nouvelles recherches sur la maladie ont conduit à de multiples découvertes sur les auto-anticorps antinucléaires, en renommant l'hépatite chronique en "hépatite lupoïde ". En 1965, Mackay et al ont créé le terme "hépatite auto-immune". Entre les années 1970 et 1980, plusieurs anticorps dirigés contre des protéines solubles dans le foie ont été découverts chez des patients atteints d'HAI (Yang, 2010). L'hépatite auto-immune (HAI) définis comme une maladie chronique progressive du foie qui peut entraîner une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC), caractérisé par une augmentation du taux de certains enzymes hépatiques (les transaminases : ALAT et ASAT) menant à des infiltrations lymphocytaires qui causent la destruction du parenchyme hépatique associée à la présence d'ANA ou d'autres auto-anticorps (GOURNAY, 2020) souvent commencer par un épisode d'hépatite aiguë.

À ce jour, selon le profil en auto-AC présents dans le sérum, les HAI ont été classés en deux types :

- **L'hépatite auto immune de type 1 (HAI-1) :**

La plus fréquente (environ 80 % des cas d'AIH), est caractérisée par la présence d'Ac anti-muscle lisse (ML) (10-15 %) de spécificité anti-actine et d'ANA (40-60 %), ou d'Ac anti-soluble liver/Liver–Pancreas Antigen (SLA/LP) sont les marqueurs les plus spécifiques de la maladie (Brahim et al., 2017). Les anticorps anti-actine sont présents dans plus de 85% des HAI-1. Alors que, les anticorps anti-nucléaires sont détectés dans 70% des HAI-1, ils étaient responsables d'environ 35% d'une fluorescence homogène du noyau et dans 35% d'une fluorescence mouchetée. Ils sont présents de façon isolée dans 15% des HAI-1. Enfin, les anticorps anti-SLA sont présent dans 15 à 30% des HAI-1.

- **L'hépatite auto immune de type 2 (HAI-2) :**

C'est la plus rare, elle touche essentiellement l'enfant, est caractérisée par la présence d'Ac dirigés contre un épitope du cytochrome P450 localisé dans les microsomes du foie et des reins (anti-LKM1) ou dans le cytosol des cellules hépatiques (anti-liver cytosol antibody-1, anti-LC1) ce dernier est retrouvés chez 50 % des patients atteint l'HAI-2 (Ba et al., 2013 ; Brahim et al., 2017). Ils sont caractérisés, en immunofluorescence indirecte, par une coloration homogène du cytoplasme des hépatocytes et des cellules de la troisième portion (région P3) des tubes contournés proximaux rénaux de rat (Lebray et al., 1998).

II.1.1.1. Autres formes d'hépatite auto-immune :

- HAI « séronégatives » : Dans un pourcentage de 10 % des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI mais sans auto-anticorps identifiés.
- Formes mixtes ou syndrome de chevauchement : HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP).

II.1.2. Etiologie :

La pathogenèse de l'hépatite auto-immune est complexe et l'étiologie précise est encore inconnue (Lebray et al., 1998). Toutefois, l'hypothèse généralement acceptée est que HAI est multifactorielle. Cette réaction immunitaire est favorisée par différents facteurs génétiques et environnementaux (Sebode et al., 2018).

- **Terrain génétique (Gènes de susceptibilité) :**

Les arguments pour que l'HAI soit une maladie médiée par les lymphocytes T sont le lien très fort avec les gènes HLA (Duclos-Vallee et al., 2003). La responsabilité du CMH de classe II est essentielle, en particulier du fait de son rôle dans la présentation de déterminants Auto antigéniques aux cellules T CD4 (Chaouali et al., 2017). A longtemp, les phénotypes HLA-DR3 et DR4 du complexe majeur d'histocompatibilité de type II ont été identifiés comme des facteurs de risque conférant une susceptibilité à l'apparition de la maladie et à sa sévérité. L'association avec ces allèles (HLA DRB1*0301 et DRB1*0401) indique que le résidu lysine en position b 71 de la chaîne polypeptidique est particulièrement qui joue un rôle dans la présentation de l'antigène. Des études ont montré une fréquence significative élevée de l'HLA DRB1*03 chez les patients qui ont développé la majorité des manifestations cliniques de l'HAI et ayant des anticorps anti muscles lisses et des anticorps antinucléaires par rapport aux autres allèles HLA détectés et une fréquence élevée du variant allélique du promoteur du TNF- α en position -308 sachant que les loci du TNF- α et DRB1 sont très proches l'un de l'autre (< 1000 bases) (Mieli-Vergani et al., 2018b).

- **Facteurs environnementaux –phénomènes de mimétisme moléculaire :**

De nombreux antigènes tels que les filaments d'actine, les protéines CYP2D6, les récepteurs des asialoglycoprotéines et les membres de la famille de la glutathion S-transférase sont reconnus de manière différentielle. Cependant, 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 des effets pathogènes spécifiques aux auto-anticorps qu'ils ciblent. La caractérisation du site antigénique linéaire cible (ou site continu de la protéine CYP2D6) de l'anticorps anti-LKM1 a été réalisée : la séquence 254-271 est le principal site antigénique reconnu

par l'anticorps anti-LKM1, le tripeptide TWD (tyrosine, tryptophane ,l'asparagine) située aux positions 261-263, est essentielle pour les réponses antigène-anticorps. Les sites antigéniques linéaires ou épitopes continus présentant une homologie de séquence avec des agents pathogènes infectieux tels que *Salmonella typhimurium*, HTLV1 et 2, HSV1 et 2 et le virus C (**Chaouali et al., 2017**). Ces résultats suggèrent que des facteurs environnementaux (xénobiotiques et virus) peuvent induire des phénomènes auto-immuns par des mécanismes de mimétisme moléculaire entre auto-antigènes et protéines infectieuses. Alors, les cellules T ciblant l'auto-épitope deviennent amorcées et se développent, ce qui conduit à l'initiation et à la perpétuation de lésions hépatiques auto-immunes (**Gatselis et al., 2015b**). Le principal auto-antigène cible des anticorps anti-LKM1 dans AIH-2 a été identifié comme étant le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), ce dernier partage des homologies de séquence avec le virus de l'hépatite C (VHC), le cytomégalovirus (CMV) et le virus de l'herpès simplex de type 1(HSV-1) (**Parlar et al., 2023**).

II.1.3. Physiopathologie :

La fréquence des lymphocytes T CD4+ infiltrants est histopathologiquement plus élevée que celle des lymphocytes T CD8+ dans les premiers stades de l'HAI. L'apoptose spontanée des lymphocytes T CD4+ est nettement réduite dans l'AIH. Le rapport des lymphocytes T CD8+/CD4+ hépatiques (Tc/Th) augmente avec l'activité de la maladie chez les patients atteints d'AIH. CXCR3 et CCR6 sont fortement exprimés dans les lymphocytes T CD8+. Cela montre que les ligands CXCL9 et CCL20 sont fortement exprimés dans le foie enflammé, facilitant ainsi l'absorption des cellules CD8+T dans le foie. L'empéripole est définie comme la présence d'une cellule intacte et viable (lymphocyte) dans le cytoplasme d'une autre cellule (hépatocyte), et est l'une des caractéristiques histopathologiques et diagnostiques de l'AIH. L'empéripole est principalement médiée par les cellules T CD8 + et est corrélée à une nécroinflammation et à une fibrose sévère. Différents sous-ensembles de cellules CD4 + T (Th), en particulier les cellules Treg, se sont avérés exercer des effets remarquables dans l'AIH. Les cellules Treg chez les patients atteints d'AIH suppriment l'auto-immunité par contact direct avec les cellules CD4 + CD25-T et sécrétion de cytokines régulatrices, telles que : IL-4, IL-10 et TGF-β. Les cellules Treg assurent la suppression immunitaire par l'expression de CD39 et CD73. Les cellules Treg dans AIH présentent une activité NTPDase-1 réduite ainsi qu'une capacité réduite à inhiber la sécrétion d'IL-17 par les cellules Th17 dans AIH, ce qui contribue à l'auto-immunité. Les taux circulants et intrahépatiques d'IL-17 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'AIH que chez les témoins sains. L'expression hépatique de l'IL-17 est associée à l'inflammation et la fibrose dans le foie. En plus, des cellules Treg, les cellules Thf sont associées à une immunité

cellulaire adaptative dans l'AIH. Cellules T CD8 se sont révélés être activés par l'IL-21, sécrétée par les cellules Thf (Sorin et al., 2016b).

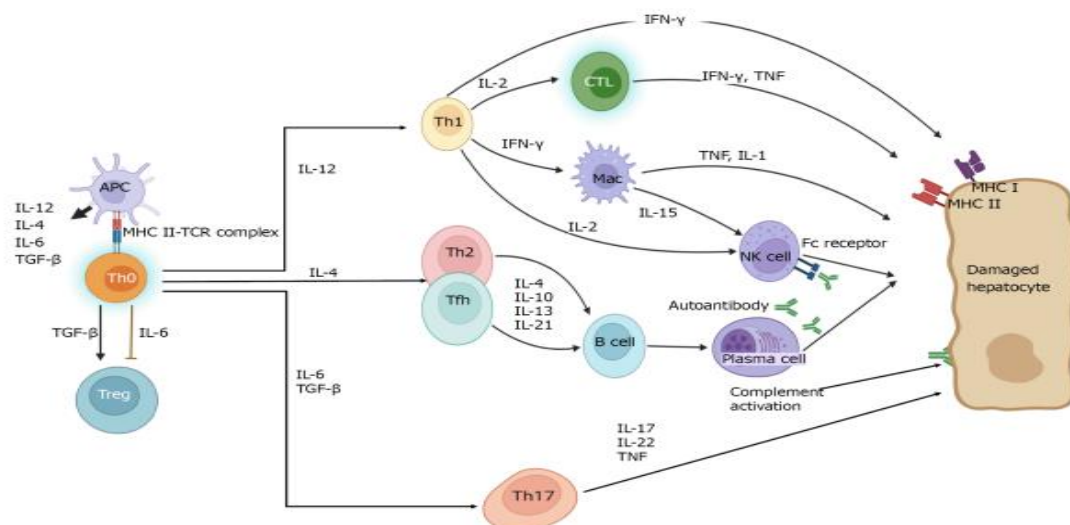


Figure.05. Pathogènes de l'hépatite auto-immune (Sorin et al., 2016b).

I.1.4. Diagnostic :

Le diagnostic d'HAI repose sur des critères proposés par l'International Auto immune Hepatitis Group (IAIHG) édités en 1993 actualisés en 1999, dont une version simplifiée a été publiée en 2010 (Duclos-Vallée et al., 2021). L'IAIHG a défini un certain nombre de facteurs cliniques, de laboratoire, histologiques et de réponse aux traitements qui facilitent le diagnostic d'une hépatite auto-immune (Pape et al., 2019b ; Covelli et al., 2021).

I.1.4.1. Caractéristiques cliniques :

Près d'un tiers des patients atteints d'HAI sont asymptomatiques, ce qui peut entraîner une reconnaissance tardive de la maladie, avec 25 % des cas au stade cirrhotique. Le début est généralement insidieux avec des symptômes et des signes non spécifiques (asthénie, fièvre, perte d'appétit, nausées, aménorrhée, éruption cutanée, arthralgie, prédomine dans les petites articulations) ou associées à des lésions hépatiques (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie). La perte de poids et le prurit sont assez rares (Komori, 2021b).

I.1.4.2. Caractéristiques biologiques :

Les tests de laboratoire montrent généralement des augmentations marquées des transaminases (ASAT, ALAT). La bilirubine et la phosphatase alcaline sont généralement normales ou légèrement élevées. Une gammaglobuline élevée est retrouvée dans 90% des cas et les IgG sont 1,5 à 3 fois normales chez 85% des patients atteints d'AIH. Une gammaglobuline élevée est présente dans toutes

les maladies hépatiques chroniques, mais généralement à des niveaux inférieurs à ceux de l'AIH (Komori, 2021b).

I.1.4.3. La présence des auto-anticorps :

La présence d'autoanticorps circulants est l'une des caractéristiques de l'HAI et l'un des critères principaux de son diagnostic.

I.1.4.3.1. Les autoanticorps de l'HAI -1 :

- **Anti-muscles lisses** : C'est le marqueur le plus sensible de l'HAI-1, avec des anticorps présents chez 85 % des patients et généralement associés à des anticorps antinucléaires (ANA). L'intérêt pour les anticorps anti-ML est limité au diagnostic d'HAI-1, car la réponse au traitement et la sévérité des symptômes cliniques ne sont pas liées à la positivité et/ou aux titres d'anticorps anti-ML (Komori, 2021b).
- **Anti-F-actine** : L'actine, composant principal des microfilaments, existe sous deux formes : la première est monomérique et libre, l'actine-G, alors que la seconde est organisée en filaments suite à la polymérisation des monomères, c'est l'actine-F. Les anticorps anti-F-actine est présent dans 50-85 % des patients atteints d'AIH-1. Le titre d'anticorps anti-F-actine fluctue avec la maladie ; il est élevé dans la forme active, chute pendant la réponse au traitement, puis augmente en cas de rechute. L'utilisation de peptides synthétiques a permis de préciser l'épitope principal reconnu par les Ac anti-F-actine. Il s'agit du site de liaison pour l'actinine situé en position 350-375 de l'extrémité C-terminale de l'actine, dont la liaison permet de stabiliser les câbles d'actine au niveau du cytosquelette (Figure 02). Au cours des IHA-1, les anticorps anti-actine sont présents seuls ou en association avec des anticorps anti-F-actine. La double positivité pour ces deux marqueurs est un facteur de mauvais pronostic des patients (Komori, 2021b).

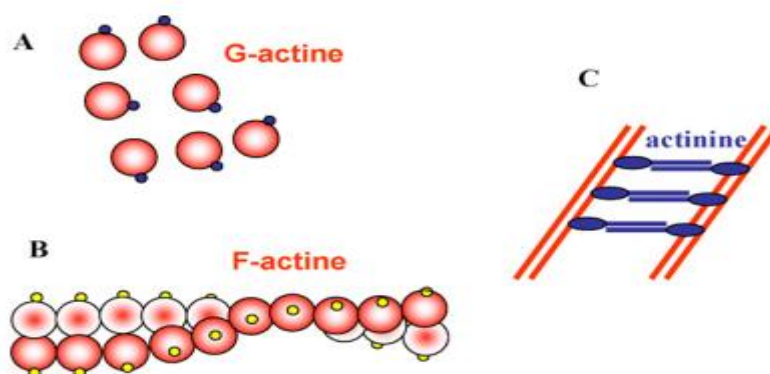


Figure .06. A : L'actine-G se polymérise en (B) actine-F. C : Le filament d'actine est composé de deux brins qui sont stabilisés par une molécule d'Alpha-actinine (Komori, 2021b).

- **Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas antigen (SLA/LP)** : Impliquée dans l'incorporation de la sélénocystéine et enrichie dans le cytoplasme des hépatocytes, la protéine associée à l'ARN-UGA suppresseur est la cible des anticorps anti- SLA /LP. Ces derniers sont très spécifiques de l'AIH de type 1 et sont le plus souvent associés aux anticorps anti-ML. Les anticorps anti- SLA /LP présentent des formes plus sévères, qui entraînent un risque accru de résistance au traitement. La valeur pronostique des anticorps anti-ALS/LP est plus contrastée, bien que ces anticorps suivent l'évolution de la maladie (**Komori, 2021b**).

I.1.4.3.2. Les Anticorps de l'HAI -2 :

- **Anti-liver/kidney microsome (LKM):** Parmi les anticorps anti-LKM, trois formes ont été distinguées, les anticorps anti-LKM1 ciblent la forme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6), les anticorps anti-LKM2 reconnaissent la forme 2D9 du cytochrome P450 (CYP2D9), et enfin les Anti-LKM3 détectent le type 1 UDP - Anticorps contre la glucuronosyltransférase (UGT1). Les anticorps anti-LKM1 prédominent dans 50 à 70 % des cas d'AIH de type 2 et les anticorps anti-LKM3 ne sont retrouvés que chez 5 à 10 % des patients. (**Komori, 2021b**).
- **Anti-CYP2D6** : La forme 2D6 du cytochrome P450, une enzyme clé dans le métabolisme des toxines et des médicaments, a été inhibée par l'anticorps anti-LKM1. En effet, l'épitope majeur de l'anticorps anti-CYP2D6 est proche du site actif de l'enzyme, tandis que l'épitope mineur est éloigné du site actif. Pour un patient donné, le taux d'anticorps anti-CYP2D6 est resté stable dans le temps (**Komori, 2021b**).
- **Anti-liver cytosolic protein type 1 (LC1)** : formiminotransférase cyclodéaminase est impliquée dans le métabolisme de l'acide folique. C'est une protéine cytosolique spécifique du foie et cible des anticorps anti-LC1. Ces Ac signés HAI-2 chez 30% des patients. Pour ces deux derniers tiers, les anticorps anti-LC1 étaient associés aux anticorps anti-LKM1, tandis que pour le tiers restant, ils étaient isolés. Les anticorps anti-LC1 évoluent avec la progression de la maladie (**Komori, 2021b**).

I.1.4.3.3. Les Anticorps anti-nucléaires (ANA):

Les autoanticorps anti-nucléaires ou ANA (anti-nuclear antibody) ont été décrits pour la première fois en 1954. Ces anticorps ANA ne ciblent pas une seule protéine, mais plutôt un groupe de structures présentes dans le noyau, notamment les centromères, les histones, l'ADN double brin, la chromatine et les complexes ribonucléoprotéiques. Il n'y avait pas de schéma caractéristique associé aux patients d'HAI, mais la réponse la plus courante observée par immunofluorescence chez ces patients était une réponse anti-chromatine homogène. Les anticorps antinucléaires sont les auto-anticorps les moins

spécifiques qui existent chez les patients atteints d'HAI, car ils peuvent également être présents chez les patients atteints d'autres maladies hépatiques auto-immunes (Sebode et al., 2018).

I.1.4.4. Caractéristiques histologiques :

Les manifestations histologiques de l'HAI sont celles de l'hépatite chronique, avec quelques signes caractéristiques qui peuvent être diagnostiques, mais qui ne sont pas tout à fait spécifiques. Il n'y avait pas de différences histologiques entre les deux types d'AIH. Il s'agit généralement d'une combinaison d'inflammation portale et péri portale (souvent principalement des plasmocytes) associée à une hépatite dite d'interface (Figure 01) (Komori, 2021b).

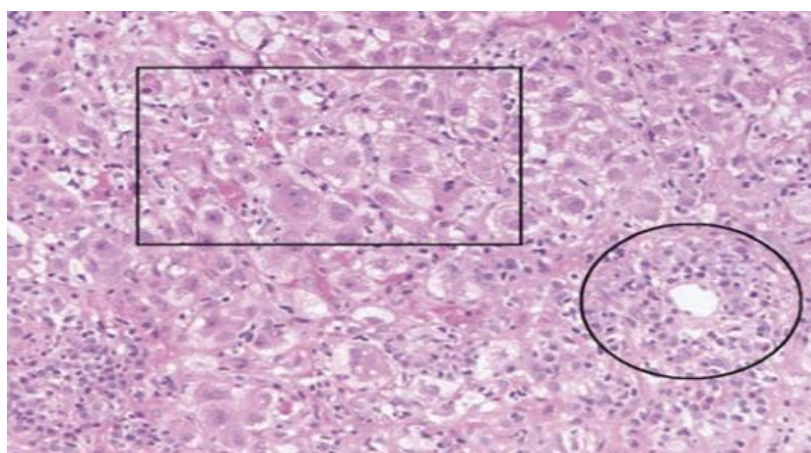


Figure .07. Inflammation portale et péri portale (Komori, 2021b).

(Infiltrats inflammatoires portaux et periportaux (cercle) composés de lymphocytes, macrophages et plasmocytes associés à une hépatite d'interface (rectangle), typique de l'hépatite auto-immune.)

I.1.5. Traitement :

Le traitement repose sur l'association corticostéroïde et immunosuppresseur (azathioprine) qui permet de contrôler la maladie dans la plupart des cas (Beuers et al., 2015b) pour but de limiter l'activité de la maladie et les rechutes ultérieures de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complication (Pariente, 2016b ; Joshita et al., 2018).

I.1.5.1. Traitement standard :

Le traitement habituel de l'hépatite auto immune consiste en l'administration d'une dose initiale de prednisone comprise entre 0,50 et 1,00 mg/kg par jour qui permet d'une suppression suffisante de l'activité inflammatoire, bien que certains centres commencent par une dose initiale élevée de 1,00 mg/kg avec une diminution rapide dans les délais suivants des mois.

Le budésotide avec une dose de 9 mg/J diminué les effets secondaires liés aux stéroïdes, mais il est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose (Pariente, 2016b ; Joshita et al., 2018).

I.1.5.2. Traitement d'entretien :

L'azathioprine c'est le premier choix pour l'entretien thérapeutique dans l'HAI. Elle est idéalement introduite 2–4 semaines après le début de la corticothérapie, elle est débutée à la dose de 50 mg/J (pour minimiser les effets secondaires) après augmentée à 1–2 mg/kg/jour mais selon la réponse individuelle au traitement (Pariente, 2016b ; Joshita et al., 2018).

I.1.5.3. Traitement alternatif :

Dans le traitement de deuxième ligne, l'intolérance et la réponse insuffisante sont deux scénarios différents. En général, l'intolérance au traitement est gérable avec la 6-mercaptopurine (6-MP) ou le mycophénolate mofétil (MMF), tandis qu'une réponse insuffisante au traitement de première intention est plus difficile à gérer (Pariente, 2016b ; Joshita et al., 2018).

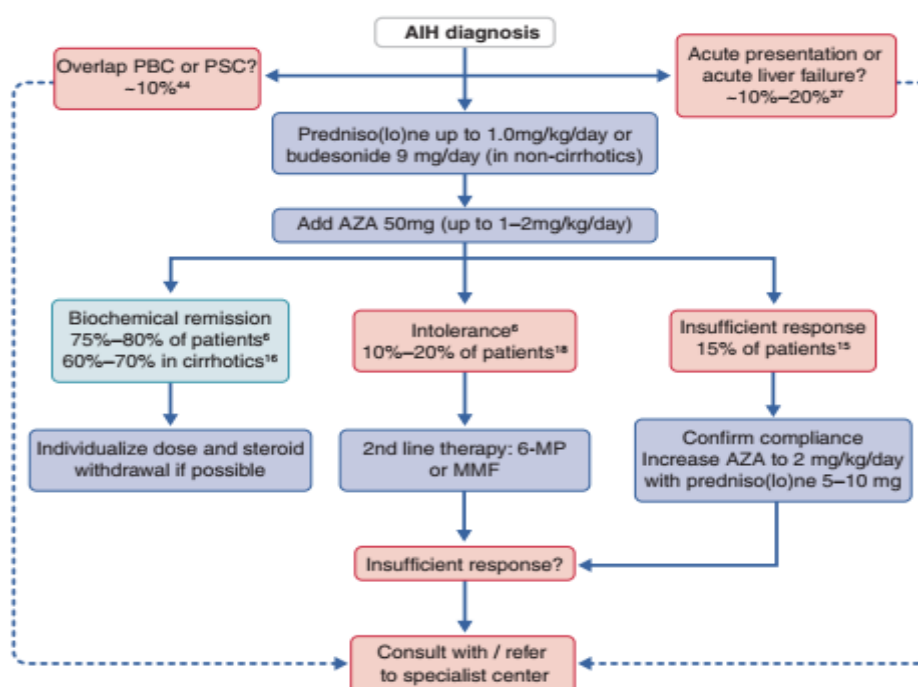


Figure .08. Algorithme de traitement pour un patient adulte présentant une première présentation d'hépatite auto-immune (6-MP : 6-mercaptopurine ; MMF : mycophénolate mofétil ; PBC : cholangite biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive.) (Joshita et al., 2018).

II.2. La cholangite (ex-cirrhose) biliaire primitive :**II.2.1. Définition :**

La cirrhose biliaire primitive a été décrite pour la première fois par Addison & Gull en 1851 et Hanot en 1876. En 2014, les patients souffrant de la CBP dans le monde entier ont réclamé pour changer le nom, les hépatologues aussi étaient d'accord à cause qu'il est nécessaire de changer le nom pour mieux refléter la nature de la maladie. La proposition de changement de nom de la cirrhose

biliaire primitive en « cholangite biliaire primitive » a été approuvée par le Conseil d'administration de l'EASL en novembre 2014, par le Conseil d'administration de l'AASLD en avril 2015 et par le Conseil d'administration de l'American Gastroenterological Association (AGA) en juillet 2015 (**Corpechot, 2013**).

La cholangite biliaire primitive est une maladie hépatique auto-immune qui touche principalement les femmes de plus de 40 ans, sa prévalence varie de 20 à 40 cas pour 100 000 (**Erlinger & Benhamou, 1994**), caractérisée par une inflammation et une destruction des canaux biliaires interlobulaires (les petits canaux qui transportent la bile du foie), cholangite lymphocytaire granulomateuse, avec séro-réactivité typique pour anticorps anti mitochondries. Elle est la plus fréquente des maladies auto-immunes du foie mais en manière générale reste rare (**Leo et al., 2017**).

La CBP évolue schématiquement en 3 phases :

- **Une phase asymptomatique** : pouvant durer plus de 10 ans.
- **Une phase symptomatique** : marquée par une fatigue, un prurit, une cholestase biologique progressive et le développement d'une fibrose hépatique et d'une ductopénie.
- **Une phase terminale** : caractérisée par un ictère permanent associé à une altération de l'état général, à une cirrhose, puis à une insuffisance hépatique conduisant au décès en 2 à 4 ans si une transplantation hépatique (TH) n'est pas envisageable (**Joshita et al., 2017b**).

II.2.2. Etiologie :

L'étiologie de CBP jusqu'à l'instant est mal connue, mais certaines études suggèrent l'intervention des facteurs génétiques (**Paillet, 20201**) et les facteurs environnementaux qui déclenchent une réponse immunitaire adaptative et innée entraîne une inflammation portale et des lésions épithéliales des voies biliaires (**Li et al., 2021**).

- **Terrain génétique :**

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie, car les taux de concordance plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes et le regroupement familial des patients atteints de CBP ont été démontrés dans des nombreuses études familiales et de population.

Les gènes HLA jouent un rôle majeur dans de nombreuses maladies infectieuses et les maladies auto-immunes. Les gènes HLA classiques de classe I (A, B et C) et de classe II (DR, DQ et DP) contiennent des glycoprotéines de la surface cellulaire impliqués dans la liaison et la présentation des peptides du soi ou du non-soi aux récepteurs des lymphocytes T. Les molécules de classe I sont reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ présentant des peptides endogènes et les molécules de classe II sont reconnues par les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ présentant des peptides

transformés provenant d'agents pathogènes exogènes. De plus, les molécules HLA de classe I et II ont des rôles fonctionnels dans les interactions protéiques, la régulation de la transcription impliquée dans la réponse inflammatoire et les interactions cellules NK dans le cadre des immunités adaptative et innées (Erlinger & Benhamou, 1994). Des études pour évaluer les relations entre HLA de classe II et la sensibilité à la CBP ont démontré que les allèles HLA DR*07 et *08 étaient des facteurs de risque de CBP (Dyson et al., 2021).

- **Facteurs environnementaux –phénomènes de mimétisme moléculaire :**

L'exposition à des imitations environnementales de la sous-unité E2 modifiée le complexe pyruvate déshydrogénase mitochondrial qui entraîne une réponse immunitaire contre les cellules épithéliales biliaires (BEC). Suite à l'activation de la réponse immunitaire adaptative par les cellules présentatrices d'antigène portant des auto-antigènes associés au CMH II, des anticorps anti-mitochondriaux spécifiques à la maladie sont produits par des plasmocytes ciblant les épitopes immuno-dominants PDC-E2 sur la membrane mitochondriale interne (Figure.05.1) (Pullen, 2020).

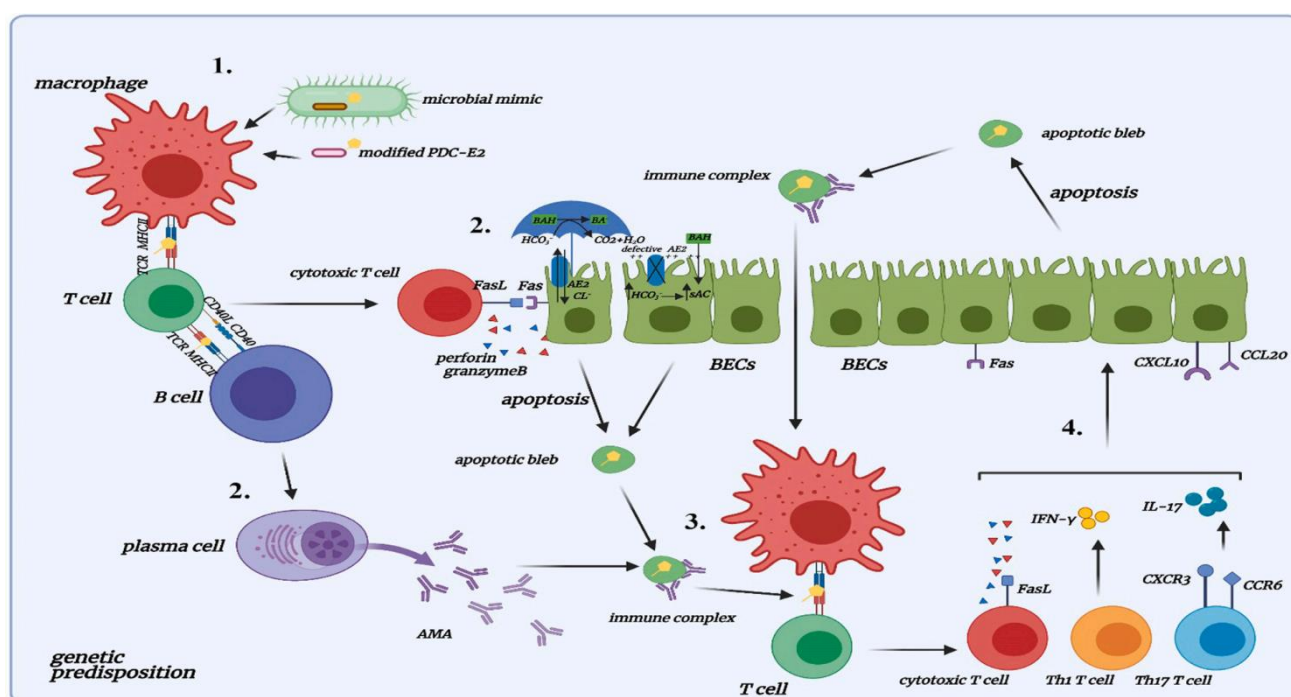


Figure .09.1. La pathogenèse de la CBP (Christophe, 2019).

II.2.3. Physiopathologie :

II.2.3.1. L'exposition de l'épitope :

Les BEC participent à la formation de la bile à travers les canaux et les échangeurs transmembranaires apicaux et basolatéraux, et leur apoptose est une étape critique dans la pathogenèse de la PBC car elle conduit à une exposition d'épitope. Des rapports suggèrent de multiples causes d'apoptose des cellules BEC (Christophe, 2019).

PDC-E2 est un auto-antigène situé sur la membrane mitochondriale interne. Les mimes microbiens ou PDC-E2 modifiés seront phagocytés par les macrophages et présentés aux lymphocytes T, conduisant à la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T effecteurs. Des études antérieures ont montré que les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ de la zone porte des patients atteints de CBP sont fortement infiltrés. Les lymphocytes T CD8⁺ sont des lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les voies biliaires des patients. Ils induisent principalement l'apoptose des BEC en exprimant FasL et en sécrétant de la perforine et granzyme B (**Christophe, 2019**).

L'échangeur d'anions Cl⁻/HCO₃⁻ 2 (AE2), un porteur de soluté membranaire est exprimé dans les BEC et régule le pH intracellulaire et la sécrétion de HCO₃⁻ biliaire. L'AE2 peut protéger les BEC des acides biliaires hydrophobes toxiques en établissant un "parapluie" riche en bicarbonate sur la surface apicale des cholangiocytes. Cependant, lorsque l'AE2 est déficient, les sels biliaires s'acidifient et deviennent hydrophobes, éventuellement transmembranaires, conduisant à l'apoptose. La régulation à la baisse de l'AE2 entraîne un déséquilibre du pH et une alcalinisation de l'environnement intracellulaire, qui peuvent être détectés par l'adénylylcyclase soluble (sAC), un capteur de bicarbonate qui sensibilise les cellules à l'apoptose. Il a été suggéré que les cholangiocytes H69 déficients en AE2 présentent une augmentation de l'ARNm et de la protéine sAC et qu'une sAC élevée augmente l'apoptose induite par les sels biliaires. (Figure.05.2) (**Christophe, 2019**).

II.2.3.2. Activation immunitaire :

Normalement, les cellules apoptotiques modifient le PDC-E2 mitochondrial en se liant de manière covalente au glutathion, ce qui ne se produit pas dans la CBP, et l'épitope lysine-lipoylé reste immunologiquement intact avec des bulles apoptotiques. Ce composé est reconnu par l'AMA circulant et les complexes antigène-anticorps qui en résultent stimulent ensuite le système immunitaire, entraînant une activation immunitaire généralisée conduisant à une apoptose croissante des BEC. Une perte marquée de tolérance au PDC-E2 entraîne une réponse immunitaire ciblée contre les BEC, entraînant une dérégulation des systèmes immunitaires inné et adaptatif. L'inflammation granulomateuse, l'augmentation de la production de cellules NK et d'IgM polyclonales et les réponses des cytokines soulignent l'importance de la réponse immunitaire innée dans la pathogenèse de la CBP. Cependant, la réponse immunitaire innée n'est pas suffisante pour provoquer à elle seule la rupture de la tolérance. Les PAMP microbiens, les lipopolysaccharides (LPS) et l'acide lipotéchoïques dans la bile peuvent se lier aux TLR de surface cellulaire sur les BEC, entraînant des lésions biliaires par la voie pro-inflammatoire du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et la libération de chimiokines (IL-8 et CX3CL1). CX3CL1 attire les lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ vers la voie porte chez les patients atteints de CBP. Les cellules NKT sont des cellules effectrices innées régulées par la présentation de

l'antigène CD1d, et une fréquence accrue de cellules NKT restreintes au CD1d a été signalée dans la PBC et une proportion plus élevée dans le foie par rapport aux dispositifs sanguins. En outre, un lien potentiel entre les armes innées et adaptatives a été signalé, à savoir, à des rapports NK / BEC élevés, l'attaque des cellules NK sur les BEC conduit à la libération d'auto-antigènes, mais à des rapports NK / BEC faibles, les BEC sont indirectement détruits par l'IFN- γ sécrété par les cellules NK, ce qui induit l'expression de HLA-II sur les BEC, qui sont ensuite ciblés par les lymphocytes T CD4+ autoréactifs. Le rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la CBP est souligné par la présence d'AMA hautement spécifique et la forte infiltration de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans la veine porte des patients atteints de cette maladie. Les voies portes de la CBP est enrichie en chimiokines, y compris CXCL10, CXCL9 et CX3CL1, qui recrutent des lymphocytes T CD4+ et CD8+ avec des récepteurs apparentés, où les lymphocytes T CD4+ et CD8+ jouent un rôle important dans l'apoptose des BEC. Indépendamment des auto-anticorps détectables, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène ont été enrichis de 100 fois et 10 fois, respectivement, dans le foie par rapport au sang périphérique. Plusieurs autres sous-populations de cellules T ont également été impliquées dans la PBC, telles que la cellule T auxiliaire 17 (Th17) et la cellule T régulatrice (Treg). Une augmentation des cellules Th17 dans le foie des patients atteints de CBP par rapport aux témoins a également été rapportée, avec une augmentation de l'infiltration hépatique de Th17, mais une diminution des cytokines Th17 circulantes avec la progression de la fibrose. Il a été rapporté qu'une réduction relative du nombre de Tregs dans le sang périphérique a été observée chez les patients atteints de CBP par rapport aux patients témoins, et que les Tregs intrahépatiques sont également réduits chez les patients atteints de CBP, le rapport intrahépatique CD8/Treg étant plus élevé chez les patients atteints de CBP. Ceux atteints de CBP par rapport aux patients sans lésion des voies biliaires. (Voir la figure.05.3) (Christophe, 2019).

II.2.3.3. Géo-épidémiologie et cartographie des covariables environnementales de la cholangite biliaire primitive :

Une étude a démontré de nouvelles découvertes de regroupement de maladies et l'associations avec des facteurs de risque environnementaux putatifs. Une prévalence élevée de CBP a été constatée dans les zones urbaines post-industrielles avec un fort héritage minier et une protection environnementale accrue. Exactement, une augmentation très significative de l'effet, suggérant une forte association entre PBC et l'extraction du charbon et du cadmium (voir la fig.06). Le risque distinct les profils associés à la maladie n'ont pas été précédemment rapportés et ajoutent de manière significative à la littérature actuelle.

Ce les travaux suggèrent qu'il pourrait y avoir une prédisposition commune (comme la génétique) dans la population affectée avec différents déclencheurs et voies alternatives déterminant le phénotype expression de l'auto-immunité (Bowlus & Gershwin, 2014).

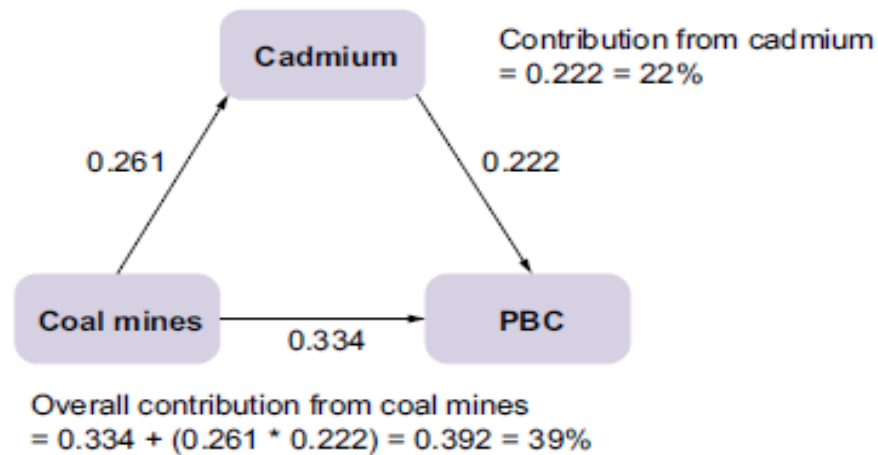


Figure.10. Modèle d'équation structurelle pour PBC et distribution des mines de charbon et les niveaux de cadmium dans l'environnement (Bowlus & Gershwin, 2014).

II.2.4. Diagnostic :

Certain nombre de critères étaient nécessaires pour établir le diagnostic de CBP :

II.2.4.1. Caractéristiques cliniques :

Les symptômes apparents ce sont des démangeaisons ou de fatigue peuvent éveiller l'attention. La CBP ne provoque aucune anomalie de la morphologie hépatique détectable par imagerie. Quoi qu'il en soit, une échographie abdominale doit être effectuée pour exclure une obstruction mécanique des voies biliaires, y compris des lésions massives obstructives et des anomalies de la vésicule biliaire.

II.2.4.2. Examens biologiques :

La CBP doit être suspectée chez les patients avec des élévations chroniques de l'AST, de l'alanine aminotransférase (ALT) (ALAT>5N), PAL (PAL>1,5xN). L'PAL élevée est la marque biomécanique caractéristique de la cholestase et bilirubine totale avec ou sans symptômes spécifiques à la CBP tels que prurit ou fatigue. Une augmentation de gamma-glutamyl transférase (GGT) est également une caractéristique diagnostique de la CBP. En particulier d'immunoglobuline M (IgM), peuvent être observées chez les patients atteints de CBP (Gonzalez & Washington, 2018).

Test (Biochimie)	Détection
PAL	↑
AST/ALT	↑
GGT	↑
IgM	↑
AMA (.1/40)	+
Specific ANA	+
Anti-centromere	+
Bilirubin	↑
INR	↑
Albumin	↓

Tableau .03. Tests de laboratoire demandé dans BPC (**Gonzalez & Washington, 2018**).

↑: augmentation , ↓: diminution , + : présence .

II.2.4.3. La présence des auto-anticorps :

Les auto-anticorps sériques sont des outils importants pour diagnostiquer les maladies auto-immunes.

- **Anticorps anti-mitochondries (AMA) :** L'AMA est un anticorps hautement spécifique pour la CBP et est considérée comme la marque sérologique de cette maladie. (**Park et al., 2022**). Les titres d'AMA ne sont pas corrélés à l'activité et à la gravité de la maladie malgré le fait que la positivité AMA est un indicateur fort de CBP (**Barbosa et al., 2018**).
- **Anticorps anti-nucléaires (ANA) :** Une famille d'anticorps dirigés contre divers antigènes nucléaires, les ANA, est également associée à la PBC. Environ 50 % des patients atteints de CBP sont positifs pour les antigènes cibles ANA spécifiques de la CBP. Par conséquent, les patients atteints de CBP AMA négative peuvent être diagnostiqués avec une CBP (**Park et al., 2022**).

II.2.4.4. Examen histologique :

La biopsie est cliniquement utile pour la stadification de la maladie, les résultats typiques de la CBP sur la coloration à l'hématoxyline-éosine comprennent une inflammation portale lymphoplasmocytaire légère à modérée avec une hépatite d'interface variable, des voies biliaires interlobulaires déformées par les lymphocytes (**Barbosa et al., 2018**).

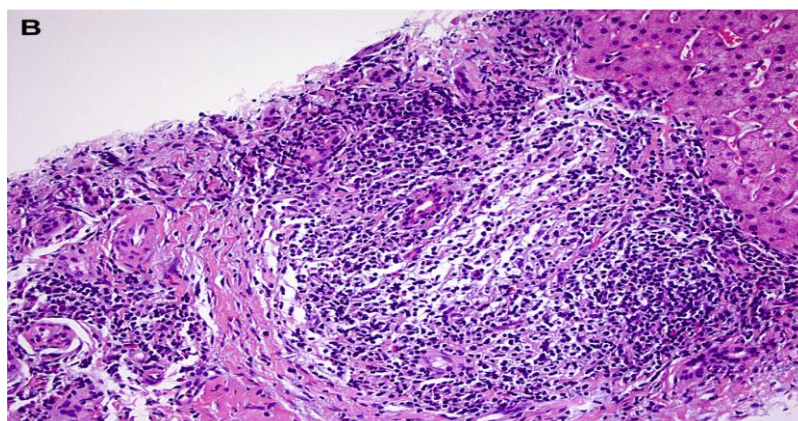


Figure.11. Le canal interlobulaire de ce tractus porte est déformé et des lymphocytes envahissent les cellules épithéliales (Barbosa et al., 2018).

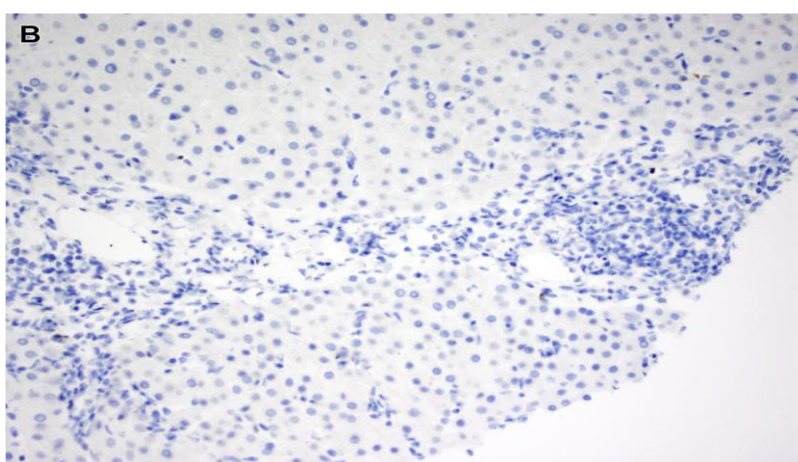


Figure .12. Les derniers stades de la CBP, le coupe met en évidence l'épithélium biliaire, confirme l'absence d'un canal biliaire (Barbosa et al., 2018).

II.2.5. Traitement :

II.2.5.1. Thérapies actuellement approuvées pour la CBP :

- **UDCA** : l'UDCA était un traitement de première ligne accepté pour la CBP. Il cible la sécrétion de bile et la synthèse des acides biliaires pour améliorer les marqueurs biochimiques, les résultats histologiques, les taux de complications et la survie sans greffe (Barbosa et al., 2018).
- **Obeticholic Acid (OCA)** : L'OCA est le premier nouvel agent sous licence d'appoint au-delà de l'utilisation traditionnelle de l'UDCA seul dans la CBP. L'OCA, un analogue d'acide biliaire hydrophobe semi-synthétique (Barbosa et al., 2018).

II.2.5.2. Nouvelles thérapies actuellement à l'étude pour la CBP :

- **Agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)** : PPAR, un récepteur hormonal nucléaire, participe à de multiples processus métaboliques, y compris la régulation de l'homéostasie des acides biliaires

- **Budesonide** : C'est la deuxième génération de corticostéroïdes, a un métabolisme de premier passage élevé dans le foie ; ainsi, moins d'effets indésirables systémiques sont rapportés que les glucocorticostéroïdes conventionnels (**Barbosa et al., 2018**).
- **Analogue du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) 19** : une hormone endocrine, est induit dans l'intestin avec l'activation de FXR. Dans le foie, le FGF19 supprime l'expression du CYP7A1, le gène codant pour le cholestérol 7-hydroxylase, qui catalyse la première étape limitante de la voie classique de synthèse des acides biliaires (**Barbosa et al., 2018**).
- **Baricitinib** : Une nouvelle petite molécule approuvée en 2018 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, est un inhibiteur de Janus kinase (JAK) 1 et 2. (**Barbosa et al., 2018**).
- **S-adenosyl-L-méthionine (SAME)** : Est une molécule endogène aux propriétés hépatoprotectrices liées à la régulation redox et à la méthylation .SAME non seulement maintient la fonction mitochondriale en augmentant les niveaux de glutathion, mais réduit également la fibrose. (**Barbosa et al., 2018**).
- **Les cellules souches mésenchymateuses** : La transplantation hépatique (LT) reste le traitement le plus essentiel pour les patients atteints de CBP avancée en phase terminale. (**Barbosa et al., 2018**).

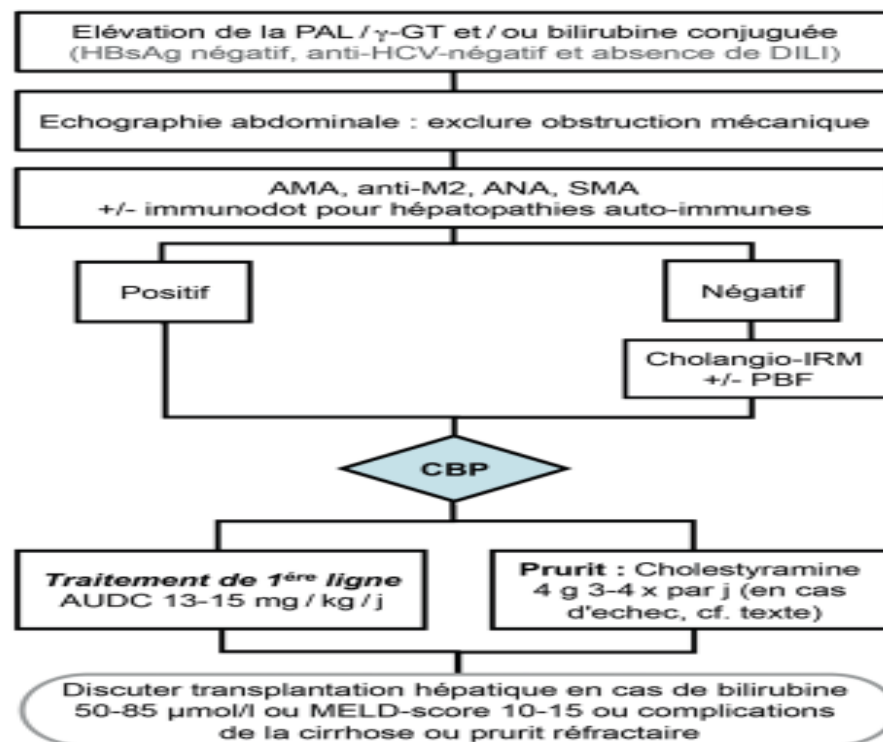


Figure .13. Algorithme de traitement pour le CBP (Song et al., 2020).

II.3. Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) :

II.3.1. Définition :

La cholangite sclérosante primitive est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisé par des rétrécissements au sein de l'arbre biliaire intrahépatique et extrahépatique (**Singh & Talwalkar, 2013 ; Bowlus et al., 2019**). Cela entraîne que la bile, qui normalement s'écoule à travers les canaux biliaires vers les intestins, ne peut être drainée correctement et s'accumule dans le foie. CSP estimée à 1 pour 100 000 populations, et augmente le risque de cancer hépatobiliaire, notamment de cholangiocarcinome et de cancer de la vésicule biliaire. En générale, le cancer est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de CSP. L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 40 ans ou plus, fréquente chez les femmes (**HABES, 2019**).

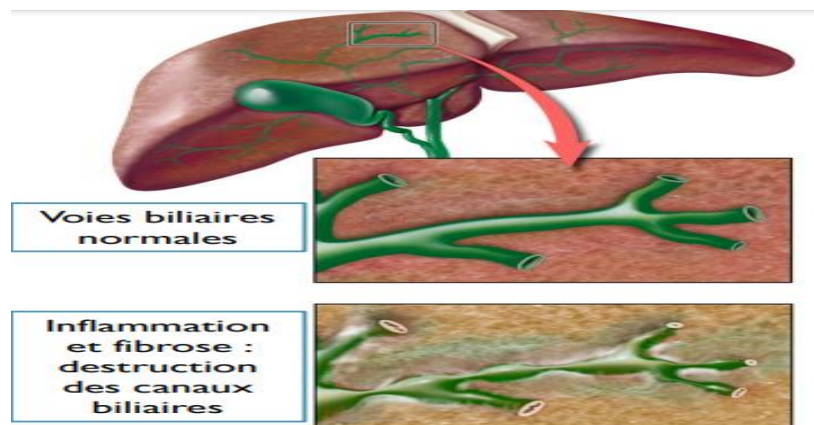


Figure.14. Voies biliaire normales et en cas pathogène (**HABES, 2019**).

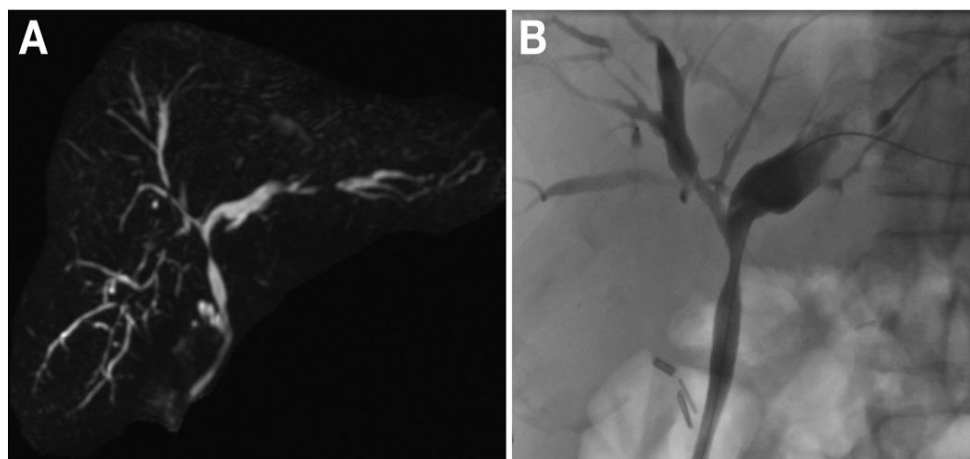
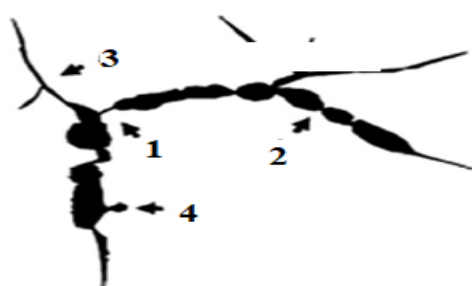


Figure.15. Résultats cholangiographiques typiques de la CSP

A: MRCP montrant de multiples sténoses et dilatations de l'arbre biliaire, affectant l'arbre biliaire intrahépatique et extrahépatique. B: CPRE avec des résultats typiques d'élagage et un aspect perlé de la arbre biliaire (**Tanaka & Takikawa, 2013**).



- 1- Sténose en bande.
- 2- Aspect perlé
- 3- Aspect d'arbre taillé
- 4- Epanchement ressemblant à un diverticule

Figure.16. La comparaison schématique des résultats cholangiographiques de la CSP (Dyson et al., 2018).

II.3.2. Etiologie :

La CSP est une maladie complexe et nous ne comprenons pas très bien quelles sont ses causes.

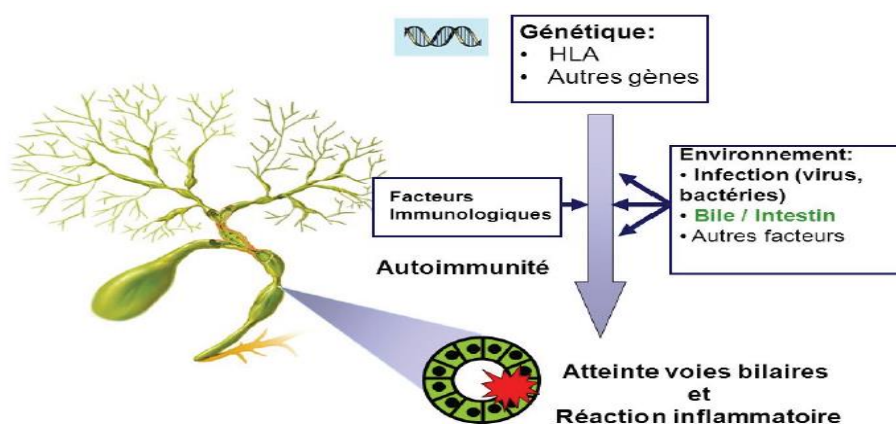


Figure.17. Les hypothèses de l'étiologie de CSP (HABES, 2019).

- **Terrain génétique :**

Des études d'association à l'échelle du génome dans la CSP ont montré de fortes associations avec les haplotypes HLA, en particulier HLA- DR3 (DRB1*0301) et HLA-B8 (B*0801). (Johanet et al., 2017 ; Prokopič & Beuers, 2021).

- **Facteur environnemental :**

À ce jour, aucun facteur environnemental causal définitif n'a été identifié, sans déclencheurs connus de manifestations de la maladie. Un indice des facteurs environnementaux pourrait provenir de la répartition géographique de la maladie avec sa prédominance dans le nord de l'Europe. Les différences de mode de vie, d'alimentation et de conditions de vie sont toutes réparties au niveau régional. L'exposition microbienne pourrait également jouer un rôle dans la formation du répertoire immunitaire, en particulier pendant l'enfance, en tant que déclencheur direct de maladies infectieuses, ou dans les différences du microbiome intestinal. La rupture de la tolérance à un microbiome biliaire

pourrait donc être une hypothèse intéressante pour une pathogenèse immunitaire de la cholangite sclérosante primitive (Johanet et al., 2017 ; Prokopič & Beuers, 2021).

Les maladies inflammatoires de l'intestin, présentent chez 70 % des patients avec la cholangite sclérosante primitive, sont la plus forte facteur de risque. À leur tour, 5 à 10 % des patients atteints de colite présentent ou développent cholangite sclérosante primitive. Notamment, GWAS analyse ont révélé que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn étaient génétiquement plus proches les uns des autres que du CSP, renforcer l'argument bien que la maladie intestinale inflammatoire et la CSP surviennent fréquemment chez le même patient (Voir la figure.14) (Johanet et al., 2017 ; Prokopič & Beuers, 2021).

L'important degré d'homologie de structure entre la protéine bactérienne FtsZ (« Filamentous temperature sensitive protein Z impliquée dans la division cellulaire et la bêta-tubuline proposée comme cible des p-ANCA atypique est en faveur d'une participation bactérienne à la maladie. Cette protéine FtsZ est abondante dans la microflore intestinale et pourrait expliquer l'association fréquente de la CSP aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Liwinski & Schramm, 2018).

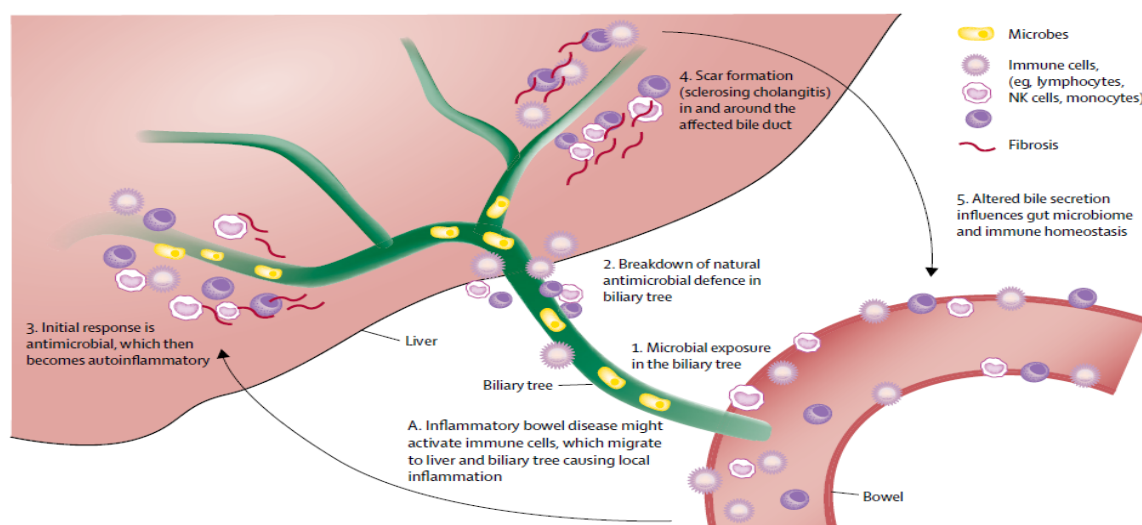


Figure.18. Pathogenèse possible de la cholangite sclérosante primitive (Prokopič & Beuers, 2021).

II.3.3. Physiopathologie :

- **L'hypothèse parapluie du bicarbonate biliaire :**

La cholangite sclérosante primitive se caractérise par l'interaction entre inflammation, fibrose et cholestase. À la lumière de l'association génétique, à médiation immunitaire est déclenchées par cellules T restreintes par HLA conduisant à la libération de cytokines.

La cholestase peut devenir auto-entretenu, le milieu toxique biliaire entraînant un cycle de lésions progressives. L'importance du processus cholestatique est indiquée par les gènes putatifs de

susceptibilité à la cholangite sclérosante primitive codant pour le récepteur apical des sels biliaires TGR5 (également connu sous le nom de GPBAR1) et l'enzyme stabilisatrice du glycocalyx fucosyltransférase 2 (FUT2), qui entraînent une protection des cholangiocytes contre les acides biliaires potentiellement toxiques comme l'acide glycochenodésoxycholique. Les cholangiocytes sont exposés aux sels biliaires monomères à des concentrations millimolaires environ 1000 fois plus élevées que les autres cellules du corps. Un parapluie de bicarbonate biliaire dit alcalin à la surface de la cellule pourrait maintenir les molécules de sels biliaires dans un état de charge négative empêchant la protonation et l'invasion incontrôlée des acides biliaires apolaires dans les cholangiocytes avec les cellules subséquentes dégâts et mort. De plus, une sécrétion adéquate de bicarbonate intracellulaire protège les cholangiocytes de l'apoptose induite par les sels biliaires, sensibles au bicarbonate et dépendante de l'adénylate cyclase soluble. Le TGR5 détecte les concentrations de sels biliaires hydrophobes et stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonate, stabilisant ainsi le parapluie de bicarbonate biliaire. FUT2 est pertinent pour un glycocalyx stable, un élément clé du parapluie de bicarbonate biliaire dans les cholangiocytes. Des variantes Le dysfonctionnement du TGR5 (impliqué dans la sécrétion de HCO_3^-) ou de l'enzyme stabilisatrice du glycocalyx FUT2 (impliqué dans la formation du parapluie) a été discuté comme affaiblissant le HCO_3^- biliaire dans certaines cohortes de patients atteints de cholangite sclérosante primitive (Prokopič & Beuers, 2021).

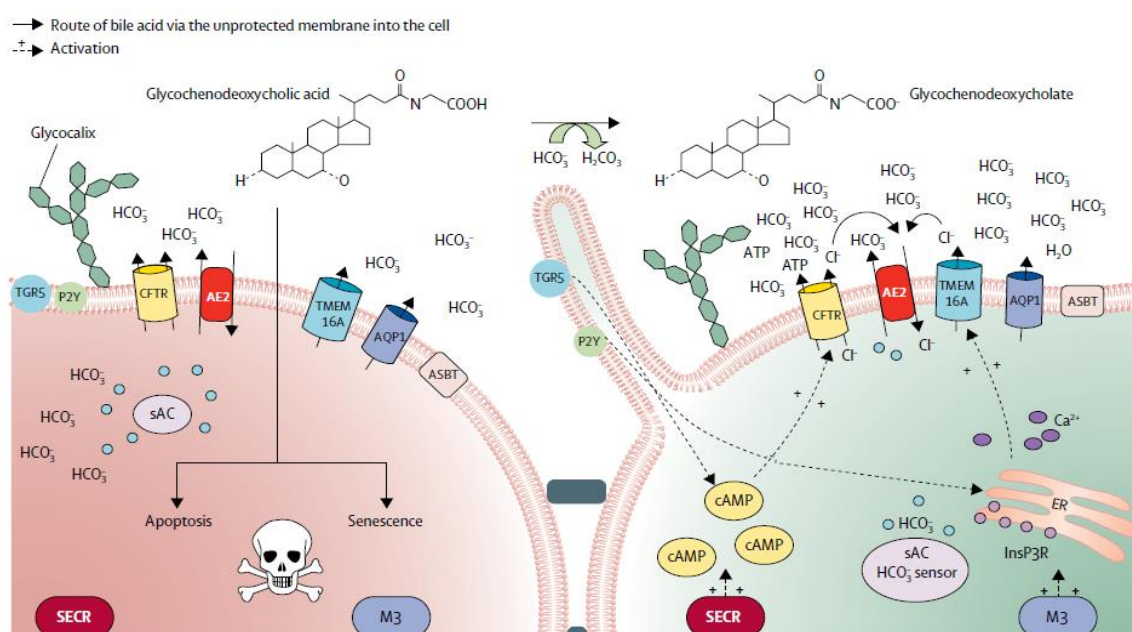


Figure.19. L'hypothèse parapluie du bicarbonate biliaire (Prokopič & Beuers, 2021).

II.3.4. Diagnostic :

Une majorité de patients atteints de CSP sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Il est possible de définir plusieurs symptômes pouvant survenir aux premiers stades de la maladie représentant le plus souvent des signes de complications de la maladie.

II.3.4.1. Caractéristiques cliniques :

- Douleur abdominale dans l'hypochondre droit.
- Un prurit de sévérité variable affectant principalement les membres.
- Fièvre et des frissons.
- La fatigue et jaunisse. (Liwinski & Schramm, 2018b).

II.3.4.2. Examens biologiques :

Taux sériques élevés de la phosphatase alcaline, un élévation des transaminases (p. ex., alanine transaminase, aspartate transaminase) pourrait suggérer une manifestation plus inflammatoire de la maladie. Concentrations élevées de bilirubine sérique suggèrent la possibilité d'une maladie plus avancée, d'une cirrhose ou sténoses biliaires dominante (Prokopič & Beuers, 2021).

II.3.4.3. La présence des auto-anticorps :

Les auto-anticorps (pANCA atypique, ANA, ASMA) peuvent également être positifs chez une grande partie des patients.

- **Antineutrophile périnucléaire atypique** : sont un groupe d'anticorps qui réagissent avec les antigènes cytoplasmiques dans les neutrophiles humains anticorps cytoplasmiques, retrouvé chez 50 à 70 % des cas.

II.3.4.4. cholangiogramme typique :

Un cholangiogramme typique en PSC montre un rétrécissement irrégulier des canaux de la bil avec des restrictions annulaires courtes multifocales courtes et / ou des restrictions extrahépatiques alternant avec des segments légèrement dilatés, créant un motif « perlé » (Liwinski & Schramm, 2018b).

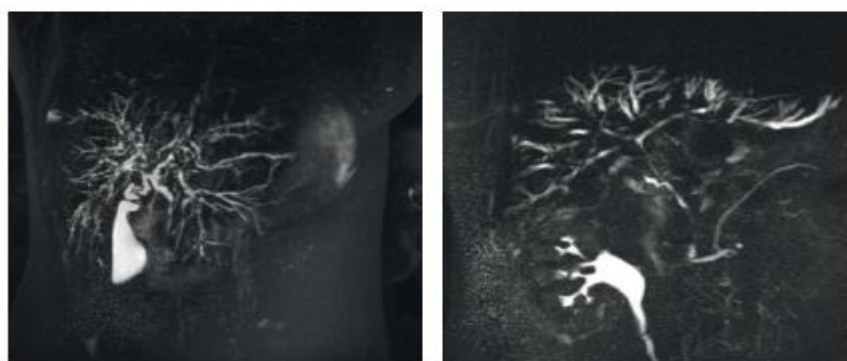


Figure.20. Caractéristiques typiques de la cholangite sclérosante primaire (Prokopič & Beuers, 2021).

II.3.4.5. Examen histologique :

L'examen histologique n'est pas spécifique au PSC, est un modèle de « peau d'oignon » imitant la fibrose périductale concentrique avec infiltration lymphocytaire et œdème portal. (Liwinski & Schramm, 2018b).

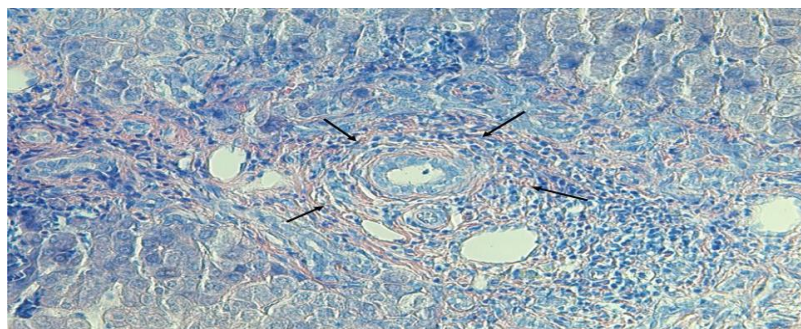


Figure.21. Résultats histologiques dans PSC. Fibrose périductale concentrique (« Skin à l'oignon », indiqué par des flèches) avec œdème et infiltrat de cellules portables inflammatoires (Liwinski & Schramm, 2018b).

II.3.5. Traitement :

II.3.5.1. Traitement médical :

Aucun médicament ou traitement unique ne s'est avéré prolonger la survie sans transplantation dans la cholangite sclérosante primaire. Cependant, les preuves qui montrent un avantage à long terme de l'acide ursodésoxycholique (UDCA) ne sont pas claires et son utilisation reste controversée. (Liwinski & Schramm, 2018b).

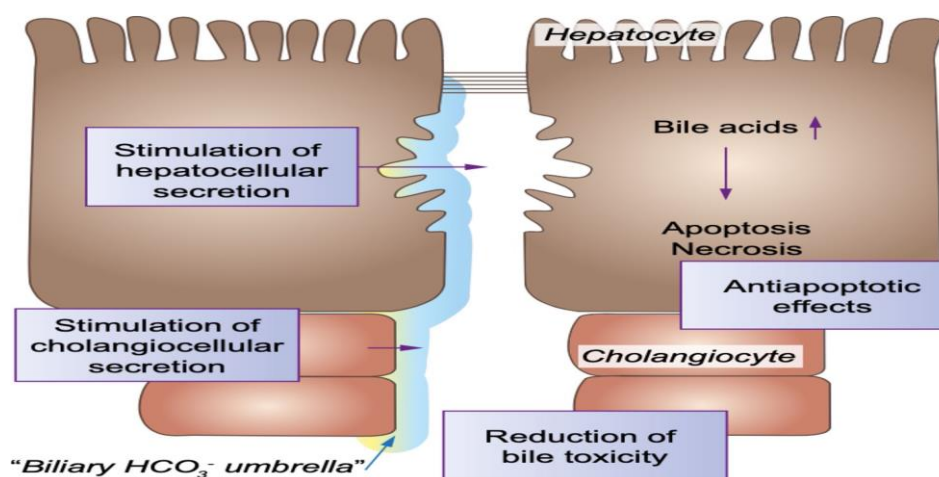


Figure.22. Mécanismes majeurs et sites d'action de l'UDCA dans les maladies cholestatiques (Liwinski & Schramm, 2018b).

II.3.5.2. Transplantation comme approche de traitement :

La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif pour la cholangite sclérosante primaire, mais avec un risque substantiel de récurrence de la maladie (Liwinski & Schramm, 2018b).

CHAPITRE 03



*Exploration Immunologique
des Hépatopathies Auto
Immunes*

La sensibilité et la spécificité des différents tests utilisés pour détecter les auto-anticorps peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre pour plusieurs raisons : il n'existe pas de tests standardisés au niveau international, et les valeurs normales peuvent varier selon les populations étudiées.

Comme leur nom l'indique, les antigènes ciblés par les ANA se trouvent dans le noyau des cellules et font partie des nucléoprotéines, des protéines associées aux acides nucléiques, à l'ADN ou à l'ARN. Plus précisément, les ribonucléoprotéines sont des protéines associées à l'ARN. Deux méthodes sont couramment utilisées pour rechercher les ANA : IFI et ELISA ou ImmunoDot. En général, l'IFI est considérée comme une méthode très sensible mais peu spécifique, alors que l'ELISA et l'ImmunoDot détectent les anticorps spécifiques aux nucléoprotéines bien caractérisées, qui sont plus spécifiques mais moins sensibles (Petitpierre et al., 2009).

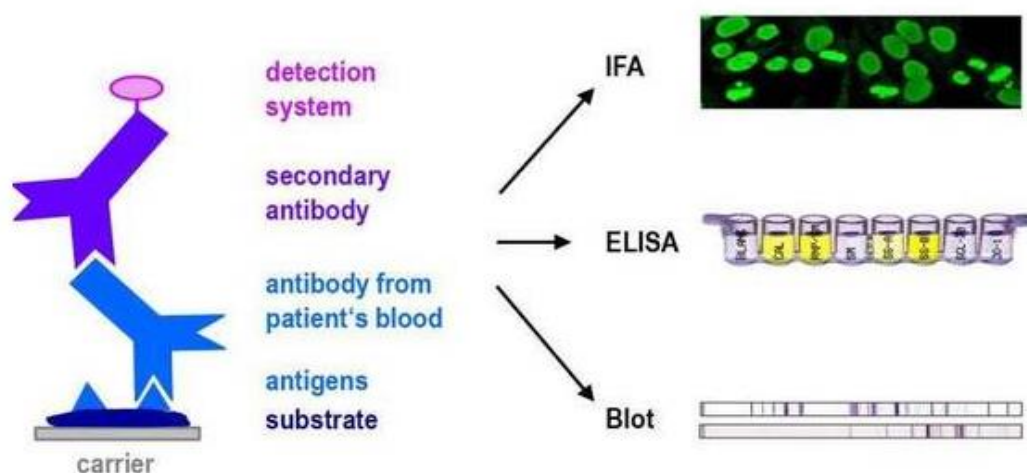


Figure.23. Protocole expérimentale pour détection des Auto Anticorps (Komorowski, n.d).

III.1. Technique d'Immunofluorescence indirecte (IFI) :

III.1.1. Historique :

Dès 1936, le biologiste médical Albert Hewitt Coons (1912-1978), professeur de bactériologie et d'immunologie à l'Université de Harvard, a tenté de colorer les anticorps pour leurs cibles, démontrant avec succès des antigènes pneumococciques dans les lésions rhumatismales articulaires aiguës. Il interrompt son travail pendant la guerre pour compléter l'immunofluorescence.

Au début des années 1950. Ce développement a révolutionné le domaine de la biologie médicale, en particulier la sérologie et l'auto-immunité. En 1957, la méthode d'immunofluorescence pour détecter les anticorps antinucléaires est née. Grâce aux lampes UV récupérées dans un avion de la seconde guerre mondiale et des anticorps anti-immunoglobuline humains marqués à la fluorescéine dans des conditions dangereuses (utilisation de phosgène) par George Friou, directeur des maladies

infectieuses à l'hôpital West Haven et il montre que le sérum lupique se fixe aux noyaux cellulaires. Dans la même année, Anderson décrit les Ac anti-surrénaux, puis en 1961 Beck décrit les premiers Ac anti-nucléaires fluorescents.

Avec la mise sur le marché des microscopes à fluorescence à la fin des années 60, l'immunofluorescence s'est généralisée dans les laboratoires et des nombreux autoanticorps ont été découverts :

- En 1962 Taylor décrit les Ac anti-cellules pariétales.
- En 1965 Walker décrit les Ac anti-mitochondries.
- En 1973 Rizzetto décrit anticorps anti-LKM.
- ANCA décrit par Davies, 1982 et Van der Woude, 1985
- Cytosol hépatique décrit par Martini, 1989.

III.1.2. Principe :

L'IFI utilise les propriétés de la réponse antigène/anticorps. Les anticorps ont la propriété unique de se lier spécifiquement à un épitope ou à un déterminant d'un antigène, qu'il soit exogène ou endogène (autoantigène en ce cas), par l'intermédiaire de son paratope ou site d'anticorps. L'antigène-anticorps est révélé par un anticorps marqué spécifique de l'isotype de l'anticorps primaire. Lors de la première incubation, le sérum du patient (source potentielle d'auto-anticorps) entre en contact avec la matrice (tissus ou cellules déposés dans les puits d'une lame de microscope). Après lavage, afin d'éliminer de manière non spécifique les protéines faiblement immobilisées, une deuxième incubation est réalisée avec un antiserum spécifique d'immunoglobuline humaine marqué par un colorant fluorescent. Excité par la lumière aux longueurs d'onde ultraviolettes. Trois sont couramment utilisés: l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), la phycoérythrine (PE) et la rhodamine. La lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence équipé en épiillumination (Xie., *et al* 2017), (Joshi., *et al* 2017).

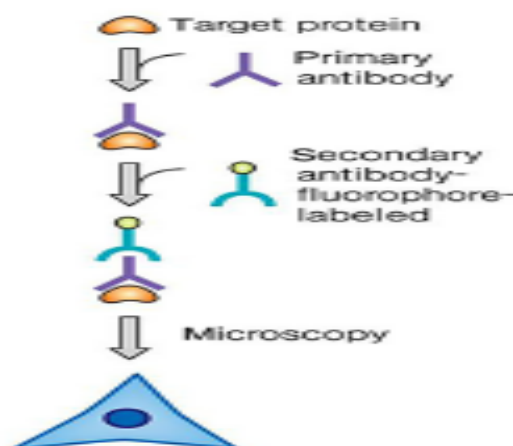


Figure.24. Le principe de l'immunofluorescence Indirecte (Ryu, 2017).

Le dépistage des ANA a été effectué à l'aide d'un Substrat Hep-2. Une dilution de dépistage de 1:80 a été utilisée pour les patients adultes et de 1:40 a été utilisée pour les patients pédiatriques. Les échantillons positifs ont ensuite été dilués jusqu'à 1:320 pour déterminer le titre. Le sérum dilué dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) a été incubé avec un substrat de cellules Hep-2 fixé pendant 30 minutes à température ambiante. Les lames ont été lavées deux fois pendant cinq minutes avec du PBS, incubées pendant 30 minutes supplémentaires avec une IgG anti-humaine conjuguée marquée par fluorescence. Ensuite, une lamelle a été placée sur la lame et analysée à l'aide d'un microscope à fluorescence à un grossissement de 40x. La fluorescence de chaque échantillon a été comparée au contrôle négatif, et le modèle de fluorescence a été déterminé et enregistré (**Chauhan et al., 2019**).

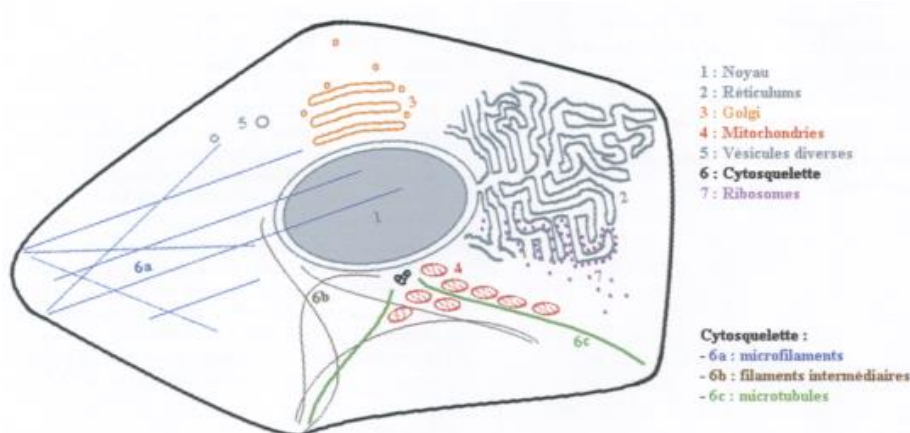


Figure.25. Schéma simplifié de cellule Hep-2 (**Renier et al., 2006**).

Les aspects de fluorescence sont nombreux et les plus fréquemment rencontrés sont:

- ✓ **Fluorescence homogène** : Les auto-anticorps ainsi identifiés reconnaissent le matériel génétique du noyau : histones, nucléosomes, ADN.
- ✓ **Fluorescence nucléolaire** : Elle correspond à la présence d'anticorps anti-topoisomérase 1 ou d'anticorps Scl70 favorisant la sclérose systémique.
- ✓ **Fluorescence mouchetée** : C'est le plus courant. Ces anticorps reconnaissent les antigènes solubles du noyau et sont appelés anticorps anti-ENA. Ils comportent :
 - Les anti-RNP
 - Les anti-Sm
 - Les anti-SSA
 - Les anti-SSB
- ✓ **Fluorescence cytoplasmique** : Il existe de nombreux types d'anticorps Anti-cytoplasmiques, et tous ne sont pas strictement dirigés contre les antigènes nucléaires. Ils peuvent cibler les ribosomes dans le cadre de lupus avec symptômes neurologiques. De la même manière :

- Les anti-mitochondries sont trouvés dans la Cirrhose Biliaire Primitive (CBP).
- Les anti-actine sont trouvés dans les hépatopathies auto-immunes (HAI).
- Les **anti-Jo1** sont trouvés dans les myopathies inflammatoires (**Attal, 2012**).

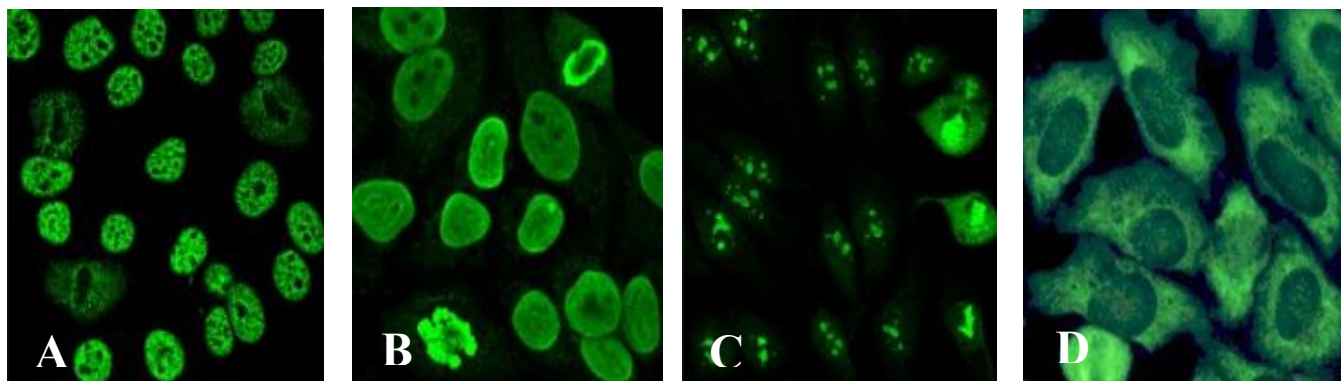


Figure.26. Aspects de la fluorescence lors de la recherche d'AAN par IFI sur cellules HEP2.
A: Moucheté, B: Homogène, C: Nucléolaire, D: Cytoplasmique
(Lounici *et al.*, 2012 ; Attal, 2012).

III.2. Technique d'Immuno-Dot :

III.2.1. Historique :

La technique Immuno-Dot pour la détection des anticorps a été introduite en 1982 par Paul Herbrinck et al sous le nom "Antigen Spot Test" ou AST. Les auteurs se sont inspirés d'une technique de western blotting ou immuno-transfert ou immunoempreinte, mise au point par Towbin depuis quelques années. Cependant, contrairement à ces dernières, les protéines ne sont pas transférées du gel d'acrylamide vers la membrane de nitrocellulose, mais sont appliquées directement sur les bandes sous forme de spots, formant des "dots". D'autres supports ont été développés à partir de dérivés de cellulose ou de nylon pour augmenter la capacité d'adsorption et réduire le bruit de fond lors de la teinture. La capacité d'adsorption de la membrane est nettement supérieure à celle de la plaque ELISA.

III.2.2. Principe :

Le dosage Immuno-Dot est basé sur le dosage Immuno-Enzymatique classique dans lequel plusieurs paramètres peuvent être testés simultanément. Le système D-tek Blue Diver ANA Quantrix (réf. ANA25Q-24) a été utilisé pour la détection quantitative d'un panel de 25 antigènes conformément aux instructions du fabricant. Nucléosomes purifiés, ds-DNA, histones, Sm, RNP68kD/A/C, Sm/RNP, SSA/Ro 60kD, SSA/Ro 52kD, SSB, Scl-70, Ku, PM-Scl 100, Mi-2, Jo-1, PL-7, PL-12, SRP-54, Ribosomes P0, CENP-A/B, PCNA, sp100, gp210, M2 recombinant, M2 natif et F-actine sont liés en trois exemplaires sur la membrane de nitrocellulose. Deux contrôles d'échantillon, une courbe d'étalonnage avec mesure à blanc, des contrôles de conjugué et des contrôles

de substrat sont également présents en triple dans la bandelette. Après le test, les bandelettes ont été scannées et les intensités ont été évaluées à l'aide d'un logiciel informatisé. Plus précisément, les échantillons avec des valeurs > 6 UA/ml ont été considérés comme positifs, les échantillons < 6 UA/ml négatifs (Chauhan *et al.*, 2019).

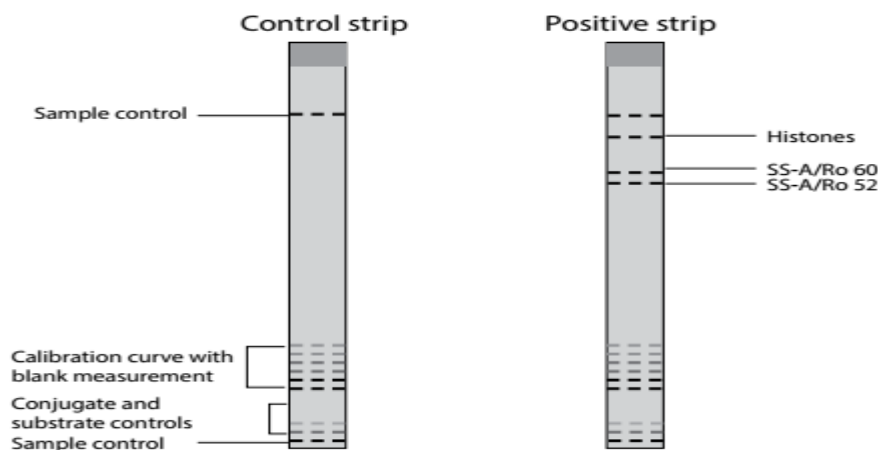


Figure .27. Bandelettes de test Immuno-Dot montrant le contrôle et bandelette d'échantillon positif (Chauhan *et al.*, 2019).

III.3. Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay Indirect (ELISA Indirect) :

III.3.1. Historique :

La technique ELISA a été conceptualisée et développée par deux scientifiques suédois Peter Perlmann (chercheur principal) et Eva Engvall à l'Université de Stockholm en 1971. A la fin des années 1960, Stratis Avrameas et GB Pierce ont développé l'immuno-enzymologie comme technique d'analyse par la réaction entre des antigènes et des anticorps utilisant des enzymes comme marqueurs. Les types d'ELISA ont été découverts :

- Competitive ELISA en 1976
- Sandwich ELISA en 1977.
- Indirect ELISA en 1978.

Le test ELISA est le premier test de dépistage couramment utilisé pour le VIH. Son utilisation a été approuvée le 2 mars 1985. Aujourd'hui, ELISA est utilisé aussi pour tester les anticorps du SRAS-CoV-2 (COVID-19).

III.3.2. Principe :

ELISA est actuellement l'un des tests immunitaires les plus couramment utilisés dans les procédures cliniques et expérimentales. Les avantages de l'ELISA sont des performances rapides, une biosécurité améliorée par rapport au dosage radio-immunologique, un faible coût des réactifs, un prix

abordable pour le patient et une méthodologie simple. La première étape pour effectuer un ELISA consiste à sensibiliser la plaque. Une plaque solide en polystyrène est recouverte d'un anticorps anti-IgE dirigé contre la région Fc de l'immunoglobuline (anticorps de capture). Ce processus est réalisé en prétraitant les puits de la plaque avec des tampons de carbonate ou du bromure de cyanogène permettant une meilleure chance d'adsorber l'anticorps ou l'antigène de capture (Salazar *et al.*, 2017).

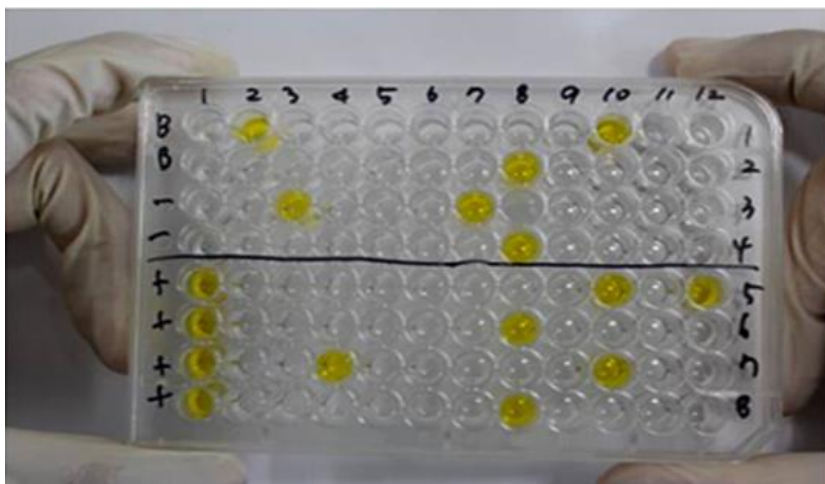


Figure.28. Une plaque de microtitration 96 puits (Salazar *et al.*, 2017).

- **ELISA direct** : L'ELISA direct est utilisé pour la quantification des antigènes présents dans les échantillons. Généralement, une plaque de microtitration à 96 puits est utilisée comme support solide. Les antigènes des échantillons, qui sont mesurés, sont fixés à la surface de la plaque. Ensuite, l'anticorps primaire (c'est-à-dire spécifique de l'antigène) qui est conjugué à une enzyme [c'est-à-dire la phosphatase alcaline (AP) ou la peroxydase de raifort (HRP)] est appliqué au puits afin qu'il puisse se lier à l'antigène. L'enzyme liée à l'anticorps primaire convertit un substrat chromogène en un produit coloré (jaune), lorsqu'un substrat chromogène est ajouté. Dans ce format, l'antigène attaché à la plaque est dilué pour être limitant, l'étendue de la réaction enzymatique (c'est-à-dire le changement de couleur) est liée à la quantité d'antigène attaché à la plaque. En conséquence, la quantité d'antigène présente dans les échantillons peut être estimée quantitativement. Un défaut de l'ELISA direct est que les conjugués d'anticorps primaires doivent être préparés individuellement pour chaque antigène. L'ELISA indirect est conçu pour obvier à ce défaut en utilisant ce que l'on appelle un conjugué d'anticorps secondaire (Ryu, 2017).

- **ELISA indirect** : L'ELISA indirect est fondamentalement similaire à l'ELISA direct, sauf qu'un anticorps supplémentaire (c'est-à-dire un anticorps secondaire) est utilisé. L'anticorps secondaire est spécifique du fragment Fc de la molécule d'IgG de l'anticorps primaire, de sorte que le conjugué d'anticorps secondaire peut être largement utilisé. Par exemple, l'anticorps secondaire spécifique du fragment Fc de l'anticorps primaire de lapin peut être largement utilisé pour tous les

anticorps de lapin, quelle que soit leur spécificité antigénique. Cette procédure est appelée "ELISA indirect", car les antigènes sont mesurés indirectement par l'utilisation d'anticorps secondaires. L'ELISA indirect peut être utilisé pour la quantification des anticorps ainsi que des antigènes présents dans les échantillons. Pour la quantification des anticorps, l'anticorps primaire des échantillons est dilué pour être limitant afin que l'étendue de la réaction enzymatique (c'est-à-dire le changement de couleur) soit liée à la quantité d'anticorps (Ryu, 2017).

- **Sandwich ELISA** : Sandwich ELISA ou test de capture est utilisé pour la quantification des antigènes. Contrairement à l'ELISA indirect, deux anticorps spécifiques (A et B), au lieu d'un, sont nécessaires. Dans un premier temps, un anticorps spécifique A est fixé sur une plaque de microtitration 96 puits. Ensuite, les antigènes de l'échantillon sont appliqués sur la plaque afin que les antigènes puissent se lier à l'anticorps A fixé sur un support solide. Ensuite, un anticorps spécifique B est appliqué afin qu'il puisse se lier aux antigènes capturés sur un support solide. Ensuite, l'anticorps secondaire lié à une enzyme est appliqué, comme ci-dessus. Enfin, un substrat chromogénique est ajouté pour la mesure. Comme l'étendue de la réaction enzymatique (c'est-à-dire le changement de couleur) est également corrélée à la quantité d'antigène lié à l'anticorps A, la quantité d'antigène présente dans l'échantillon peut être estimée quantitativement. Cette procédure est appelée "ELISA en sandwich", car l'antigène est pris en sandwich entre deux anticorps. Il est important que deux anticorps spécifiques d'un antigène se lient à deux sites distincts sur l'antigène. Deux Mab ayant des spécificités de liaison distinctes (c'est-à-dire un épitope) sur un antigène donné sont classiquement utilisés (Ryu, 2017).

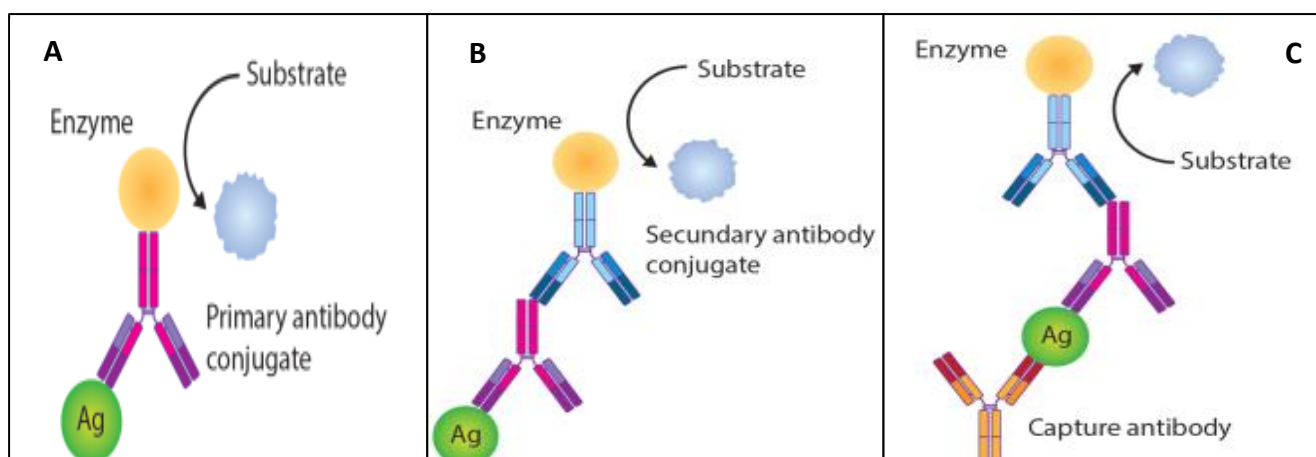


Figure.29. Principe d'ELISA A : directe, B : compétitive, C : Sandwich (Salazar *et al.*, 2017).

Partie 02
Partie Pratique



Matériels et Méthodes



I.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et prospective allons de **février 2023 à Juin 2023**, au sein de Laboratoire El-Amal Ouargla.

Les patients pris sont ceux qui présentent une hépatopathie chronique non virale quel que soit son stade évolutif, durant la période **2020-2023**.

Ces patients sont adressés par le laboratoire El-Amal Ouargla de Sud-Est algérien où ils ont fait des analyses demandées par leur médecin traitant.

I.2. Provenance des malades

Les malades étudiés sont tous originaires de Sud-Est algérien et exactement de la wilaya de Ouargla et quelques-uns de Ghardaïa.

I.3. Population d'étude

I.3.1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude tous les patients, quel que soit le sexe, présentant une hépatopathie auto-immune chronique non virale, quel que soit son stade évolutif à savoir :

- ✓ Les hépatopathies auto-immunes représentées par la cirrhose biliaire primitive (CBP), l'hépatite auto-immune (HAI), la cholangite sclérosante primitive (CSP).

Les malades de notre série ont été retenus selon des critères propres à chaque pathologie qui sont:

- Hépatite Auto-Immune de Type 01 (HAI-1) : On admet que le diagnostic peut être retenu si l'intensité d'Ac anti ASMA type F-Actine est forte (≥ 11)
- Hépatite Auto-Immune de Type 02 (HAI-2) : On admet que le diagnostic peut être retenu si l'intensité des Ac anti LKM-1, LC-1 et SLA/LP est forte (≥ 11)
- La cholangite biliaire primitive (CBP) : On admet que le diagnostic peut être retenu si l'intensité des Ac anti AMA-M2, PML, Sp100et gp210 est forte (≥ 11).
- La cholangite sclérosante primitive (CSP) : On admet que le diagnostic peut être retenu si l'intensité d'Ac anti DNA ANCA est forte (≥ 11).

I.3.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude, tous les patients présentant :

- ✘ Les hépatopathies virale chronique.
- ✘ Les cirrhoses d'origine iatrogène.
- ✘ Une intensité faible (entre 0 et 5) ou douteuse (entre 6 et 10) des Ac Anti-Ag orientés vers la détection des hépatopathies (par exemple : Ac anti LKM-1) après évaluation des bandelettes d'Immuno-Dot.

- ✚ Une intensité forte (supérieur à 11) des Ac Anti-Ag orientés vers la détection de l'auto-immunité seulement et non spécifiques pour les hépatopathies (par exemple : Ac Anti Ro-52)

I.4. Méthodologie

1.4.1. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en suivant une méthodologie adoptée, consistant d'abord à l'enregistrement de la demande d'examens pour chaque malade. Chaque patient est inscrit sur une liste de patients préexistante avec l'âge, le sexe, la date de réception, le nom du médecin prescripteur et le service demandeur. Chaque tube est étiqueté et codifié.

Les échantillons sanguins étaient prélevés sur des tubes secs et les recherches d'autoanticorps (AAc) étaient réalisées sur le sérum obtenu après centrifugation à 3000 rpm pendant 5 min afin de séparer le sérum sur quoi l'analyse sera effectuée. Ensuite, l'échantillon est acheminé au laboratoire et conservé dans un réfrigérateur à une température de 4C°.

1.4.2. Démarche de la recherche des ANA/FAN totaux

La démarche consiste en une première étape de dépistage dont le but est la détection des anticorps anti-nucléaires ANA à un titre positif ou négatif par un dépistage grâce à une immunofluorescence indirecte (IFI).

Si l'étape de dépistage s'avère positive, il sera suivi d'une étape d'identification des anticorps anti-ENA par Immuno-Dot.

Cette étape est effectuée dans le but de caractériser le(s) antigène(s) cible(s), qui constitue ainsi une étape clé pour l'établissement du diagnostic de la maladie.

L'interprétation du bilan auto-immun prend en compte la cohérence entre les résultats et le contexte clinique. (Emile, 2017).

1.4.3. Dépistage des autoanticorps par la méthode d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 (IFI)

Le kit de test Mosaic HEp-20-10/Liver est conçu pour la détermination qualitative ou semi-quantitative des anticorps humains de classe d'immunoglobulines IgG dirigés contre les noyaux cellulaires dans le sérum a testé pour le diagnostic de nombreuses maladies auto-immunes.

I.4.3.1. Matériel

I.4.3.1.1. Réactifs

Réactifs	Format	Description
Tampon : PBS	/	* Phosphate Buffered Saline : Sérum physiologique tamponné au phosphate de PH7.2 utilisée pour éliminer par rinçage les réactifs des lames et pour servir de milieu de conservation à court terme des spécimens d'immunohistochimie entre l'application des réactifs.
Conjugué : IgG anti-humain marqué au FITC (chèvre)	1 × 1.5 ml	* IgG anti-humain : AC secondaire * FITC : fluorophores verts La conjugaison permet de reconnaître plusieurs éléments sous le microscope à fluorescence.
Glycérol : milieu de montage.	1 × 3.0 ml	Les montages permanents servent à conserver la préparation durant un certain temps, afin de pouvoir réaliser différentes observations.

Tableau .04. Réactifs utilisés pour la technique d'IFI.

I.4.3.1.2. Matériel et consommables

- Lame contenant chacune 5 BIOCHIPS recouvertes de HEp-20-10.
- Tubes à essais et porte-tubes.
- Flacon pour solution de lavage
- Lamelle de verre (62mm X 23mm).
- Pipettes de précision pouvant délivrer.
- Un chronomètre.
- Des serviettes en papier absorbant.
- Microscope à fluorescence.

I.4.3.2. Mode Opérateur

1^{ère} étape : Dilution 1/100 de sérum :

- Dilution 1 : diluer les échantillons de sérum avec le Tampon (100 µl de sérum + 900 µl de Tampon)
- Dilution 2 : diluer les échantillons de 1/10 à partir de la dilution 1 (100 µl échantillons de la dilution 1 + 900 µl de Tampon).



Figure.30. Dilution 1/100 du sérum.

2^{ème} étape : Incubation avec le sérum dilués :

- A.1. Pipetage de 30 μ l sérum dilués puis les déposés sur les puits de réaction du support de réactif (TITERPLANE).
- A.2. Incubation pendant 30 min.



Figure.31. Ajout du 30 μ l de sérum dilué sur la lame.

- ❖ Si l'échantillon est positif, les anticorps spécifiques présents dans l'échantillon de sérum dilué se lient aux antigènes fixés à la phase solide (BIOCHIP).

3^{ème} étape : Lavage au PBS:

- B.1. Rincer.
- B.2. Mettre la lame dans le bac de lavage pendant 5 min.

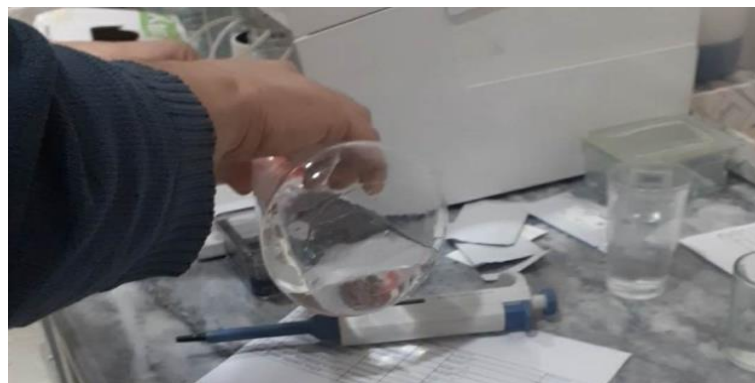


Figure.32. Lavage au PBS

4^{eme} étape : Incubation avec le conjugué :

- C.1. Pipetage de 25µl du conjugué couplé à la FITC puis les déposés sur les puits de réaction du support de réactif (TITERPLANE)
- C.3. Incubation pendant 30 min.



Figure.33. Ajout du conjugué.

- ❖ Dans cette étape, les anticorps liés sont détectés avec des anticorps anti-humain couplés à la fluorescéine (FITC) et alors elle devient prête pour analyser avec un microscope à fluorescence.

5^{eme} étape : Lavage au PBS :

- D.1. Rinçage
- D.2. Mettre la lame dans le bac de lavage pendant 5 min.

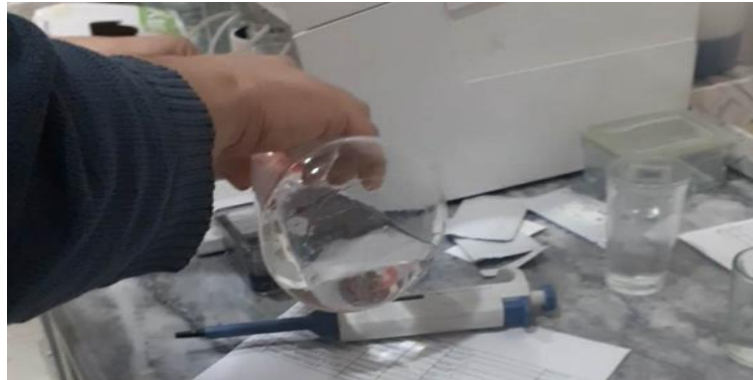


Figure.34. Lavage avec PBS

6^{eme} étape : Inclusion et observation :

- E.1. Dépôt du milieu d'inclusion (glycérine) sur la lamelle.
- E.2. Inclusion par dépôt de la lame incubée sur la lamelle.
- E.3. Evaluation : Lecture par microscope à fluorescence.

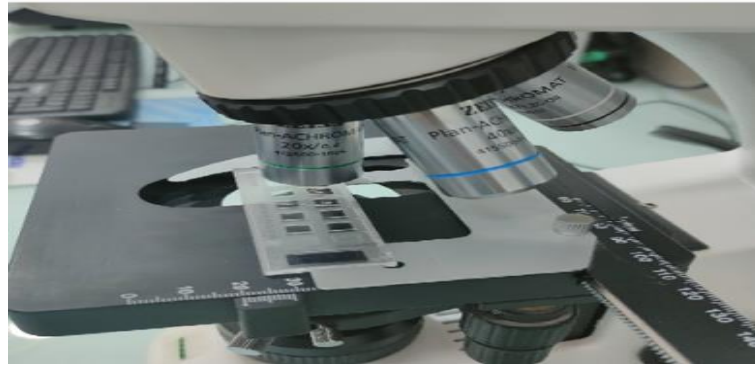


Figure.35. Lecture par microscope à fluorescence.

- ❖ Par excitation avec la longueur d'onde respective, le complexe peut être rendu visible au microscope à fluorescence.

I.4.4. L'identification des autoanticorps solubles par la méthode Immuno-Dot

Il s'agit d'un type de test qualitatif *in vitro* à l'aide d'un kit immunitaire (EUROLINE® ANA profil 3) pour le typage des ANA dépistés à l'IFI sur cellule Hep2. Ce kit est utilisé pour détecter 15 auto-anticorps différents présents dans le sérum à testé. Les autoanticorps sont dirigés contre les antigènes suivants : nRNP/Sm, Sm, SS-A, Ro52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, histones, nucléosomes, protéines P ribosomales et AMA-Mi2.

I.4.4.1. Matériels

I.4.4.1.1. Réactifs

Réactifs	Format	Description
Enzyme conjugué	[10X], 1 × 3ml.	Anti-IgG humain couplé à la phosphatase alcaline.
Diluant (sample buffer)	1 × 100 ml.	Tampons de dilution faciles à utiliser conçus pour diluer les échantillons à haute concentration et minimiser les interférences de la matrice d'échantillon.
Solution de lavage	[10 X], 1 × 50ml.	Pour éliminer les impuretés provenant du mélange réactionnel.
Substrat (NBT/BCIP)	1 × 30 ml.	Un substrat sensible pour la détection de la phosphatase alcaline en Immuno-transfert.

Tableau .05. Réactifs utilisés pour la technique d'Immuno-Dot.

I.4.4.1.2. Matériel et consommables

- Bandelettes sensibilisées contre les anti-ENA.
- Plaque Immuno-Dot contient 8 canaux.

- Pipettes de précision pouvant délivrer : 50 μ l, 500 μ l et 1000 μ l.
- Un chronomètre pour déterminer des intervalles de temps.
- Des serviettes en papier absorbant.
- De l'eau distillée.
- Un agitateur automatique

I.4.4.2. Mode Opérateur

1^{ère} étape : Prétraitement :

- A.1. Pipeter : 1,5 ml de tampon d'échantillon dilué 1/10 (1 ml de solution de lavage + 9 ml de l'eau distillé) par rigole.
- A.2. Incubation pendant 5 minutes avec agitation sur un agitateur à bascule
- A.3. Pipeter : Vider par aspiration.



Figure.36. Prétraitement des bandelettes



Figure.37. Incubation sur l'agitateur à bascule

2^{ème} étape : Ajout du sérum dilué dans le tampon échantillon :

- B.1. Dilution : (1.5 ml sample buffer + 15 μ l de sérum)
- B.2. Pipeter : 1,5 ml de sérum dilué par rigole.
- B.3. Incuber : 30 minutes avec agitation sur un agitateur à bascule.
- B.4. Laver (x 3) : 1,5 ml de tampon pendant 5 minutes d'incubation.

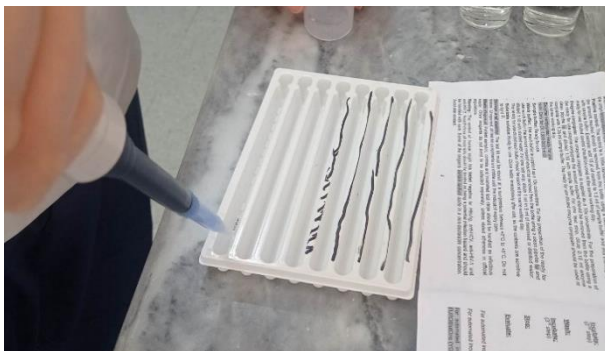


Figure.38. L'ajout du sérum dilué 1/10.

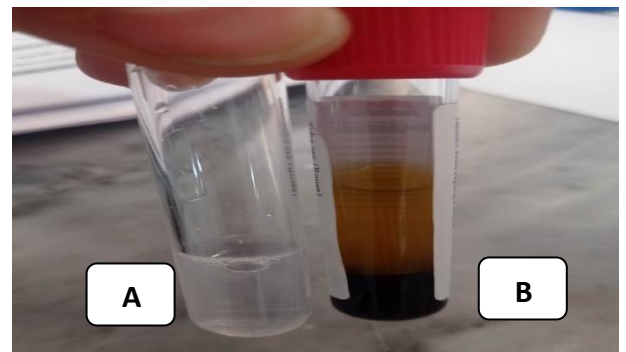


Figure.39. A: Sérum dilué 1/10
B: Sérum de patient.

3^{ème} étape : Incubation avec le conjugué :

- C.1. Pipeter 1,5 ml de conjugué dilué 1/10(1350µl du diluant + 150µl du conjugué) par rigole.
- C.2. Incubation pendant 30 minutes avec agitation sur un agitateur à bascule.
- C.3. Laver (x 3) : 1,5 ml de tampon pendant 5 minutes d'incubation.

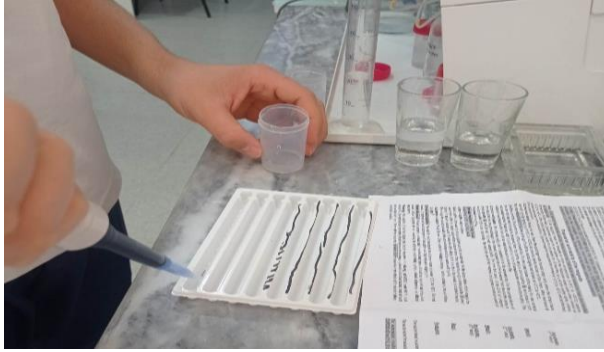


Figure.40. L'ajout du conjugué dilué 1/10

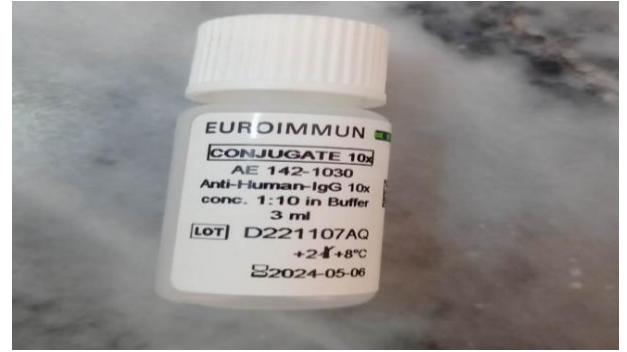


Figure.41. Le conjugué (anti-IgG humaine)

4^{ème} étape : Ajout du substrat :

- D.1. Pipeter 1,5 ml de substrat par rigole.
- D.2. Incuber pendant 5 minutes avec agitation sur un agitateur à bascule.
- D.3. Laver (x 3) : Rincer avec de l'eau distillée après vider la rigole par aspiration.



Figure.42. L'ajout du substrat.

5^{ème} étape : Evaluation :

- Analyse automatisée (EUROLineScan) des bandelettes :

Le logiciel EUROLineScan facilite la gestion des données, et fournit une documentation détaillée des résultats. Dans un premier temps les bandelettes EUROLINE sont scannées à l'aide d'un scanner de bureau. L'EUROLineScan reconnaît la position des bandelettes, même si elles ont été incorrectement positionnées, identifie les bandes, et mesure leur intensité. Les résultats sont alors sauvegardés avec les images. Une feuille de résultats séparée peut être éditée pour chaque patient.

I.6. Analyse statistique des données

✓ **Saisie des données :**

L'analyse des données est effectuée sur un logiciel Windows 10, avec le programme Excel de Microsoft Office 2019.

L'introduction des données est manuelle en basant sur les données recueillis à partir des dossiers et fichiers archivés de chaque malade.

Résultats & Discussion



0II.1. Répartition des patients selon l'année

Notre étude a été réalisée dans la période de 2020 jusqu'au Juin 2023. Dans cette période, on a reçu 171 malades parmi lesquels : 12 (7.02%) patients au cours de 2020, 71(41.52%) patients au cours de 2021, 66 (38.60%) patients au cours de 2022 et seulement 22 (12.87%) patients durant cette année.

Chaque année, on peut distinguer des cas Positifs, des cas négatifs et des cas Douteux selon les résultats des ANA (Figure.45).

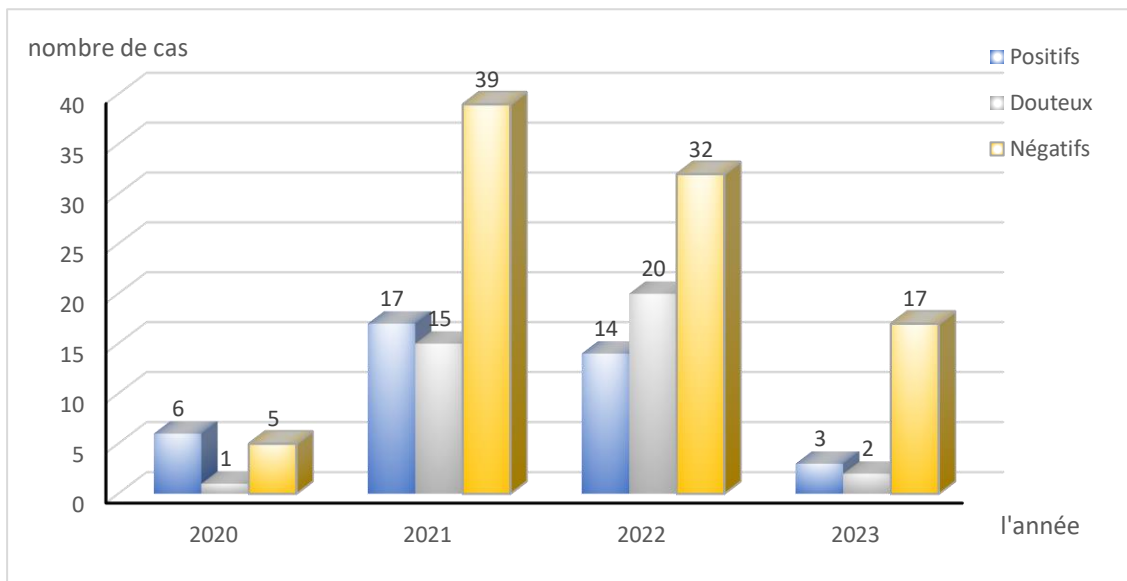


Figure.45. Répartition des patients selon l'année et les résultats des ANA.

Les 171 bilans d'auto-immunité peuvent être classés selon les résultats des ANA : Parmi lesquels 40 (24%) patients présentant des ANA positifs et 93 (54%) patients ont des ANA négatifs et 38 (22%) patients ont des ANA Douteux. (Figure.46).

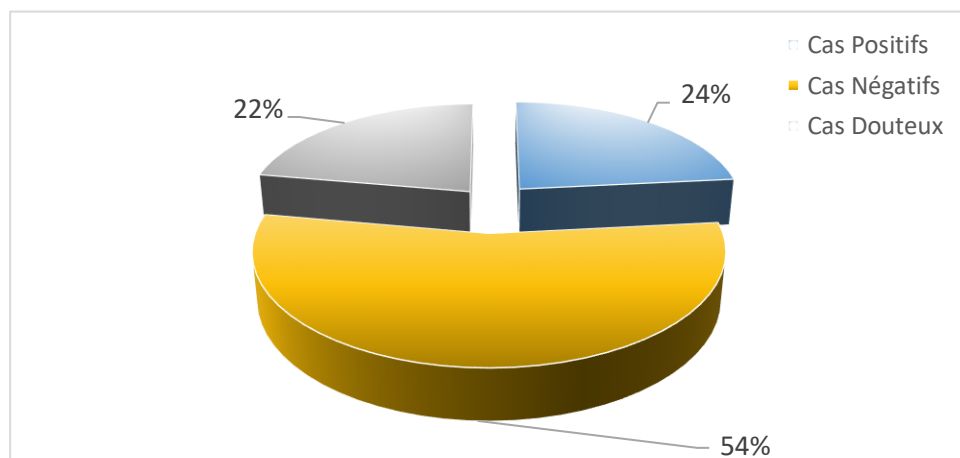


Figure.46. Répartition des patients selon les résultats des ANA.

Et il faut aussi mentionner que parmi 171 patients, on as reçu 12 patients pendant l'année 2020, 71 patients durant l'année 2021, 66 patients durant l'année 2022 et 22 patients jusqu'au Juin 2023.

Selon les calculs, le nombre des cas positifs est 06, 17, 14 et 03 patients durant les années 2020, 2021, 2022 et 2023 successivement, ces résultats montre qu'il existe une augmentation des cas positifs durant l'année 2021.

II.2. Répartition des patients selon le sexe

Notre étude porte sur 40 patients présentant des ANA positifs et un profil hépatopathie positif à prédominance féminine de 85.00% (34 cas). (Figure.47)

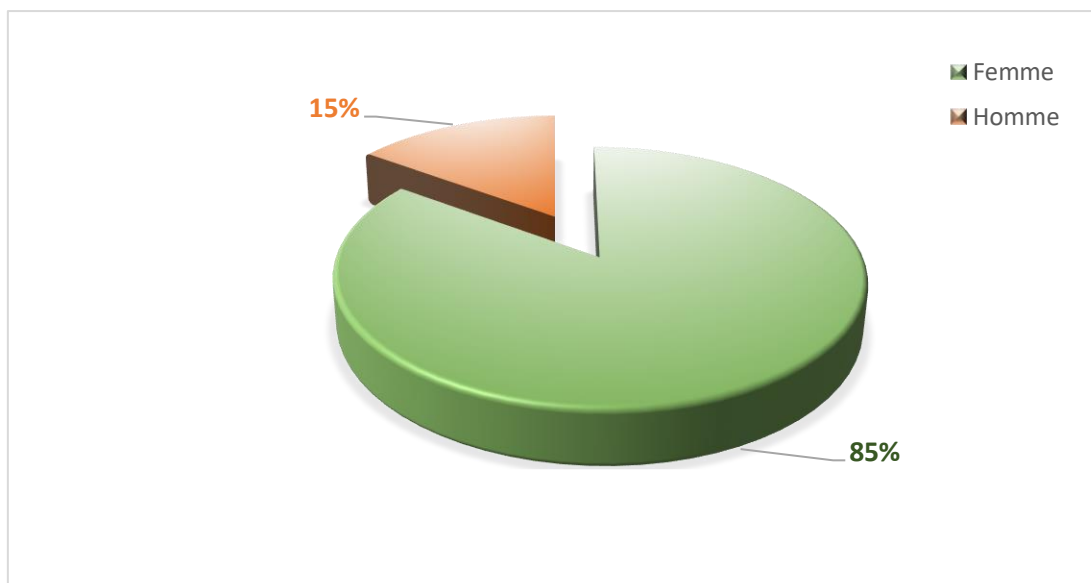


Figure.47. Répartition des patients Hépatopathies Auto Immunes positifs selon le sexe

Le calcul du sexe ratio de notre travail est de 1/5.6, cependant il varie selon les études : il est de 1/4 en Europe, 1/ 4,7 en Amérique latine et 1/10 au Japon (Strassburg et al, 2015 ; Leuschner. U, 2013). Selon l'étude de Lahcene et al (2013) au niveau d'un service de médecine interne algérien, le sexe-ratio était de 0,17.

Les travaux de Debbeche et al., (2010) montrent que sur une série de 83 malades le sexe féminin était de 84,34%.

L'étude de Véronique.L, (2022) montre que les femmes sont plus résistantes aux maladies infectieuses que les hommes parce qu'elles développent une réponse immunitaire humorale et cellulaire plus importante, mais le contraire se passe pour les MAI.

Ces résultats sont équivalents aux résultats de Alouat et al., (2019) effectués au sein du laboratoire de biochimie du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou. Leur étude a porté

sur 778 patients des MAI. Ils ont montré que la majorité des malades étaient de sexe féminin avec un pourcentage de 74,94% et seulement 25,06% étaient de sexe masculin.

Selon Guery *et al.*, (2012), les MAI sont plus fréquentes chez les femmes que les hommes, suggérant que les œstrogènes agissent comme régulateurs clés de l'immunité innée in vivo et de même les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, pourraient intervenir dans le contrôle de l'auto-immunité.

Lamini *et al.*, (2020) confirment l'étude précédente en prouvant que dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brazzaville au Congo, 89.00% (80 patients) des malades qui souffrent d'une maladie systémique auto-immune sont de sexe féminin et seulement 11.00% (10 patients) sont de sexe masculin.

II.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge

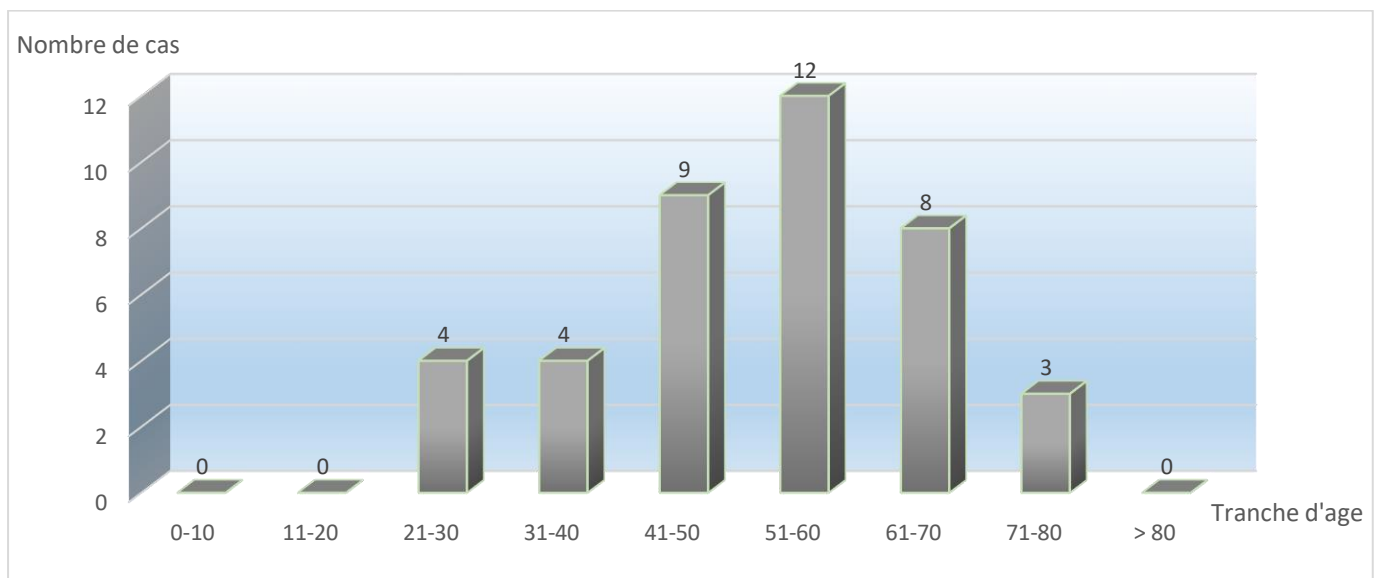


Figure.48. Répartition des patients hépatopathies Auto Immunes positifs selon la tranche d'âge

D'après la répartition ci-dessus (Figure.48), on constate que la tranche d'âge [51-60] ans est la plus fréquente avec 30.00% des cas totaux (12 cas) et une moyenne d'âge de 56 ans, suivie de la tranche [41-50] ans soit 22.50% (09 cas), puis la tranche de [61-70] ans avec 20.00% (08 cas). Tandis que, les tranches de [21-30] ans, de [31-40] ans et de [71-80] ans présentent les plus faibles pourcentages soient 10.00%, 10.00% et 7.5.% (04, 04 et 03 cas) respectivement. Par contre les tranches d'âge [0-10] ans, [11-20] ans et au-delà de 80 ans ne présentent aucun cas de maladie.

Nos résultats diffèrent mais proche de ceux de Bousseniou et Latreche (2019) ; pour qui les tranches les plus touchées sont celles de 41-50 et de 31-40 avec un pourcentage de 23.00% et 22.00% respectivement. La moyenne d'âge étant de 42 ans.

II.4. Répartition des patients selon la positivité de l'IFI et l'identification des anticorps anti-ENA

La figure.49 montre que 85% des patients ont des ANA totaux positifs dépistés par l'IFI avec des Anti-ENA identifiés par l'Immuno-Dot ; 5% ont des ANA totaux positifs dépistés par l'IFI positif avec des Anti-ENA négatifs ; alors que 10% patients positifs dépistés par l'IFI positif mais leurs Anti-ENA sont non identifiés.

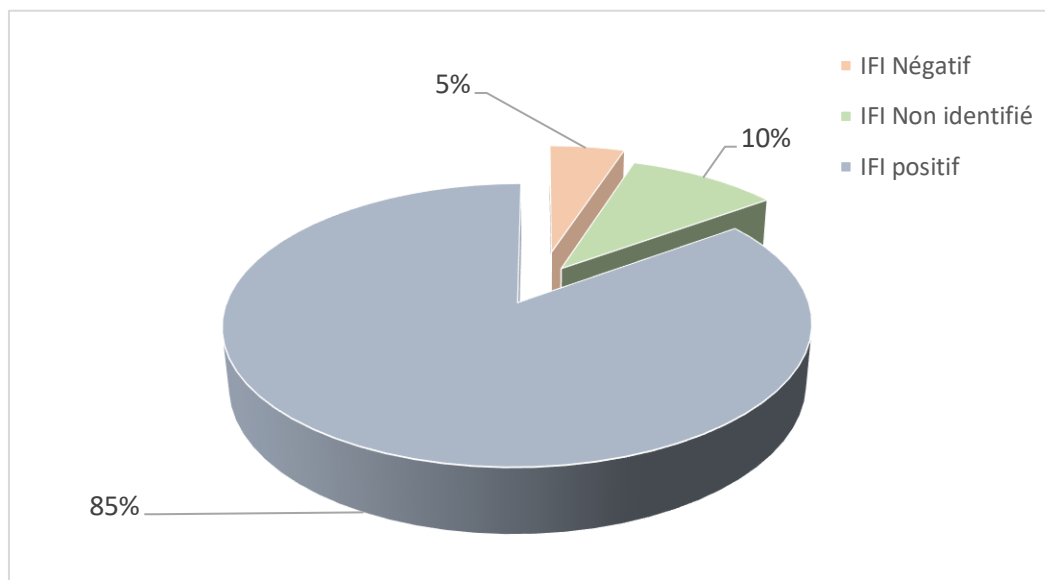


Figure.49. Répartition des patients positifs selon la positivité de l'IFI et l'identification des Anticorps anti-ENA.

Selon Feki et al (2012) les ANA détectés par IFI sont d'isotype IgG. Il est rapporté que les ANA d'isotype IgG sont les plus importants pour le diagnostic et le suivi des connectivités.

Il peut arriver que dans certains cas, le dépistage soit positif alors que l'identification est négative Emile (2017) pense que cela est dû à des titres faibles d'anticorps, des cibles antigéniques différentes, une cible non encore identifiée, ou bien cela peut provenir encore de la technique d'identification et de la nature du réactif de révélation inadaptées.

La présence d'auto anticorps en l'absence de MAI (surtout ANA) peut s'expliquer par une dysrégulation immunitaire, en cas d'infection aiguë ou chronique, de prise médicamenteuse, de tumeur solide ou d'hémopathie maligne. Alors que, l'absence d'auto anticorps en présence d'une MAI peut être due à des techniques inappropriées (Ac non détectables en IFI, images insuffisamment typiques en IFI ou Ac plus rares), à un déficit en immunoglobulines ou bien d'Ac non constants ni spécifiques à 100 % d'une MAI. De fait, l'absence d'Auto-Ac n'exclut pas le diagnostic de MAI devant un tableau clinique évocateur.

II.5. Répartition des patients selon le titre d'ANA

En cas de résultat positif de L'IFI, le titre des ANA (1/100, 1/320, 1/640...) correspond à la dilution du sérum où la fluorescence disparaît. Le seuil de positivité des ANA varie selon les laboratoires. Dans la plupart des cas elle est de 1/80. Selon le laboratoire de BIOMNIS tout dépistage positif d'AAN à un titre supérieur à 1/100 est suivi d'une recherche quantitative d'Ac anti-DNA natif ainsi que d'un dépistage d'Ac anti-antigènes nucléaires solubles.

Nos résultats montrent que le titre d'ANA 1/320 est le plus élevé avec un pourcentage de 44.12 % (15 cas), suivi du titre 1/640 avec un pourcentage de 26.47% (9 cas) et du titre 1/100 avec 20.59% (7 cas), viennent enfin les titres supérieurs à 1/1000 et 1/1000 avec les plus faibles pourcentages de 5.88% et 2.94% (02 et 01 cas successivement) (Figure.50).

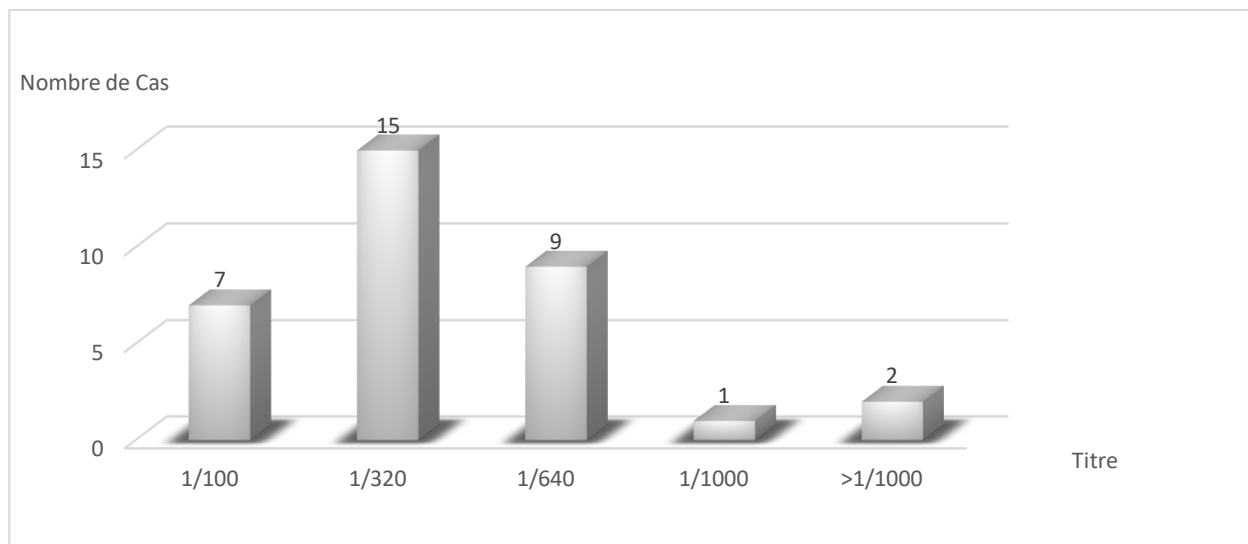


Figure.50. Répartition des patients positifs d'IFI et d'identification des Anti-ENA selon le titre d'ANA.

Mosca et al (2007), ont signalé que les personnes présentant des titres élevés en ANA peuvent ne pas souffrir d'une atteinte grave des organes, et ne nécessiter aucun traitement médical. Par ailleurs, les patients présentant de faibles titres en anticorps marqueurs de la maladie pourraient présenter une maladie typique nécessitant une attention et un suivi.

II.6. Répartition des patients selon le type de la maladie

Le diagnostic des hépatopathies chez 40 patients est basé sur les auto-Ac détectés à partir des résultats d'Immuno-Dot. On relève 29 cas de Cholangite Biliaire Primitive (CBP) soit (73%), 11 cas d'HAI-2 soit (27%) et aucun cas d'HAI-1 et de Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) (Figure.51).

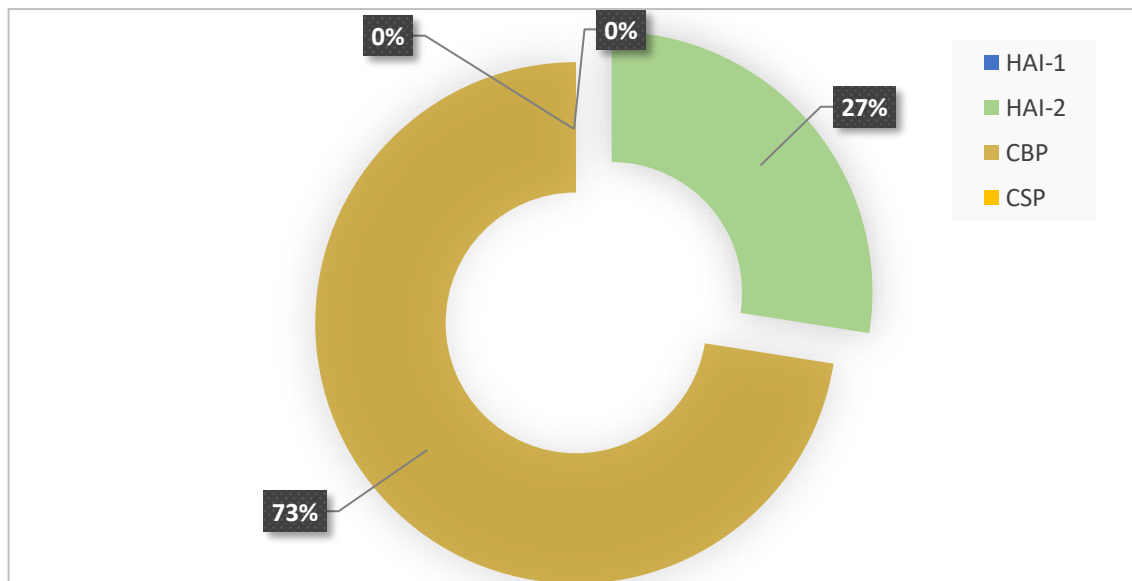


Figure.51. Répartition des patients positifs selon le type de la maladie

Il faut mentionner que les hépatopathies auto immunes sont des maladies rares et difficile à diagnostiquer.

Pour bien diagnostiquer ces maladies, il faut basé sur un diagnostic d'exclusion, c'est pour cela l'HAI-1 et CSP ne figurent pas dans notre étude.

II.7. Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence

Pendant la période de notre étude, nous avons trouvé que les aspects les plus dominants sont l'aspect cytoplasmique granulaire avec 37.50% des cas et l'aspect nucléaire moucheté avec 10.00% des cas. Par contre l'aspect Négatif et l'aspects Nucléaire de type MND représentent 7.50% des cas pour chacun, par la suite les aspects Centromérique et pas de FAN qui représentent 05.00% des cas pour chacun. En dernière position, on trouve les aspects homogène, Nucléaire homogène, cytoplasmique et nucléaire centromérique et représentent 2.50% des cas. (Figure.52)

On mentionne l'existence des autres aspects, il s'agit des aspects mixtes tels que :

- A : Aspect Nucléaire moucheté associé d'une fluorescence cytoplasmique : 5.00% des cas, (02 patients).
- C : Aspect Nucléaire moucheté avec Nucléodote associé d'un aspect cytoplasmique granulaire : 5.00% des cas (02 patients).
- Aspect Nucléo-Dot associé à un aspect cytoplasmique granulaire : 2.50% des cas (01 patient)
- B : Aspect Cytoplasmique granulaire avec une fluorescence Nucléaire mocheté : 2.50% des cas (01 patient).

- D : Aspect Nucléaire centromérique avec une fluorescence cytoplasmique : 2.50% des cas (01 patient).

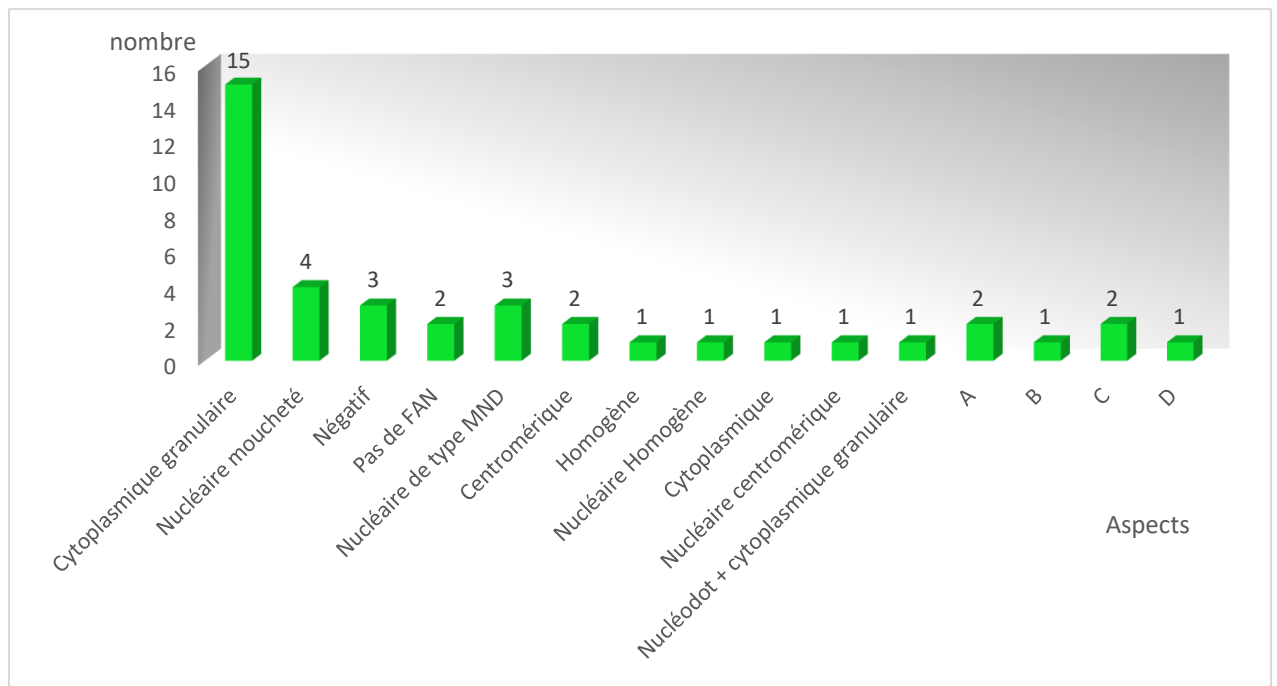


Figure.52. Répartition des patients positifs selon les aspects de fluorescence d'IFI

Pour le laboratoire de BIOMNIS, Le résultat de la technique d'IFI permet l'identification de L'aspect de fluorescence et son titre. Les principaux aspects de fluorescence sur HEp-2 sont : homogène, moucheté, membranaire, centromère et nucléolaire. Ces différents aspects orientent vers la nature de l'auto-antigène cible, mais ils ne suffisent pas à poser le diagnostic. De plus plusieurs anticorps anti-nucléaires de spécificités différentes pouvant co-exister dans le même sérum, ce qui explique l'apparition de différents aspects de fluorescence dans nos résultats d'IFI.

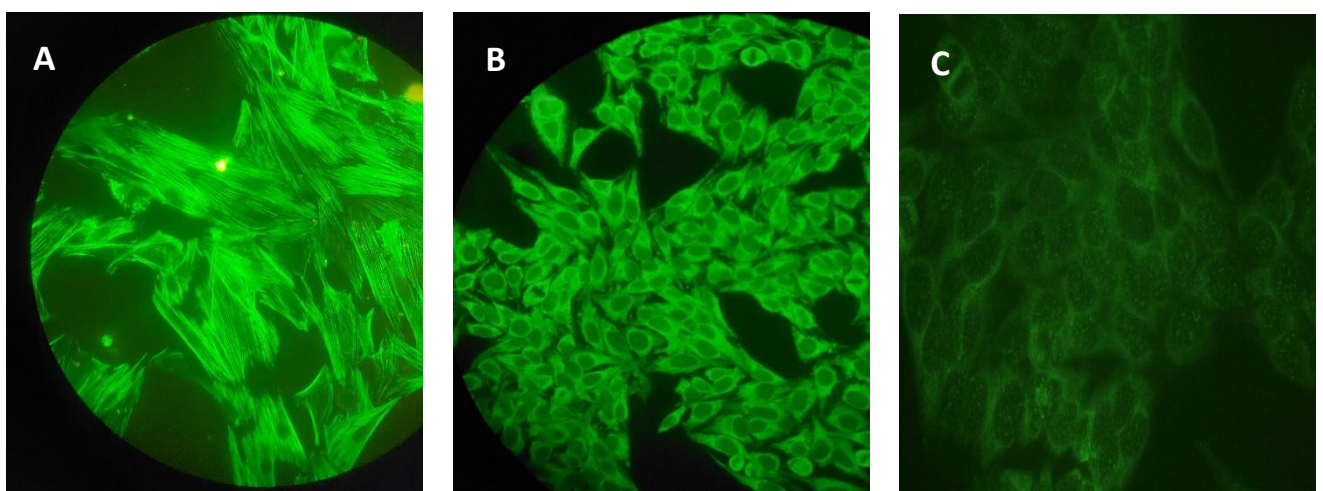


Figure.53. Aspects de fluorescence de quelques malades hépatopathie auto immune observés
 A : Aspect anti F-Actine B et C: Aspect cytoplasmique granulaire

D'après Alexia et al., (2019) Une fluorescence importante correspond à une avidité importante de l'anticorps pour l'antigène et/ou une quantité d'anticorps élevée. Plus la fluorescence est forte, plus il faut de dilutions pour la faire disparaître, et plus le titre des ANA est élevé.

Selon Charlotte et al (2006) les aspects de la fluorescence peuvent orienter les examens complémentaires en permettant d'identifier la cible de ces anticorps. Leur spécificité antigénique et leur titre sont autant d'éléments d'aide au diagnostic et au suivi des maladies auto-immunes systémiques.

II.8. Répartition des patients selon le type de l'ANA

L'utilisation de l'Immuno-Dot permet la détection de plusieurs Ac anti-Nucléaires identifiées dans les MAI, dans cette répartition, on s'intéresse par les Ac anti-nucléaires spécifiques aux hépatopathies seulement.

La figure.54 représente la répartition des patients ayant FAN positifs selon le type des Ac anti-Nucléaires identifiés par l'Immuno-Dot des 40 patients. Le résultat Immuno-Dot d'un patient peut contenir un ou plusieurs Ac anti-Nucléaires, donc le nombre total des Ac anti-Nucléaires identifiées n'est pas le même le nombre de patients.

Pour le laboratoire de BIOMNIS, plusieurs anticorps anti-nucléaires de spécificités différentes pouvant co-exister dans le même sérum, ce qui explique l'apparition de différents aspects de fluorescence dans nos résultats d'IFI.

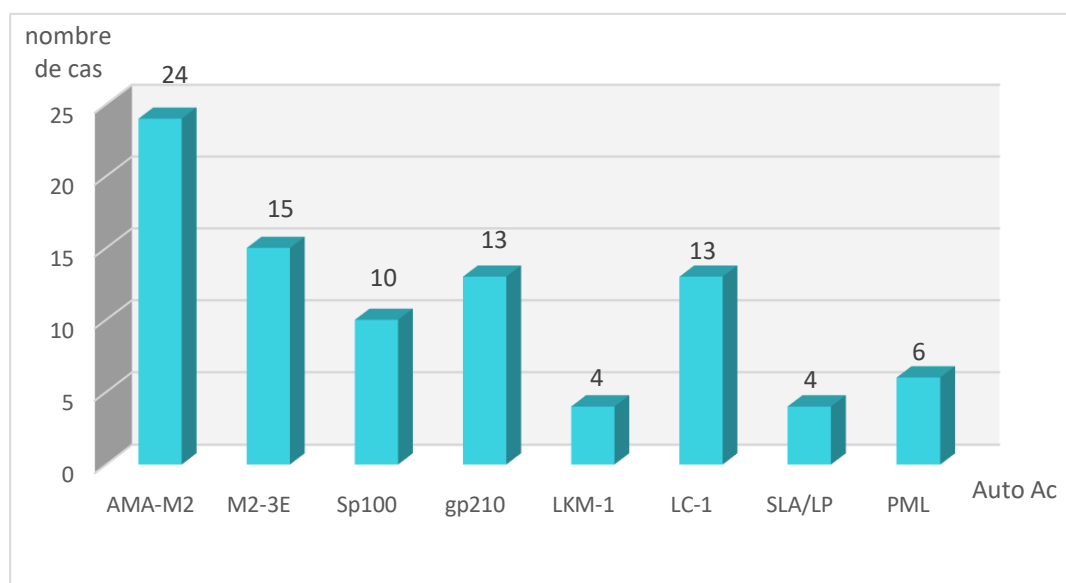


Figure.54. Répartition des patients positifs selon le type d'ANA spécifique aux hépatopathies Auto Immunes.

Résultats et Discussion

Nos résultats montrent que les Ac Anti-AMA-M2 constituent le type d'anticorps le plus abondant avec un pourcentage de 60.00%, suivie des Ac Anti-M2-3E avec 37.50%. Ensuite, 32.50% des patients sont positifs pour les Ac Anti-LC-1 et les Ac Anti-gp210, en plus 25.00% pour les Ac Anti-Sp100, ainsi que 15.00% sont positifs pour les Ac Anti-PML et en dernière position les Ac Anti-LKM-1 et les Ac Anti-SLA/LP avec 10.00% de cas positifs.

Conclusion



Les Hépatopathies Auto Immunes, sont des pathologies auto-immunes rares et difficiles à diagnostiquer, considérés MAI spécifiques d'organes ou le foie est l'organe cible. Elles sont caractérisées par un marqueur immunologique, qui est les anticorps anti nucléaires (ANA), comme élément de base dans l'exploration immunologique de ces maladies.

La présente étude est une étude descriptive rétrospective et prospective de 40 patients ont des ANA positifs sur un nombre total de 171 patients au niveau de laboratoire El Amel, Ouargla durant la période 2020 jusqu'au juin 2023. Elle a permis d'identifier et pré-valoriser quelques aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostic des hépatopathies Auto Immunes

Les résultats ont montré une prédominance féminine de 85% avec un âge moyen de 56 ans. Les tranches d'âge qui prédominent dans cette population sont 51-60 ans et 41-50 ans avec des pourcentages de 30.00% et 22.50% respectivement .

Les aspects de fluorescence les plus fréquents correspondent à l'aspect cytoplasmique granulaire et l'aspect nucléaire moucheté, Alors que les types d'ANA les plus abondants sont : l'Anti-AMA-M2 soit 60% suivi de l'Anti-M2-3E soit 37.5% ; De plus plusieurs anticorps anti-nucléaires de spécificités différentes pouvant co-exister dans le même sérum, ce qui explique l'apparition de différents aspects de fluorescence dans nos résultats d'IFI.

La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) a été l'hépatopathie auto immune la plus fréquente soit de 73%, suivi de HAI-2 avec pourcentage de 27%, en basant dans le diagnostic sur les anticorps anti-nucléaires identifiés et la fluorescence observée.

Les résultats de ce modeste travail constituent les bases d'un travail plus large, nationale pourquoi pas ? Afin de poursuivre et améliorer la recherche pour une étude beaucoup plus approfondie et même pour éliminer un des limites de cette étude qui est le nombre restreint des certains hépatopathies auto immunes. Ainsi, les perspectives futures sont:

- Faire un contact direct avec les patients à l'aide d'une fiche d'exploration porte maximum des informations cliniques, biologiques, histologique, radiologiques et même des antécédents familiaux. Ceci permet d'étudier les corrélations entre la présentation clinique de la maladie et la positivité des ANA.
- C'est très important de compléter le diagnostic par réalisation des bilans sérologiques comme la CRP (protéine C- réactive) et VS (vitesse de sédimentation), FNS (numérotation formule sanguine), bilan rénale et hépatique pour aider les médecins à un meilleur accès aux protocoles thérapeutiques.

Cependant nous pensons que les malades atteints d'hépatopathies auto immunes sont sous diagnostiqués et souvent méconnus.

Références

Bibliographiques



1. Abul K., Abbas, Andrew H., Lichtman, 2009. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Ed. Elsevier Masson. 3ème édition, chapitre 9. P: 158-166.
2. Alouat H., Iddir S., Merabtine N., Hassane S., 2019. Exploration immunologique des connectivites au sein du centre hospitalo-universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou : profil en autoanticorps antinucléaires et corrélation clinique. Thèse. P: 128.
3. Attal, J. (2012). *Approche diagnostique des maladies auto-immune en soins primaires* [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine]. Université de LIMOGES.
4. Ba, K. L., Juillerat, P., & Ducommun, J. (2013). Hépatite auto-immune. *Revue Médicale Suisse*, 9(382), 831–835. <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:128223>
5. Badpa, M., Wolf, K., Schneider, A., Winkler, C., Haupt, F., Peters, A., & Ziegler, A. (2022). Association of long-term environmental exposures in pregnancy and early life with islet autoimmunity development in children in Bavaria, Germany. *Environmental Research*, 212, 113503. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113503>
6. Barbosa, J., Vionnet, J., Sciarra, A., Sempoux, C., Aubert, V., Moradpour, D., & Christinet, M. F. (2018). Cholangite biliaire primitive : mise à jour. *Revue Médicale Suisse*, 14(616), 1489–1494. <https://doi.org/10.53738/revmed.2018.14.616.1489>
7. Benyahia, A. (2017). Le diabète de type 1 dans une population infantile algérienne : Etude de la Susceptibilité génétique HLA & des marqueurs immunologiques sériques [Thèse de Doctorat en Sciences Médicales]. Université Benyoucef Benkhedda d'Alger
8. Beuers, U., Gershwin, M. E., Gish, R. G., Invernizzi, P., Jones, D. R., Lindor, K. D., Ma, X., Mackay, I. R., Parés, A., Tanaka, A., Vierling, J. M., & Poupon, R. (2015). Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis.' *Digestive and Liver Disease*, 47(11), 924–926. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.007>
9. Bowlus, C. L., & Gershwin, M. E. (2014). The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 441–444. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.041>.
10. Bowlus, C. L., Nguyen, M. H., & Lindor, K. D. (2019). AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(12), 2416–2422. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.011>
11. Brahim, I., Brahim, I., Hazime, R., & Admou, B. (2017). Hépatites auto-immunes : diagnostic immunologique. *Presse Medicale*. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.08.012>

12. Calmettes, C. (2020). Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire [Thèse]. Université de Caen Normandie.
13. Ch. Corpechot. (2013). La cirrhose biliaire primitive : actualités. Service d'hépatologie, Centre de référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires, Vol :147-154.
14. Chabchoub, G., Mnif, M., Maalej, A., Charfi, N., Ayadi, H., & Abid, M. (2006). Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales D Endocrinologie*, 67(6), 591–595. [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(06\)73012-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(06)73012-8)
15. Chaouali, M., Kochkar, R., Tezeghdenti, A., Messadi, A., Azaiez, M. B., Lagha, A., Ghazouani, E., Abdallah, H. B., Yacoubi-Oueslati, B., & Abdelli, M. N. (2017). Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(491), 60–66. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(17\)30121-1](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(17)30121-1)
16. Chauhan, R. P., Jain, D., Dorwal, P., Roy, G., Raina, V., & Nandi, S. (2019). The incidence of immunofluorescence patterns and specific autoantibodies observed in autoimmune patients in a tertiary care centre. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.23822/eurannaci.1764-1489.93>
17. Chen, J., Szodoray, P., & Zehner, M. (2016). Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8473-z>
18. Christophe ,C. (2019).Conseil de pratique Prise en charge de la cirrhose biliaire primitive (CBP).
19. Covelli, C., Sacchi, D., Sarcognato, S., Cazzagon, N., Grillo, F., Bacciorri, F., Fanni, D., Cacciatore, M., Maffei, V., & Guido, M. (2021). Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*, 113(3), 185–193 <https://doi.org/10.32074/1591-951x-241>
20. Debbeche. R., Maàmouri. N., Ajmi. S., Azzouz. MM., Ben Mami. N., Dougui. MH., Filali. A., Ghorbel. A., Khedhiri. F., Krichene. MS., Najjar. T., Saffar. H., Zouari. B. L'HAI en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas. *La Tunisie Médicale* -2010 ; Vol 88, n°011 : 834 – 840.
21. Duclos-Vallee, J. C., Ballot, E., & Johanet, C. (2003). Physiopathologie des hépatites auto-immunes (HAI): données récentes. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 6(5), 179-182.
22. Duclos-Vallée, J. C., Ballot, E., Huguet, S., & Johanet, C. (2021). Hépatites autoimmunes. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 29(12), 1236-1243.
23. Dyson, J. K., Beuers, U., Jones, D. R., Lohse, A. W., & Hudson, M. (2018). Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*, 391(10139), 2547–2559. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30300-3)

24. Dyson, J. K., Blain, A. P., Shirley, M. D. F., Hudson, M., Rushton, S., & Jones, D. R. (2021). Geo-epidemiology and environmental co-variate mapping of primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *JHEP Reports*, 3(1), 100202. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100202> .
25. Emile, C. (2017). Dosage des auto-anticorps et interprétation, vol. 28: 17-24.
26. Fairweather, D. (2007). Autoimmune Disease: Mechanisms. eLS. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0020193>.
27. Gatselis, N. K., Zachou, K., Koukoulis, G. K., & Dalekos, G. N. (2015). Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>
28. Gonzalez, R. S., & Washington, K. (2018). Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surgical Pathology Clinics*, 11(2), 329–349. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.02.010>.
29. Goris, A., & Liston, A. (2012). The Immunogenetic Architecture of Autoimmune Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a007260. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007260>.
30. GOURNAY, J. (2020). Formes particulières d'hépatites auto immunes : hépatite aiguë sévère et overlap syndrome. https://www.fmcgastro.org/wpcontent/uploads/2020/05/301_020_Gournay.pdf.
31. Guéry, J.-C. (2012). OEstrogènes et maladies autoimmunes inflammatoires. *Elsevier Masson SAS, 79S, Revue du Rhumatisme*.
32. Gugliesi, F., Pasquero, S., Griffante, G., Scutera, S., Albano, C., Pacheco, S. M., Riva, G., Dell'Oste, V., & Biolatti, M. (2021). Human Cytomegalovirus and Autoimmune Diseases: Where Are We? *Viruses*, 13(2), 260. <https://doi.org/10.3390/v13020260>
33. HABES, S. (2019). CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE. <https://www.imad-nantes.org/images/IMAD/pdf/FMC2019/Sarah-Habes.pdf>. <http://biblio.univ-alger.dz/jspui/handle/1635/15177>.
34. Hugo, M. (2006). Le Role De L'autoantigène dans les maladies Auto-Immunes : Etude de la desmogleine 1 au cours des penphigus [Thèse de Doctorat, Spécialité: Immunologie]. Université de Rouen
35. Johanet, C., Chantran, Y., & Ballot, E. (2017). Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(490), 45–55. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(17\)30078-3](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(17)30078-3)

36. Joshi, S., & Yu, D. (2017). Immunofluorescence. In Elsevier eBooks (pp. 135–150).
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803077-6.00008-4>
37. Joshita, S., Umemura, T., Tanaka, E., & Ota, M. (2017b). Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1–6.
<https://doi.org/10.1155/2017/3073504>.
38. Joshita, S., Umemura, T., Tanaka, E., & Ota, M. (2018). Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0799-z>
39. Komori, A. (2021). Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 27(1), 58–69. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0189>
40. Komorowski, L. (n.d.). *WP2 - Identification and validation of new autoantibodies as biomarkers*. <https://www.rhu-betspsy.fr>. <https://www.rhu-betspsy.fr/homepage/workpackages/wp2-identification-and-validation-of-new-autoantibodies-as-biomarkers.html>
41. Lahcene. M., Oumnia. N., Chiali. N., Benzaghou. L. Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* December 2013, Volume 7, Issue 4, pp 220-224).
42. Lamini N., Norbert E., Ntsiba H., (2020). Les Maladies Auto Immunes et de Système au Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville. *Heath Sci. Dis: Vol 21 (4)*
43. Lebray, P., Duclos-Vallée, J., Yamamoto, A. M., Pol, S., & Zylberberg, H. (1998). Hépatites auto-immunes : aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *MT. Médecine Thérapeutique*, 4(6), 483–491. https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/hepatites_auto_immunes_aspects_physiopathologiques_cliniques_et_therapeutiques_180107/article.phtml
44. Leuschner. U. *Autoimmune Hepatitis*. Publisher Dr Falk Pharma, 3rd edition. 2013.
45. Li, H., Guan, Y., Han, C., Zhang, Y., Liu, Q., Wei, W., & Ma, Y. (2021). The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111754. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111754>.
46. Liwinski, T., & Schramm, C. (2018). Primär sklerosierende Cholangitis. *Der Internist*, 59(6), 551–559. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0428-z>
47. Lleo, A., Marzorati, S., Anaya, J., & Gershwin, M. E. (2017). Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatology International*, 11(6), 485–499. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9830-1>.

48. Lounici, Y., Hamoudi, H. A., Berkane, I., & Bouali-Benhalima, M. (2012). Connective tissue diseases, Hughes syndrome and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. The immunologic diagnosis. *Batna Journal of Medical Sciences*, 2(2), 186–189. <https://doi.org/10.48087/bjmstf.2015.2219>
49. Matsumoto, I., Staub, A., Benoist, C., & Mathis, D. (1999). Arthritis Provoked by Linked T and B Cell Recognition of a Glycolytic Enzyme. *Science*, 286(5445), 1732–1735. <https://doi.org/10.1126/science.286.5445.1732>
50. Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Czaja, A. J., Manns, M. P., Krawitt, E. L., Vierling, J. M., Lohse, A. W., & Montano-Loza, A. J. (2018). Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>.
51. Mouat, I. C., Goldberg, E. M., & Horwitz, M. S. (2022). Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(8). <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04433-9>
52. Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/ebc20160017>
53. Paillet, J. (2021). Le lien entre auto-immunité et immunosurveillance des cancers dans le cas des cholangites et du cholangiocarcinome [Thèse de doctorat]. Université Paris-Saclay.
54. Pape, S., Schramm, C., & Gevers, T. J. G. (2019). Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterology Journal*, 7(9), 1156–1163. <https://doi.org/10.1177/2050640619872408>
55. Pariente, A. (2016b). Un nouveau traitement pour la cholangite (ex-cirrhose) biliaire primitive. *Hépatologie & Oncologie Digestive*, 23(9), 910–914. <https://doi.org/10.1684/hpg.2016.1369>.
56. Park, J., Lee, J., Kim, S. W., Jung, J. H., Jang, M. K., Park, S. M., Lee, M. G., Kim, H. S., Suk, K. T., & Kim, D. (2022). Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis: Current Knowledge of Pathogenesis and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(6), 1288. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061288>
57. Parlar, Y. E., Ayar, S. N., Cagdas, D., & Balaban, Y. H. (2023). Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity. *World Journal of Hepatology*, 15(1), 52–67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i1.52>
58. Petitpierre, S., Aubert, V., Leimgruber, A., Spertini, F., & Bart, P. A. (2009). Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse*, 5, 823-31.

59. Prokopič, M., & Beuers, U. (2021). Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatology International*, 15(1), 6–20. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10118-x>
60. Protocole National DE DIAGNOSTIC, E. D. S. P. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE
61. Pullen, R. L. (2020). A Clinical Review of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology Nursing*, 43(2), E48–E55. <https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000480> .
62. Renier, G., & Beauvillain, C. (2006). Aspects de fluorescence cytoplasmiquesur cellules HEp-2. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006(384), 43-50.
63. Ryu, W. S. (2017b). Diagnosis and Methods. In Elsevier eBooks (pp. 47–62). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800838-6.00004-7>
64. Salazar, A., Velázquez-Soto, H., Ayala-Balboa, J., & Jiménez-Martínez, M. C. (2017). Allergen-Based Diagnostic: Novel and Old Methodologies with New Approaches. In InTech eBooks. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69276>
65. Se. Erlinger .,J.Benhamou.(1994). La cirrhose biliaire primitive, n° 5 vol. 10
66. Sebode, M., Hartl, J., Vergani, D., & Lohse, A. W. (2018). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver International*, 38(1), 15–22. <https://doi.org/10.1111/liv.13458>
67. Singh, S., & Talwalkar, J. A. (2013). Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 898–907. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.016>
68. Song, J., Li, Y., Bowlus, C. L., Yang, G., Leung, P. S., & Gershwin, M. E. (2020). Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 58(1), 134–149. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08764-7>
69. Sorin, B., De Chambrun, M. P., Haroche, J., Freund, Y., Miyara, M., Charlotte, F., Lebrun-Vignes, B., Amoura, Z., & Cohen-Aubart, F. (2016). Hépatite auto-immune induite par la nitrofurantoïne : une complication rare à connaître. *Revue De Médecine Interne*. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.07.003>
70. Strassburg. CP., Mauss. S., Berg. T., Rockstroh. Y., Sarrazin. C., Wedemeyer. H. Autoimmune Liver Diseases: AIH, PBC and PSC. In: *hepatology a clinical text book: Hepatology. A Clinical Textbook*; 2015: 548-584.

71. Tahiat, A. (2020). Prévalence et répartition des manifestations auto immunes et inflammatoires chez les patients algériens atteints de déficits immunitaires primitifs [Thèse de Doctorat en Sciences Médicales] ; P: 32-35. Université d'Alger1 – Benyoucef Benkhedda.
72. Talagas M., LEDUC J. Module 8, Immunopathologie, Réaction inflammatoire. s.l. : Estem, 2007.
73. Tanaka, A., & Takikawa, H. (2013). Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 46, 35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.07.005>
74. Vadasz, Z., Haj, T., Kessel, A., & Toubi, E. (2013). Age-related autoimmunity. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-94>
75. Véronique L., 2020. Hormones sexuelles et auto-immunité. *La Presse Médicale*, vol. 1: 36-41
76. Walsh, S., & Rau, L. M. (2000). Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *American Journal of Public Health*, 90(9), 1463–1466. <https://doi.org/10.2105/ajph.90.9.1463>
77. Wang, L., Wang, F., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395.
<https://doi.org/10.1111/joim.12395>
78. Xie, Y., Kang, R., & Tang, D. (2017). Assessment of Posttranslational Modifications of ATG proteins. In *Methods in Enzymology* (pp. 171–188). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.09.057>
79. Yang, R. (2010). Développement d'immunothérapies spécifiques pour le traitement de l'hépatite autoimmune de type 2 chez un modèle murin .Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc en Microbiologie et Immunologie. Université de Montréal.

Les hépatopathies auto-immunes sont des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (le foie), dont la cause exacte de cette maladie n'est pas connue mais elle peut être héréditaire ou Environnementaux ou Infectieux.

Elles sont rares et fréquentes chez les femmes plus que 40 ans, représentées par : l'hépatite auto-immune (AIH), la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (PSC).

Ce travail repose sur une étude descriptive rétrospective et prospective de 40 patients d'origine de Ouargla ont une hépatopathie auto-immune quel que soit son stade évolutif, ces patients ont adressés au laboratoire El Amel Ouargla, durant la période 2020- juin 2023.

L'objectif de ce modeste travail est l'étude et la pré-valorisation des hépatopathies auto-immunes dans la région de Ouargla.

Nous avons colligé 40 patients atteints des hépatopathies Auto Immunes, les résultats montrent que La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 56 ans avec une prédominance féminine 85% et la tranche d'âge la plus touchée était 51-60 ans. L'aspect cytoplasmique granulaire est le plus dominant avec 37.50%. Le type d'ANA les plus abondants est l'Anti-AMA-M2 avec 60%. La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) a été l'hépatopathie Auto-Immune la plus fréquente soit de 73%, suivi de l'Hépatite Auto Immune de type 2 avec un pourcentage de 27%. Le dépistage d'anticorps antinucléaires par l'immunofluorescence indirecte (IFI) permet de mettre en évidence différents aspects orientant vers les diverses cibles possibles et ainsi d'améliorer l'interprétation des résultats, parce qu'elle représente la technique maîtresse de dépistage des autoanticorps. Si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification des antigènes cibles reconnus par l'ANA dépisté par la méthode Immuno-Dot.

Mots clés : hépatopathies auto-immunes, l'hépatite auto-immune, la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, le foie, Anticorps Antinucléaires.

Abstract

Autoimmune liver diseases are organ-specific autoimmune diseases (the liver), the exact cause of which is not known but it can be hereditary, environmental or infectious. They are rare and common in women over the age of 40, represented by: autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC).

This work is based on a retrospective and prospective descriptive study of 40 patients originally from Ouargla develop autoimmune hepatopathy regardless of its evolutionary stage, these patients referred to the El-Amel Ouargla laboratory, during the period 2020- June 2023.

The objective of this modest work is the study and pre-valorization of autoimmune liver diseases in the region of Ouargla.

We collected 40 patients with autoimmune liver diseases, the results show that the average age of the patients in our study was 56 years old with an 85% female predominance and the most affected age group was 51-60 years. The granular cytoplasmic aspect is the most dominant with 37.50%. The most abundant type of ANA is the Anti-AMA-M2 with 60%. Primary Biliary Cholangitis (PBC) was the most frequent Autoimmune hepatopathy, accounting for 73%, followed by Type 2 Autoimmune Hepatitis with a percentage of 27%. The detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence (IFI) makes it possible to highlight different aspects pointing towards the various possible targets and thus to improve the interpretation of the results, because it represents the master technique of detection of autoantibodies. If the screening is positive, it continues with a step of identification of the target antigens recognized by the ANA detected by the Immuno-Dot method.

Keywords: Autoimmune liver diseases, Autoimmune hepatitis, Primary biliary cholangitis, Primary sclerosing cholangitis, Liver, Antinuclear antibodies.

إن اعتلال الكبد المناعي الذاتي هو من الأمراض المناعية الذاتية الخاصة بالأعضاء (الكبد) والسبب الدقيق لهذا المرض غير معروف ولكن يمكن أن يكون وراثيًا أو بيئيًا أو معديًا وهي نادرة ومتكررة عند النساء فوق سن الأربعين، وتتمثل في: التهاب الكبد المناعي الذاتي، والتهاب الأقتنية الصفراوية الأولى والتهاب الأقتنية الصفراوية المصلب الأولى.

يعتمد هذا العمل على دراسة وصفية استرجاعية واستباقية لـ 40 مريض من أصول منطقة ورقلة مصابون بمرض الكبد المناعي الذاتي مهما كانت مراحل تقدمه، هؤلاء المرضى وُجِّهوا إلى مختبر الأمل ورقلة.

الهدف من هذا العمل المتواضع هو دراسة مرض الكبد المناعي الذاتي وتقييمه مسبقًا في منطقة ورقلة خلال الفترة الممتدة من 2020 إلى غاية جوان 2023.

لقد جمعنا 40 مريضًا يعانون من أمراض الكبد المناعية الذاتية، وأظهرت نتائج دراستنا أن متوسط العمر للمرضى كان 56 عامًا والأغلبية كانت للجنس الانثوي بنسبة 85 % حيث كانت الفئة العمرية الأكثر تضررًا تتراوح ما بين 51 إلى 60 عامًا. كما أن الجانب السيتوبلازمي الحبيبي هو الأكثر انتشارًا بنسبة 37.50% أما النوع الأكثر وفرة من الأجسام المضادة للنواة هو الأجسام المضادة للميتوكوندريا بنسبة 60%، كما أن التهاب الأقتنية الصفراوية الأولى هو أكثر أنواع اعتلال الكبد المناعي الذاتي شيوعًا بنسبة 73%، يليه التهاب الكبد المناعي الذاتي من النوع 2 بنسبة 27%.

إن فحص الأجسام المضادة للنواة عن طريق التآلق المناعي الغير المباشر يجعل من الممكن إبراز العديد من الجوانب الموجهة نحو الأهداف المختلفة الممكنة وبالتالي تحسين تفسير النتائج، لأنه يمثل التقنية الرئيسية لاكتشاف الأجسام المضادة الذاتية. إذا كان الفحص إيجابيًا، فإنه يستمر بخطوة تحديد المستضدات المستهدفة التي تم التعرف عليها بواسطة الأجسام المضادة للنواة. التي تم فحصها بواسطة تقنية النقطة المناعية.

الكلمات المفتاحية: أمراض الكبد المناعية الذاتية، التهاب الكبد المناعي الذاتي، التهاب الأقتنية الصفراوية الأولى، التهاب الأقتنية الصفراوية المصلب الأولى، الكبد، الأجسام المضادة للنواة.