

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud MAMMERI  
de Tizi-Ouzou  
Faculté de médecine  
Département de pharmacie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة مولود معمري  
تيزي وزو  
كلية الطب  
قسم الصيدلة

**Projet de fin d'études**

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

Le : 10/07/2025

Sous le thème

**Etude clinique et immunologique des patients présentant une  
suspicion d'hépatopathie auto-immune**

Réalisé par : MEDDOUR SARAH

ZERIFI TASSADIT

Encadré par : Dr. HANNACHI SALMA SALIMA

MAHU en immunologie CHU Tizi Ouzou

Membres du jury :

Dr HAMIDI AMEL MAHU en immunologie CHU Tizi Ouzou

Présidente

Dr SIDER THILI MALHA PSA en immunologie CHU Tizi Ouzou

Examinatrice

Dr MEZENNER HANANE PSA en immunologie EHS CLCC DBK

Examinatrice

Année universitaire : 2024 - 2025

## **Résumé :**

**Introduction :** Les hépatopathies auto-immunes (HPAI) sont des maladies inflammatoires chroniques du foie représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP). Ce sont des affections multifactorielles qui touchent les deux sexes et toutes les tranches d'âge avec une nette prédominance féminine.

**Objectif :** Détermination du profil en auto-anticorps chez des patients présentant une suspicion d'hépatopathie auto-immune.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective menée au niveau du service d'immunologie du CHU de Tizi Ouzou sur 63 patients colligés sur une période de deux ans (de janvier 2023 à février 2025). En raison d'un manque de réactif, seulement 26 patients ont bénéficié d'une démarche diagnostique immunologique complète: recherche des anticorps par immunofluorescence indirecte sur deux substrats (lame LKS (triple substrat : foie, rein et estomac) et cellules HEp-2), identification par immunodot ainsi qu'un dosage des IgM et IgG par chimiluminescence. **Résultats :** Dans notre série, on note une prédominance féminine marquée avec sex-ratio F/H de 3/1, et une moyenne d'âge de 44 ans. Les signes cliniques les plus fréquents sont l'asthénie (35 %) et l'ictère (23 %). L'examen immunologique a montré une positivité des ANA (65 %), AMA (58 %), AML (15 %), Anti-Sp100 (15 %), un cas de positivité pour anti-LKM1 (4 %) et un autre cas pour anti-SLA (4 %). Les études d'association ont montré une association statistiquement significative entre la positivité des AMA et la CBP ainsi qu'entre la positivité des AML et l'HAI cependant une absence d'association statistiquement significative a été soulignée entre la positivité anti-Sp100 et la CBP ainsi qu'entre ANA et l'HAI. La comparaison des différentes techniques immunologiques utilisées a mis en évidence une bonne concordance entre IFI sur lame LKS et IFI sur cellules HEp-2 pour la détection des AMA et des AML avec des indices kappa de Cohen ( $\kappa$ ) de 0.692 et 0.648 respectivement. L'évaluation de l'IFI par rapport à l'immunodot a montré une excellente concordance entre ces deux techniques pour la détection des AMA ( $\kappa=0.922$ ), une bonne concordance pour la détection des AML ( $\kappa=0,629$ ), tandis qu'une concordance modérée entre ces techniques a été observée pour la recherche des anti-Sp100 ( $\kappa=0.360$ ). Une élévation des IgG a été constatée dans 23 % des cas, contre 27 % pour les IgM. **Conclusion :** Notre étude confirme le grand polymorphisme sérologique des HPAI, ainsi que leur nette prédominance féminine. Le profil en auto-anticorps et les études d'association et de comparaison rejoignent les données de la littérature, bien que sur certains points, on a trouvé des discordances relatives à la population peu élargie de notre cohorte.

**Mots clés :** hépatopathies auto-immunes, hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, ANA, AMA, AML, Anti-Sp100, Anti-LKM1, Anti-SLA, IFI sur lame LKS, IFI sur cellules HEp-2, IgG, IgM

## **Abstract:**

**Introduction:** autoimmune liver diseases are chronic inflammatory liver diseases, they include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Various risk factors have been reported. They affect both sexes and all age groups with a female predominance. **Objective:** Determination of the autoantibody profile in patients with suspected autoimmune liver diseases. **Materials and methods:** This is a retrospective study conducted at the CHU of TIZI-OUZOU in the Department of Immunology on 63 patients recruited over a two year period (from January 2023 to February 2025). Due to reagent shortage, only 26 patients benefited from a complete immunological diagnostic process: antibody detection by indirect immunofluorescence (IIF) on rat tissue sections (liver, kidney, stomach (LKS)) and HEp-2 cells, identification by immunodot, as well as IgM and IgG quantification by chemiluminescence. **Results:** in our cohort, we noted a sex ratio F/M of 3:1 and a mean age of 44 years. The most common clinical presentation was asthenia (33%) followed by jaundice (24%). The immunological analysis revealed positive antinuclear antibodies (ANA) (65 % of cases), antimitochondrial antibodies (AMA) (58 %), smooth muscle antibodies (SMA) (15 %), and isolated cases of anti-LKM1 and anti-SLA positivity (4% each). Statistical analysis revealed significant associations between AMA and primary biliary cholangitis (PBC), and between SMA and autoimmune hepatitis (AIH). However, no significant association was found between anti-Sp100 and PBC, nor between ANA and AIH. The comparison between the different immunological techniques used showed a good agreement between IIF on LKS tissues and IIF on HEp-2 cells for the detection of AMA and AML,  $\kappa = 0.692$  and  $0.648$ , respectively. The evaluation of IIF and immunodot showed excellent agreement between these two techniques for the detection of AMA ( $\kappa = 0.922$ ), good agreement for the detection of AML ( $\kappa = 0.629$ ), while moderate agreement between these techniques was observed for the detection of anti-Sp100 ( $\kappa = 0.360$ ). Elevated IgG levels were observed in 23% of cases, and elevated IgM levels in 27%. **Conclusion:** Our study confirms the serological polymorphism of autoimmune liver diseases and their female predominance. The autoantibody profile and studies of comparison and association are consistent with the data in the literature, although some discrepancies were observed due to the limited size of our cohort.

## I-Introduction :

Les hépatopathies auto-immunes (HPAI) sont des maladies inflammatoires chroniques du foie, dont l'étiologie demeure inconnue (1). Elles comprennent principalement l'hépatite auto-immune (HAI) qui est classée en 2 types : L'HAI de type 1 et l'HAI de type 2, la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP).

Sur le plan épidémiologique, elles sont classées parmi les maladies rares (2), dont la prévalence mondiale de l'HAI varie de 4 à 25 pour 100 000 individus par an et son incidence évolue entre 0,7 et 2,0 pour 100 000 individus par an (3). Quant à la CBP, sa prévalence et son incidence sont estimées à 14,6 et 1,76 pour 100 000 individus par an, respectivement (4).

Elles peuvent survenir à tout âge et chez les deux sexes, mais avec une nette prédominance féminine (4-7). Concernant l'HAI de type 2, elle représente une forme plus rare et touche principalement la population pédiatrique (6,8).

Le mécanisme physiopathologique repose sur une perte de tolérance aux antigènes hépatiques (3), impliquant les facteurs environnementaux et génétiques, notamment les allotypes HLA A1-B8-DR3 ou DR4 (1).

Le diagnostic s'établit sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, après exclusion des causes virales, médicamenteuses ou toxiques.

La recherche des auto-anticorps constitue une étape cruciale du diagnostic (1,8,9), bien que leur présence ne soit pas toujours synonyme d'hépatopathie auto-immune (9).

L'HAI est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques, la présence d'auto-anticorps sériques et d'une hypergammaglobulinémie type IgG (3). Le profil en auto-anticorps a permis de distinguer :

HAI de type I : caractérisée par la positivité des anticorps antinucléaires ANA et/ou des anticorps anti-muscle lisse (AML) de spécificité anti-actine F, présents dans environ 85 % des cas (10). Les anticorps anti-SLA (Soluble Liver Antigen) sont

retrouvés dans 6 à 32 % des cas (10) et associés aux formes les plus sévères de la maladie (11).

HAI de type II : est définie par la présence d'anticorps anti-LKM1 (Liver-Kidney-Microsome), dirigés contre des séquences linéaires du Cytochrome P450 2D6 dans 85 % des cas (9), et/ou d'anticorps anti-cytosol hépatique (anti-LC1), ciblant la formine-transférase-cyclo-désaminase (FTCD) (9). Ces derniers peuvent être les seuls auto-anticorps détectés dans cette forme (1).

La cholangite biliaire primitive (CBP), anciennement appelée cirrhose biliaire primitive, se caractérise par une destruction lymphocytaire des petites voies biliaires intra-hépatique (7). Elle constitue la première cause de cholestase intra-hépatique (12).

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AMA2/M2), dirigés principalement contre la sous-unité E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDH) représentent le principal marqueur de la CBP, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 97 % (9). Ils peuvent être détectés précocement, même dans les formes asymptomatiques, leur conférant une valeur prédictive importante (8,9). Les anticorps anti gp-210, dirigés contre les pores nucléaires, constituent un second marqueur immunologique de la CBP (4,9). Leur sensibilité est faible (23 %), mais leur spécificité est élevée (4), ce qui les rend utiles dans les formes négatives en AMA (4,9).

Les anticorps anti-Sp100, moins spécifiques (9), sont observés dans environ 25 % des cas (1). Leur association avec les anti gp-210 est corrélée à un risque accru de transplantation hépatique, de décès d'origine hépatique et d'hypertension portale (9).

Dans ce contexte, la caractérisation précise du profil en auto-anticorps s'avère essentielle pour mieux comprendre les différentes entités des hépatopathies auto-immunes et leurs expressions cliniques.

L'objectif de notre travail est de définir le profil en

auto-anticorps chez des patients présentant une suspicion d'hépatopathie auto-immune, ainsi que la réalisation des études de corrélation clinico-biologiques et de comparaison entre les différentes méthodes de détection des auto-anticorps chez ces patients.

## II-Patients, matériel et méthodes :

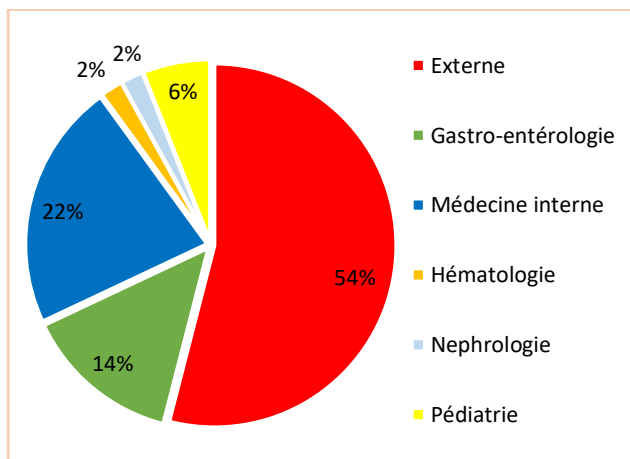
### 1-Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, réalisée au service d'immunologie du CHU NEDIR Med de TIZI-OUZOU sur 63 patients avec suspicion d'une hépatopathie auto-immune, colligés sur une période de 2 ans (de janvier 2023 à février 2025).

### 2-Population cible :

#### A-Provenance des patients :

Les 63 patients recrutés sont suivis essentiellement en externe (54 %), tandis que 46 % d'entre eux proviennent des différents services du CHU de TIZI-OUZOU, dont 22 % adressés du service de Médecine interne, 14 % sont envoyés par le service d'Hépatogastro-entérologie (figure 1).



**Figure 1 : Répartition des patients selon le service prescripteur.**

#### B-Critères d'inclusion :

- Tout âge et sexe confondu.
- Signes cliniques en faveur d'hépatopathies auto-immunes et/ou bilan hépatique perturbé (cholestase / cytolyse).

#### C-Critères d'exclusion :

- Hépatite infectieuse (VHB, VHC).
- Hépatite médicamenteuse ou alcoolique.
- Cholestase extra-hépatique.

#### D-Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche de renseignement type, regroupant l'ensemble des items démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

#### 3-Déroulement de l'étude :

##### A-Prélèvements :

Les prélèvements sanguins des patients ont été effectués sur tube sec. Le sérum a été obtenu après centrifugation des tubes secs, utilisés pour la recherche des auto-anticorps.

##### B-Matériels et méthodes :

Les patients de notre étude ont bénéficié d'une batterie d'examen sérologiques, incluant :

##### a. Dépistage des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes :

Une immunofluorescence indirecte (IFI) a été réalisée pour le dépistage des auto-anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes. Cette méthode repose sur l'utilisation de coupes de tissus d'estomac, de rein et de foie de rat (IFI sur triple substrat LKS - Liver, Kidney, Stomach) (AESKU®), ainsi que sur des cellules HEp-2 (Human Epithelial cell line type 2) (NOVA Lite®), afin de détecter les anticorps antinucléaires (ANA) et d'autres auto-anticorps impliqués dans les hépatopathies auto-immunes.

En raison d'un manque de réactifs, seuls 26 patients de notre cohorte ont pu bénéficier de ces analyses.

##### b. Identification des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes :

Des techniques immunoenzymatiques de type immunodot ont été utilisées pour identifier les différentes cibles antigéniques des auto-anticorps, notamment ceux observés par IFI, ainsi

que pour détecter d'autres auto-anticorps spécifiques, tels que les anti-SLA.

L'ensemble des patients de l'étude a bénéficié de cette identification des auto-anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes à l'aide des kits HepAK 7 plus Dot® (M2, gp210, Sp100, LKM1, LC1, SLA, F-Actin) ou Microblot-Array Liver profile® (LKM-1, LC-1, SLA, ASGPR, gp210, Sp100, PML, Nup62, M2, 3E (BPO), OGDC-E2, PDC-E2, Ro52)

### c. Dosage des immunoglobulines IgG et IgM :

Un dosage pondéral des IgG et IgM sérique a été réalisé, et ce par la technique de Chimiluminescence sur l'automate (Cobas 6000).

Seuls 26 patients de notre étude ont pu bénéficier de ce dosage.

### C-Démarche de l'étude :

Un total de 63 patients a été inclus dans notre étude. Parmi eux, 26 ont bénéficié d'une recherche des auto-anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes par IFI, en utilisant deux types de substrats : le triple substrat LKS et les lames de cellules HEp-2. Ces mêmes patients ont ensuite bénéficié d'une identification des cibles antigéniques par la technique d'immunodot, ainsi qu'un dosage des immunoglobulines IgG et IgM par la technique de chimiluminescence (figure 2).

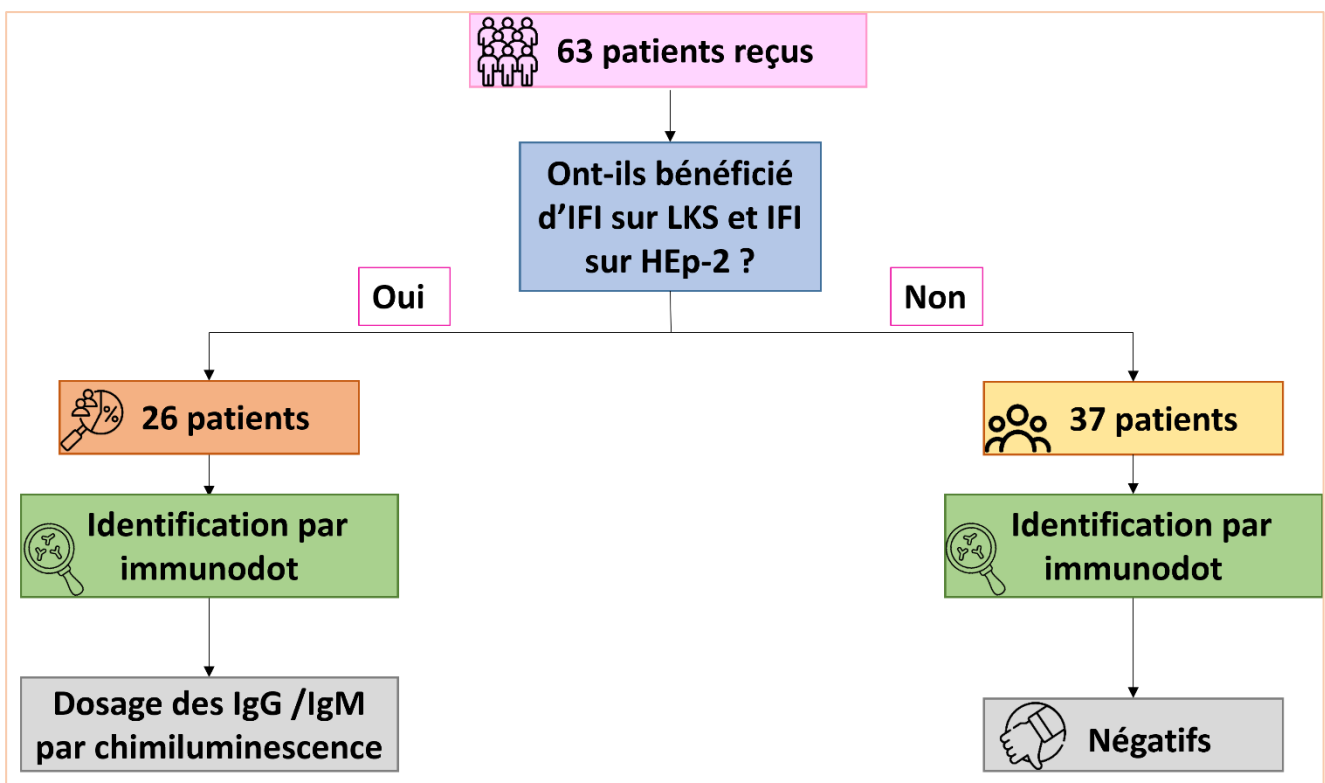


Figure 2 : Démarche de l'étude.

### D-Analyse statistique :

Nous avons utilisé l'indice Kappa de Cohen pour étudier la concordance entre deux techniques différentes. La corrélation entre les titres sérologiques est estimée au moyen du test non paramétrique de Spearman.

Le test exact de Fisher est utilisé pour étudier les différentes associations et la significativité est retenue pour des valeurs de  $p < 0,05$ .

Les différentes analyses et les coefficients de corrélation ont été effectués avec GraphPadPrism8.

### III -Résultats :

#### 1-Description des patients :

##### A-caractéristiques démographiques :

###### a)-Sexe :

Notre cohorte est composée de soixante-trois patients avec une prédominance féminine marquée. En effet, 47 patients sont du sexe féminin (75 %) contre 16 patients (25 %) du sexe masculin. Le sex-ratio est donc de F/H = 3/1 (figure 3).

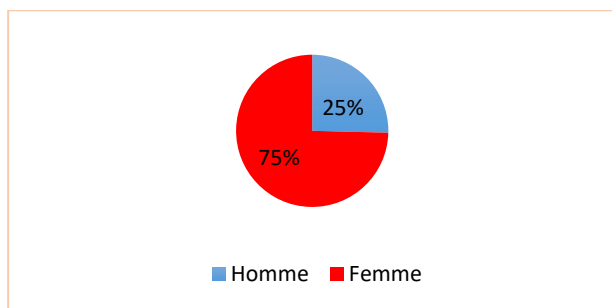


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

###### b)-Age :

Les patients inclus dans l'étude ont un âge moyen de 46 ans au moment du diagnostic, avec des extrémités d'âge allant de 5 ans à 84 ans. La tranche d'âge la plus fréquente est celle entre 40 ans à 50 ans (40 % des cas). Quant à la forme pédiatrique (< 10 ans), elle ne représente que 3 % des cas (figure 4).

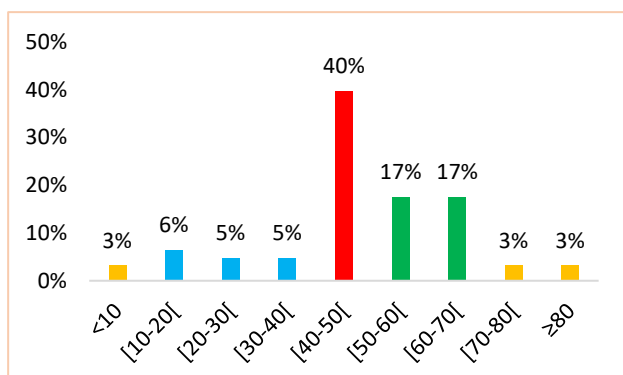


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge.

##### B-Caractéristiques cliniques :

###### a)-MAI suspectée :

Une répartition des patients inclus dans l'étude selon la maladie auto-immune suspectée par les cliniciens a été faite.

48 % des patients sont suspectés d'avoir une HPAI de type indéterminé. 16 % des patients sont suspectés d'avoir une HAI, tandis que 37 % d'entre eux sont suspectés d'avoir une CBP (figure 5).

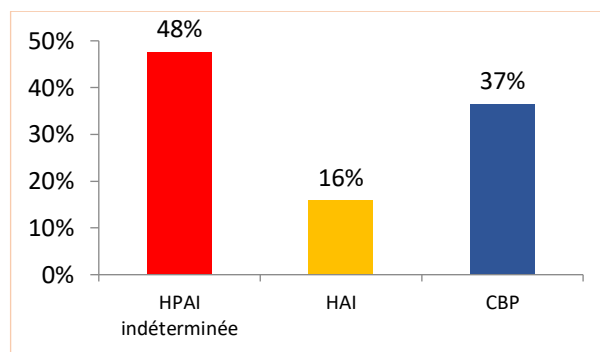


Figure 5 : Répartition selon la MAI suspectée.

###### b)-Signes cliniques :

30 % de nos patients sont asymptomatiques. Alors que les signes cliniques les plus fréquemment observés ; chez nos patients symptomatiques ; sont l'asthénie à 33 %, l'ictère à 24 % suivi par les arthralgies et les douleurs abdominales qui sont rencontrées chez 19 % et 13 % des cas respectivement. L'hépatomégalie (HPM), la splénomégalie (SPM) ainsi que l'hypertension portale (HTAP) sont observées à une même fréquence de 5 % (figure 6).

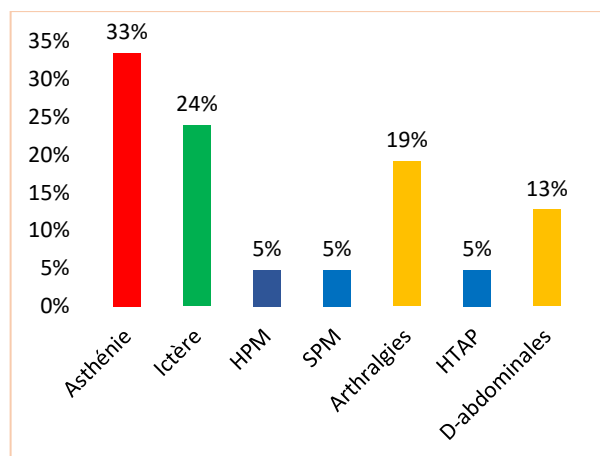
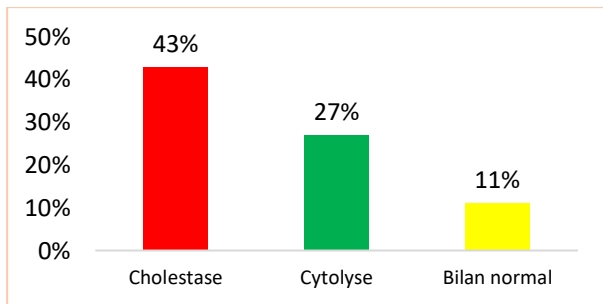


Figure 6 : Répartition selon les signes cliniques.

###### c)-Biochimie :

L'exploration du bilan hépatique de nos patients, a révélé la présence d'une cholestase chez 43 % des cas, et une cytolyse avec une fréquence de 27 %, tandis que 11 % des cas ont un bilan hépatique normal (figure 7).



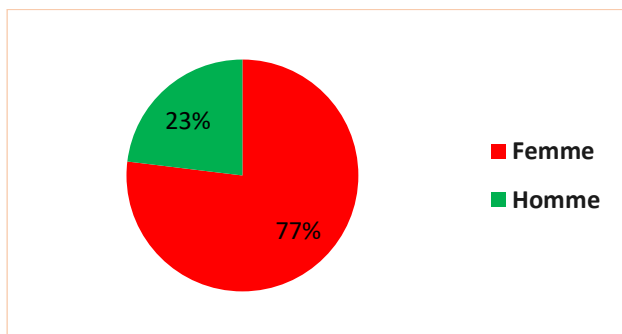
**Figure 7 : Répartition selon les bilans biochimiques.**

**La suite de l'étude concerne les 26 patients :**

**A- Caractéristiques démographiques :**

**a)- Sexe :**

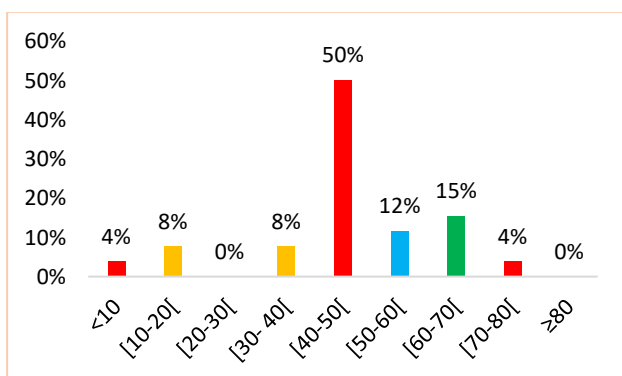
Ce groupe de patients se caractérise par une prédominance féminine marquée. 77 % d'entre eux sont du sexe féminin (n=20) tandis que 23 % sont du sexe masculin (n=06). Le sex-ratio F/H est de 3/1 (figure 8).



**Figure 8 : Répartition selon le sexe.**

**B)- L'âge :**

L'âge moyen de nos patients est de 44 ans  $\pm$  15 ans, avec des extrémités allant de 9 ans à 73 ans. La tranche d'âge la plus fréquente est celle entre 40 et 50 ans. Quant à la forme pédiatrique (<10 ans), elle ne représente que 4 % des cas (figure 9).

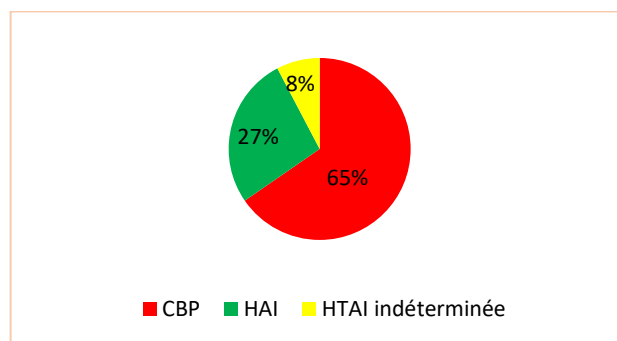


**Figure 9 : Répartition selon l'âge.**

**B- Caractéristiques cliniques :**

**a)- MAI suspectée :**

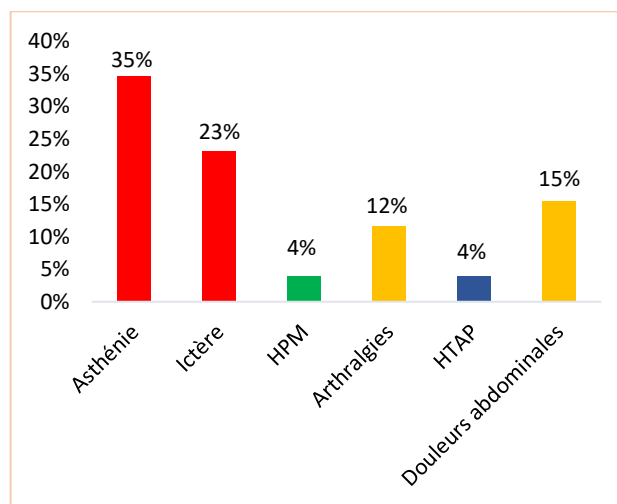
La CBP représente la maladie auto-immune la plus fréquente chez ce groupe de patients avec une fréquence de 65 % quant à l'HAI, elle n'est suspectée que chez 27 % des cas. 8 % des patients présentent une hépatopathie de type indéterminé en raison d'un manque de données clinico-biologiques (figure 10).



**Figure 10 : Répartition selon la MAI suspectée.**

**b)- Signes cliniques :**

31 % de nos patients sont asymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont l'asthénie à 35 %, l'ictère à 23 %. Les arthralgies ainsi que les douleurs abdominales sont observées chez 12 % et 15 % des cas respectivement, tandis que l'hépatomégalie (HPM) et l'hypertension portale (HTAP) sont observées à une même fréquence de 4 % (figure 11).



**Figure 11 : Répartition selon les signes cliniques.**

### c)-Biochimie :

Le bilan hépatique de nos patients a révélé la présence de cholestase et de cytolyse à une même fréquence de 27 %, tandis que 15 % des cas ont un bilan normal (figure 12).

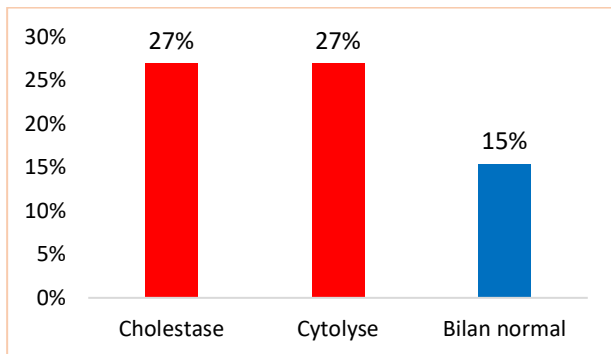


Figure 12 : Répartition selon le bilan biochimique.

### d)-MAI associée :

05 patients présentaient une ou plusieurs pathologies auto-immunes associées. Nous rapportons 2 cas d'association à la maladie cœliaque, 2 cas d'association au syndrome des anti-phospholipides. Les autres pathologies observées sont illustrées dans la figure 13.

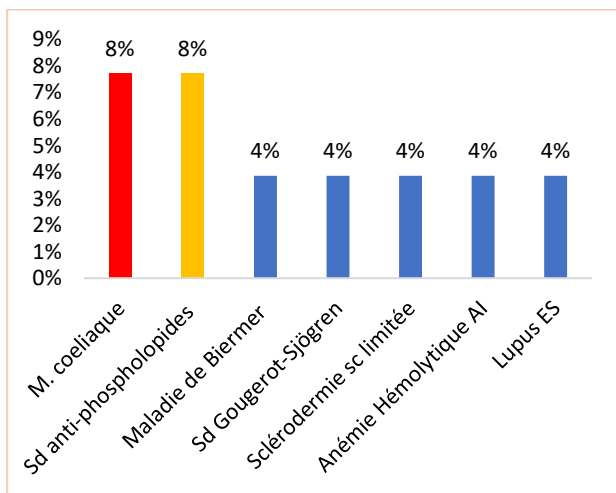


Figure 13 : Répartition selon la MAI associée.

### 2-Profil en auto-Anticorps :

Parmi les 26 patients ayant bénéficié d'une batterie de tests immunologiques, 92 % ont présenté un résultat positif sur au moins l'une des trois techniques, contre 8 % avec des résultats négatifs sur l'ensemble des techniques (figure 14).

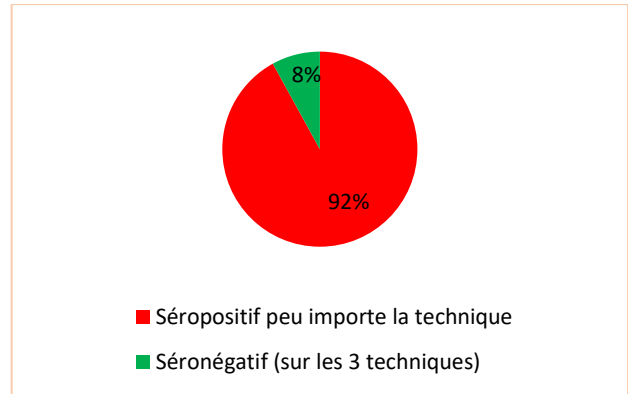


Figure 14 : Vue globale sur le profil en auto-anticorps.

Une répartition des résultats positifs en fonction du type d'auto-anticorps détecté, sur au moins l'une des trois techniques utilisées, a été réalisée. L'analyse montre une positivité des ANA dans 65 % des cas, suivi des AMA dans 58 % des cas. Les AML et anti-Sp100 ont été observés avec une fréquence identique de 15 %. Par ailleurs, un cas de positivité a été rapporté pour l'anticorps anti-LKM1, ainsi qu'un autre pour l'anticorps anti-SLA (figure 15).

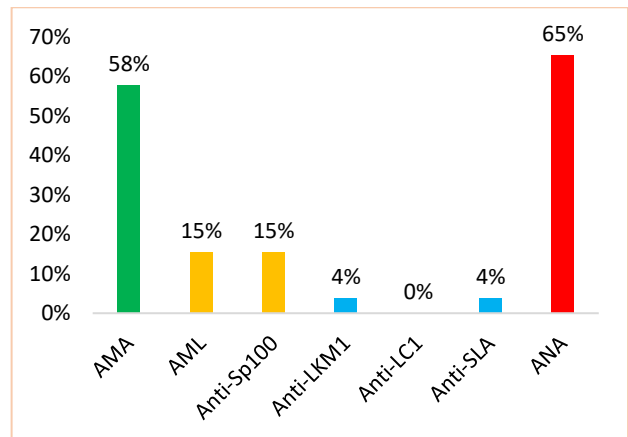
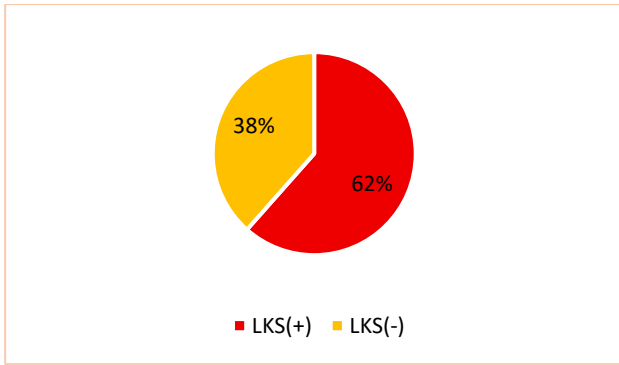


Figure 15 : Fréquence des auto-anticorps dans la population cible.

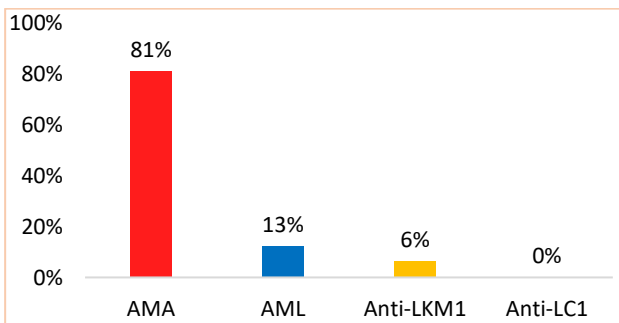
### A-Analyse des résultats obtenus par IFI sur lame LKS :

Sur les 26 patients ayant bénéficié d'une IFI sur lame LKS, 62 % (n=16) ont présenté un résultat positif, tandis que 38 % (n=10) ont obtenu un résultat négatif (figure 16).



**Figure 16 : Répartition selon le résultat d'IFI sur lame LKS.**

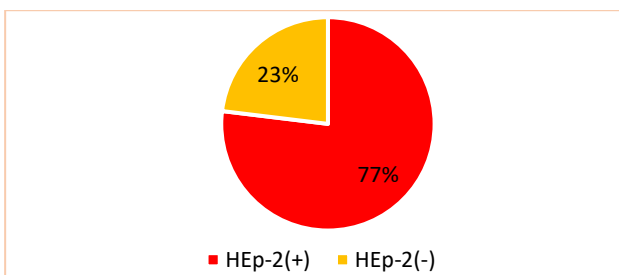
L'analyse des résultats positifs obtenus par IFI sur lame LKS révèle une nette prédominance de l'aspect correspondant aux AMA, détectés dans 81 % des cas. L'aspect évocateur des AML est observé chez 13 % des patients. Enfin un aspect évocateur des anticorps anti-LKM1 a été observé (figure 17).



**Figure 17 : Répartition selon le type d'auto-anticorps obtenu par IFI sur lame LKS.**

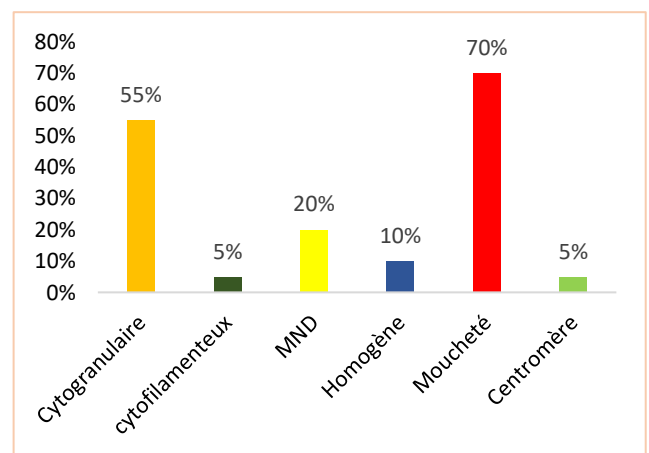
### B-Analyse des résultats obtenus par IFI sur cellules HEp-2 :

Sur les 26 patients ayant bénéficié d'IFI sur cellules HEp-2, 77 % (n=20) ont présenté un résultat positif, tandis que 23 % (n=6) ont obtenu un résultat négatif (figure 18).



**Figure 18 : Répartition selon les résultats par IFI sur HEp-2.**

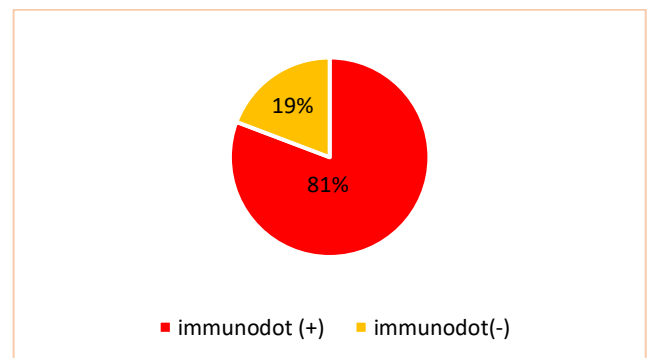
L'évaluation des aspects de fluorescence observés par IFI sur cellules HEp-2 a révélé une prédominance de l'aspect moucheté, observé dans 70 % des cas. Un aspect de fluorescence de type homogène a été détecté chez 10 % des patients. De plus, un aspect MND (Multiple Nuclear Dots), correspondant à la présence d'anticorps anti-Sp100, a été identifié chez 20 % des patients. Par ailleurs, un aspect cytoplasmique granulaire grossier a été observé chez 55 % des patients analysés. Enfin, un aspect centromérique et l'aspect cytofilamenteux ont été détectés chacun dans un cas distinct, représentant une fréquence de 5 % respectivement (figure 19).



**Figure 19 : Répartition selon l'aspect de l'immunofluorescence sur HEp-2.**

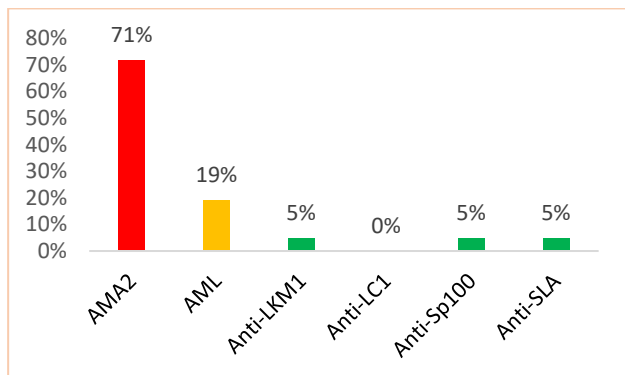
### C-Analyse des résultats d'identification par immunodot :

Parmi les 26 patients inclus dans notre étude et ayant bénéficié d'une identification des cibles antigéniques par immunodot, 81 % (n=21) ont présenté un résultat positif, tandis que 19 % (n=5) sont revenus négatifs (figure 20).



**Figure 20 : Répartition selon les résultats d'identification par immunodot.**

L'analyse des résultats de cette identification des cibles antigéniques, révèle une prédominance des AMA2, observés dans 71 % des cas. En seconde position, les AML de spécificité anti-actine F ont été détectés avec une fréquence de 19 %. Par ailleurs, les anticorps anti-LKM1, anti-SLA et anti-Sp100 ont été identifiés chacun dans un cas distinct, représentant une fréquence de 5 % respectivement (figure 21).



**Figure 21 : Répartition selon les auto-anticorps identifiés par immunodot.**

Il est important de préciser que certains tests d'identification (ex : Microblot-Array Liver profile) ne contiennent pas l'antigène actine F, ce qui peut entraîner une sous-estimation des résultats obtenus.

### 3-Evaluation comparative des techniques utilisées pour la recherche des auto-anticorps :

#### A-Comparaison entre IFI sur cellules HEp-2 et IFI sur lame LKS :

##### a)-AMA :

L'analyse des résultats pour les AMA sur les deux substrats révèle une concordance observée de 84 % donnant un indice kappa de Cohen de 0,692, ce qui témoigne d'une bonne concordance [0,61 – 0,80] (tableau 1).

IFI HEp-2	IFI LKS		κ de Cohen
	Positif	Négatif	
<b>Positif</b>	10 (38%)	01 (4%)	0,692
<b>Négatif</b>	03 (12%)	12 (46%)	

**Tableau 1 : Tableau de concordance entre IFI sur LKS et IFI sur HEp-2 pour AMA.**

##### b)-AML :

L'analyse des résultats pour les AML sur les deux substrats révèle une concordance observée de 96 % donnant un indice kappa de Cohen de 0,648, ce qui témoigne d'une bonne concordance [0,61 – 0,80] (tableau 2).

IFI HEp-2	IFI LKS		κ de Cohen
	Positif	Négatif	
<b>Positif</b>	01 (04%)	0 (0%)	0,648
<b>Négatif</b>	01 (04%)	24 (92%)	

**Tableau 2 : Tableau de concordance entre IFI sur LKS et IFI sur HEp-2 pour AML.**

#### B-Comparaison entre IFI et immunodot :

##### a) AMA :

L'évaluation des résultats pour les AMA obtenus par ces deux techniques révèle une concordance observée de 96 % donnant un indice kappa de Cohen de 0,922, ce qui indique une excellente concordance entre l'IFI et l'immunodot pour la détection des AMA ( $\kappa > 0,81$ ) (tableau 3).

IFI	Immunodot		κ de Cohen
	Positif	Négatif	
<b>Positif</b>	14 (54%)	0 (0%)	0,922
<b>Négatif</b>	1 (4%)	11 (42%)	

**Tableau 3 : Tableau de concordance entre IFI et immunodot pour AMA.**

##### b)-AML :

L'évaluation des résultats pour les AML obtenus par ces deux techniques révèle une concordance observée de 92 % donnant un indice kappa de Cohen de 0,629, ce qui témoigne d'une bonne concordance entre l'IFI et l'immunodot pour la détection des AML [0,61 – 0,80] (tableau 4).

IFI	Immunodot		κ de Cohen
	Positif	Négatif	
<b>Positif</b>	2 (8%)	0 (0%)	0,629
<b>Négatif</b>	2 (8%)	22 (84%)	

**Tableau 4 : Tableau de concordance entre IFI et immunodot pour AML.**

### c)-Anti-Sp100 :

L'évaluation des résultats pour l'anti-Sp100 obtenus par ces deux techniques révèle une concordance observée de 88 % donnant un indice kappa de Cohen de 0,360 ce qui témoigne l'existence d'une concordance modérée entre l'IFI et l'immunodot pour la détection des anti-Sp100 [0,21 – 0,60] (tableau 5).

IFI	Immunodot		κ de Cohen
	Positif	Négatif	
<b>Positif</b>	1 (4%)	3 (12%)	0,360
<b>Négatif</b>	0 (0%)	22 (84%)	

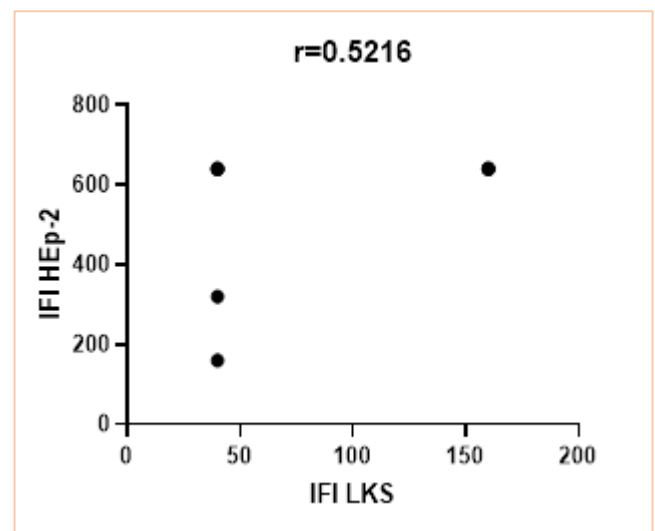
**Tableau 5 : Tableau de concordance entre IFI et immunodot pour anti-Sp100.**

### C-Etude comparative des titres sérologiques entre les substrats LKS et HEp-2 en IFI :

L'étude de la corrélation entre les titres obtenus sur les deux tests, IFI sur cellules HEp-2 et IFI sur lame LKS, pour le dépistage des AMA montre un indice de corrélation de Spearman de  $r=0,5216$ , ce qui indique une corrélation positive modérée entre les titres mesurés sur ces deux substrats (tableau 6, figure 22).

IFI sur LKS	IFI sur HEp-2
1/40	1/320
1/160	1/640
1/40	1/640
1/40	1/320
1/40	1/640
1/40	1/640
1/40	1/320
1/40	1/160
1/160	1/640
1/160	1/640

**Tableau 6 : Les titres d'AMA obtenus par IFI sur LKS et par IFI sur HEp-2.**



**Figure 22 : Graphe de corrélation entre IFI sur HEp-2 et LKS.**

### 4-Association de l'auto-anticorps à la pathologie :

#### A-Association de la positivité des AMA à la CBP :

L'analyse effectuée à l'aide du test exact de Fisher a révélé une association statistiquement significative entre la positivité des AMA et la CBP ( $p<0,0001$ ) (tableau 7).

	AMA (+)	AMA (-)	Valeur <i>p</i>
CBP (+)	15	2	< 0,0001
CBP (-)	0	9	

**Tableau 7 : Association de la positivité des AMA avec la CBP.**

### B-Association de la positivité des anti-Sp100 à la CBP :

L'analyse effectuée à l'aide du test exact de Fisher a révélé l'absence d'une association statistiquement significative entre la positivité des anti-Sp100 et la CBP ( $p=0,263$ ) (tableau 8).

	Anti-Sp100 (+)	Anti-Sp100 (-)	Valeur <i>p</i>
CBP (+)	4	13	0,263
CBP (-)	0	9	

**Tableau 8 : Association de la positivité des anti-Sp100 avec la CBP.**

### C-Association de la positivité des AML à l'HAI :

L'analyse effectuée à l'aide du test exact de Fisher a révélé une association statistiquement significative entre la positivité des AML et l'HAI ( $p=0,040$ ) (tableau 9).

	AML (+)	AML (-)	Valeur <i>p</i>
HAI (+)	4	3	0,040
HAI (-)	0	19	

**Tableau 9 : Association de la positivité des AML avec l'HAI.**

### D-Association de la positivité des ANA à l'HAI :

L'analyse par le test exact de Fisher a révélé l'absence d'une association statistiquement significative entre la positivité des ANA et l'HAI ( $p=0,188$ ) (tableau 10).

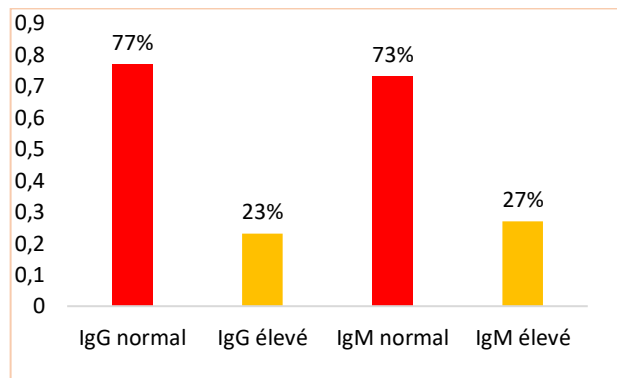
	ANA (+)	ANA (-)	Valeur <i>p</i>
HAI (+)	3	4	0,188
HAI (-)	14	5	

**Tableau 10 : Association de la positivité des ANA avec la HAI.**

### 5-Dosage des immunoglobulines IgG/ IgM :

#### A-Dosages des IgG et IgM chez les 26 patients :

Parmi les 26 patients de notre série, 20 patients (77 %) ont des taux d'IgG dans les normes. En revanche, les 6 patients restants (23 %) ont des taux élevés. Concernant les IgM, 19 patients (73 %) ont des taux d'IgM dans les normes. En revanche, les 7 patients restants (27 %) ont des taux élevés (figure 23).



**Figure 23 : Les résultats de dosage des IgG et IgM chez les 26 patients.**

#### B-Association de l'élévation des IgG à l'HAI :

L'analyse par le test exact de Fisher a révélé l'absence d'une association statistiquement significative entre l'HAI et l'élévation des IgG ( $p=1,000$ ) (tableau 11).

	IgG élevé	IgG normal	Valeur <i>p</i>
HAI (+)	02	05	1,000
HAI (-)	04	15	

**Tableau 11 : Association entre l'HAI et l'élévation des IgG.**

### C-Association de l'élévation des IgM à la CBP :

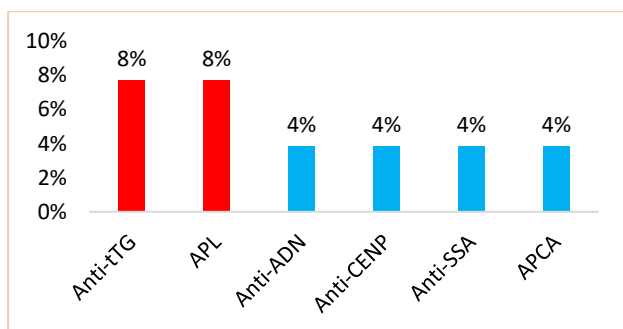
L'analyse par le test exact de Fisher a révélé l'absence d'une association statistiquement significative entre la CBP et l'élévation des IgM ( $p=0,357$ ) (tableau 12).

	IgM élevé	IgM normal	Valeur $p$
CBP (+)	06	11	0,357
CBP (-)	01	08	

**Tableau 12 : Association entre la CBP et l'élévation des IgM.**

### 6-Profil en autres auto-anticorps (les auto-anticorps non conventionnels) :

L'analyse de la fréquence de certains auto-anticorps non conventionnels dans les HPAI, a révélé la présence des anti-transglutaminases ainsi que des anti-phospholipides dans 8 % des cas, tandis que les anticorps anti-ADN, anti-centromère, anti-SSA et anti-cellules pariétales (APCA) ont été détectés chacun dans 4 % des cas (figure 24).



**Figure 24 : Profil en autres auto-anticorps.**

### IV -Discussion :

L'HAI et la CBP sont des pathologies auto-immunes, affectant le foie et les voies biliaires. Elles sont caractérisées par une grande diversité anatomo-clinique et immuno-biologique, rendant leur diagnostic et leur prise en charge thérapeutique particulièrement complexes. Longtemps considérées comme des affections relativement rares, ces pathologies ont connu ces dernières années une augmentation significative de leur incidence et de leur prévalence à l'échelle mondiale (13). Cette évolution souligne l'importance d'approfondir les recherches afin de

mieux comprendre les facteurs sous-jacents à ces variations épidémiologiques.

La détection des auto-anticorps spécifiques au cours de ces pathologies justifie pleinement l'intérêt du diagnostic immunologique. C'est dans cette optique que nous avons mené une étude rétrospective et prospective sur un total de 63 patients adressés au service d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou.

Pour l'analyse des données, seuls 26 patients ont été retenus, ceux ayant bénéficié d'un protocole diagnostique immunologique complet.

### 1-Caractéristiques démographiques des patients :

Les résultats de cette étude confirment les observations démographiques classiques de ces pathologies auto-immunes, notamment la prédominance marquée chez les femmes, avec un sex-ratio de 3/1 (20 patients de sexe féminin contre 6 de sexe masculin) observé dans notre cohorte, résultat qui est en adéquation avec les données internationales (tableau 13). Cette prédominance féminine, bien que variable selon les régions (oscillant entre 2/1 à 15/1 selon les études), reste un trait constant, suggérant un possible rôle des facteurs hormonaux dans la pathogenèse de la maladie.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature notamment pour l'HAI (sex-ratio F/H=3,6/1 (14)) et la CBP (sex-ratio F/H=9/1 (4)), néanmoins cette prédominance féminine dans la CBP a progressivement diminué au cours de ces dernières années en passant à 4/1 (4). Une évolution dans le même sens a été signalée pour l'HAI (13).

De même, la tranche d'âge la plus touchée dans notre série, est celle comprise entre 40 ans et 50 ans avec un âge moyen de 44 ans ( $\pm 15$  ans). Cette observation concorde globalement avec les données de la littérature, qui rapportent une incidence majoritaire des HPAI entre 40 et 60 ans (tableau N°13). Toutefois, la comparaison avec certaines cohortes (15-18), met en évidence des variations légères, vraisemblablement influencées par des facteurs génétiques, environnementaux, ou encore par des différences

dans les critères diagnostiques utilisés. Le tableau N°13 résume les principales caractéristiques démographiques des différentes études

maghrébines et mondiales effectuées sur des patients atteints d'hépatopathies auto-immunes.

	Nombre de patients	Pays	Sex-ratio F/H	Moyen d'âge	Tranche d'âge la plus touchée
<b>Notre série</b>	N=26	Algérie	3/1	44 ans	40 et 50 ans
<b>T. Braika (15)</b>	N=59	Algérie	2/1	51 ans	CBP=45-60 ans HAI=45-60 et 60-75ans
<b>K. Benrokia (17)</b>	N=48	Algérie	15/1	48,71 ans	50-60 ans
<b>H. Bouchireb A. Fenniche (19)</b>	N=33	Algérie	3/1	46,94 ans	/
<b>Boberg et al. (20)</b>	N=46	Norvège	4/1	CBP=60ans HAI=68 ans	/
<b>Lamba et al. (21)</b>	N=125	N. Zélande	2/1	CBP=57,9 ans HAI=51,6 ans	HAI=50-69 ans
<b>Bahçeci et al. (13)</b>	N=120	Turquie	3/1	43,42 ans	/
<b>Lim et Kim (2)</b>	N=16996	Corée du Sud	5/1	CBP=57,8 ans HAI=56,3 ans	CBP=50-60 ans HAI=40-60 ans
<b>Ben Hriz et al. (16)</b>	N=75	Tunisie	4/1	48,3 ans	/
<b>Zorzi et al. (18)</b>	N=111	Belgique	2/1	37 ans	/

**Tableau 13 : Caractéristiques démographiques des patients atteints d'HPAI dans différentes séries mondiales.**

## 2-Caractéristiques cliniques et biochimiques des patients :

Parmi les 26 patients inclus dans notre étude, 17 (65 %) présentaient une CBP, 7 (27 %) une HAI, et 2 (8 %) une HPAI de type indéterminé. Ces résultats diffèrent de ceux rapportés dans plusieurs études internationales, notamment en Norvège (20), en Turquie (13), en Belgique (18), en Corée du Sud (2) et dans une étude algérienne (19), où l'HAI était la forme prédominante par rapport à la CBP. Ces différences observées entre les résultats pourraient être justifiées par plusieurs facteurs, tant méthodologiques qu'épidémiologiques.

En revanche, nos résultats concordent avec ceux observés en Tunisie (16) et dans une autre étude

algérienne menée par K. Benrokia (17), qui rapportaient une prédominance de la CBP par rapport à l'HAI.

Sur le plan clinique, 31 % de nos patients étaient asymptomatiques, ce qui rejoint les données de la littérature, indiquant que le diagnostic de la CBP est souvent posé en l'absence de signes cliniques évocateurs et qu'environ un tiers des patients restent asymptomatiques pendant plusieurs années (22). De même, environ 25 % des patients atteints d'HAI sont diagnostiqués après une découverte fortuite des anomalies du bilan hépatique (6).

En ce qui concerne les formes symptomatiques, nos résultats confirment le polymorphisme clinique largement décrit. L'asthénie (35 %) et l'ictère (23 %) constituent les manifestations cliniques les plus fréquentes. Ces données sont cohérentes avec celles rapportées dans des études antérieures. Ainsi, dans une série algérienne menée en 2018, l'asthénie et l'ictère étaient observés respectivement chez 66,66 % et 77,77 % des patients atteints d'HAI. Chez les patients atteints de CBP, des fréquences plus faibles ont été rapportées (38,46 % pour l'asthénie et 15,38 % pour l'ictère) (19).

Dans l'étude de K. Benrokia (17), l'hépatomégalie et la splénomégalie étaient retrouvées à des fréquences relativement élevées, 30,43 % et 47,82 % respectivement. En revanche, dans notre série, l'hépatomégalie n'a été rapportée que dans 4 % des cas, et la splénomégalie était totalement absente. Concernant les arthralgies et les douleurs abdominales, nous avons enregistré des fréquences de 12 % et 15 % respectivement. Nos résultats sont inférieurs à ceux d'une étude tunisienne menée sur 83 cas d'HAI qui a révélé des arthralgies chez 33 % (23). En revanche, nos résultats concordent avec ceux d'une étude algérienne portant sur la CBP et qui a rapporté une fréquence des douleurs abdominales à 11,90 % (24).

Ces divergences pourraient s'expliquer, d'une part, par la cohorte limitée de notre étude, et d'autre part, par des biais de recueil, notamment au manque ou à l'insuffisance des données cliniques renseignées par les médecins traitants, ce qui pourrait avoir limité la précision de l'évaluation clinique.

L'analyse biologique a révélé une cytolyse et une cholestase dans 27 % des cas chacune, et un bilan hépatique normal chez 15 % des patients. Ces fréquences sont nettement inférieures à celles rapportées dans les études algériennes, où la cytolyse atteint 77,7 % dans l'HAI et la cholestase 60 % dans la CBP (19) ou encore 100 % de cholestase dans la CBP selon Merzougui et al. (24). De même, une étude tunisienne rapporte une cytolyse intense dans 93 % des cas (10). La proportion relativement élevée de patients présentant un bilan hépatique normal dans notre

série pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : une détection précoce de la maladie, avant l'apparition d'une atteinte hépatique significative, la variabilité du profil clinique selon les populations étudiées, ou encore des différences méthodologiques entre les études, notamment les seuils de définition de la cytolyse et de la cholestase. Il convient également de noter que, pour certains patients, les données relatives au bilan hépatique étaient absentes.

### **3- Caractéristiques immunologiques des patients :**

#### **A-Profil en auto-Ac :**

L'analyse sérologique menée sur l'ensemble des 26 patients a mis en évidence une bonne performance des techniques immunologiques utilisées. En effet, une positivité a été observée dans 92 % des cas, au moins par l'une des approches suivantes : IFI sur lame LKS, IFI sur cellules HEp-2, ou identification par immunodot. Ainsi, l'utilisation combinée des techniques de dépistage (IFI) et des techniques d'identification (immunodot) souligne l'intérêt d'une approche méthodologique diversifiée, qui permet non seulement une meilleure caractérisation du profil en auto-anticorps des patients, mais également une orientation diagnostique plus précise dans le contexte des HPAI.

Les HAI sont classées en deux types : HAI type-1 et HAI type-2 en fonction des auto-AC détectés, avec une nette prédominance du type 1 comme rapporté dans plusieurs études: 97 % en Algérie (15), 93,3 % en Tunisie (10), 86,5 % en France (25) et des résultats similaires en Jordanie (3).

Dans notre étude, nous avons également observé une prédominance du type 1 avec 71,4 % des cas (5/7 patients) contre 14,3 % pour le type 2 (1/7 patients), ce qui est en adéquation avec les données de la littérature.

A noter également un cas d'HAI séronégative (14,3 %), caractérisé par un tableau clinique et biologique évocateur, en absence d'auto-anticorps, une situation rare mais déjà décrite dans la littérature, notamment en Jordanie, où elle représente 30 % des cas (3).

Chez les patients séropositifs, les ANA ont été détectés dans 65 % des cas, soit une fréquence de 42,85 % (3/7) au sein du groupe HAI. Bien que fréquents dans l'HAI de type 1, les ANA sont peu spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies auto-immunes. Cette fréquence est comparable à celle rapportée en Jordanie (46,7 %) (3), légèrement inférieure aux données tunisiennes (60 %) (10) et française (60 %) (25), mais supérieure à celle observée en Algérie dans une étude menée à Blida (27,28 %) (19).

Les AML ont été détectés chez 15 % de l'ensemble de nos patients, soit une positivité de 57 % dans le sous-groupe d'HAI. Leur spécificité anti-actine F a été confirmée par immunodot (Dot Liver) renforçant leur valeur diagnostique. Ces résultats rejoignent ceux de Chaouali et al. avec une fréquence de 43 % avec confirmation de la spécificité de l'actine F (10), en revanche des taux plus faibles ont été rapportés dans la série de Padelli et al. (25) avec une fréquence de 18,8 %.

Par ailleurs, un cas de positivité pour l'anticorps anti-LKM-1 a été révélé chez un patient pédiatrique âgé de 12 ans, représentant 14,28 % du groupe HAI. Ce marqueur est caractéristique de l'HAI de type 2, une forme essentiellement pédiatrique. Aucun cas d'anti-LKM-1 n'a été rapporté dans l'étude algérienne de T. Braïka (15). Tandis que des taux similaires ont été enregistrés dans les séries menées en Tunisie (10) et en Jordanie (3) avec des fréquences de 6 % et 9 % respectivement, illustrant ainsi la variabilité de leur prévalence selon la population étudiée.

Un seul cas d'anti-SLA a été enregistré, bien qu'il s'agisse d'un anticorps rarement retrouvé, ce résultat pourrait être sous-estimé en raison de la taille limitée de notre échantillon.

Concernant la CBP, les AMA ont été retrouvés dans 57,6 % des cas, soit une positivité de 88 % chez les patients présentant une CBP. Reconnus comme marqueurs sérologiques majeurs de cette pathologie, leur spécificité élevée en fait un outil diagnostique fiable. La fréquence observée est identique à celle rapportée en Algérie (80 %) (15), légèrement supérieure à celle de la série algérienne de Merzougui et al. (71 %) (24) et

inférieure aux taux rapportés par une autre étude algérienne (93,33 %), résultat obtenu par IFI sur HEp-2 (19).

Enfin, les anticorps anti-Sp100, également associés à la CBP, ont été détectés chez 24 % des patients de ce sous-groupe. Cette fréquence est relativement inférieure à celle rapportée par Merzougui et al. qui était de 29 % dans leur étude (24).

### **B-Comparaison entre les techniques utilisées :**

La détection des auto-anticorps dans les HPAI repose principalement sur l'IFI sur lame LKS, considérée comme la technique de référence. Toutefois, l'IFI sur cellules HEp-2, reconnue comme le gold standard pour la recherche des ANA, permet également d'observer certains aspects cytoplasmiques caractéristiques des AMA et AML. Cette étape de dépistage est suivie d'une identification précise de la spécificité antigénique des auto-anticorps, en ayant recours aux techniques immunoenzymatiques (ELISA ou immunodot).

Les résultats de concordance entre les différentes techniques (IFI sur lame LKS, cellules HEp-2 et immunodot) sont discutés ci-après afin d'évaluer la complémentarité diagnostique.

#### **a) -Comparaison entre IFI sur cellules HEp-2 et IFI sur lame LKS :**

- **AMA :**

Nous avons observé une bonne concordance entre les deux techniques avec un indice  $\kappa$  de Cohen de 0,692. Cette performance concorde avec les données d'une étude italienne (26), qui recommande l'utilisation conjointe de l'IFI sur lame LKS et l'IFI sur cellules HEp-2 pour le dépistage des AMA, avec une confirmation par technique d'identification (ELISA / immunodot et/ou Western Blot), en cas de positivité.

Cette concordance s'explique en partie par la nature similaire des antigènes (figurés) utilisés dans les deux substrats, bien que leur origine soit différente, ainsi que par le principe technique partagé.

- **AML :**

Une bonne concordance a également été observée pour les AML entre IFI sur lame LKS et IFI sur cellules HEp-2 ( $\kappa$  de Cohen = 0,648). Cela pourrait s'expliquer par la présence commune de l'actine filamenteuse (F-actine) sur les deux substrats. Toutefois, la fluorescence cytoplasmique filamenteuse observée sur cellules HEp-2 n'est pas spécifique des anti-actine F, puisque d'autres composants du cytosquelette peuvent induire un aspect similaire. Une étude menée par Muratori et al. (27) souligne cette limite, en montrant que l'aspect cytoplasmique filamenteux sur les cellules HEp-2 ; après confirmation ; s'est avéré être négatif en actine F, ce qui remet en question sa spécificité diagnostique.

**b) -Comparaison entre IFI et immunodot :**

- **AMA :**

La concordance entre l'IFI et l'immunodot pour la détection des AMA s'est révélée excellente dans notre étude ( $\kappa$  de Cohen = 0,922), rejoignant les résultats d'une étude antérieure (28). Toutefois, d'autres travaux ont rapporté une concordance plus modérée ( $\kappa$  de Cohen = 0,538) (29), suggérant que l'IFI ne devrait pas être utilisée seule, mais plutôt en association avec des techniques en phase solide telles que l'ELISA ou l'immunodot afin d'améliorer la sensibilité diagnostique. Parmi les causes de discordance mentionnées dans la littérature figure la confusion possible entre les AMA et certains anticorps dirigés contre d'autres antigènes intracellulaires, notamment les anti-cardiolipines (29). La similitude des fluorescences en IFI entre AMA et anti-cardiolipines s'explique par la localisation mitochondriale interne partagée de leurs antigènes, à laquelle s'ajoute la subjectivité de l'interprétation.

- **AML :**

La concordance entre l'IFI et l'immunodot pour la détection des AML est jugée bonne dans notre étude ( $\kappa$  de Cohen = 0,629), ce qui rejoint les résultats d'une étude italienne antérieure ( $\kappa$  de Cohen = 0,508) (30). Toutefois, des divergences entre ces deux méthodes sont bien rapportées dans la littérature, principalement liées à la

sensibilité accrue mais à la spécificité moindre des techniques immunoenzymatiques comparées à l'IFI (31).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces écarts. D'abord, la conservation variable de la conformation native de l'actine F lors de l'extraction antigénique peut affecter la reconnaissance spécifique par les autoanticorps (30). Ensuite, la contamination possible des préparations antigéniques par l'actine G (forme monomérique) peut induire une réactivité croisée ou non spécifique, surestimant ainsi les résultats de la recherche des AML (31). Enfin, les différences de présentation antigénique entre les substrats — coupes LKS, cellules HEp-2 et membranes de nitrocellulose de l'immunodot — peuvent modifier l'exposition ou la disponibilité des épitopes, influençant ainsi la sensibilité et la spécificité de la détection selon la méthode utilisée (30).

- **Anti-Sp100 :**

Nous avons constaté une concordance modérée entre l'IFI sur cellules HEp-2 et l'immunodot pour la détection des anti-Sp100 ( $\kappa$  de Cohen = 0,360), contrairement à une étude italienne (29) ayant rapporté une meilleure concordance ( $\kappa$  de Cohen = 0,636).

Cette différence pourrait être due à la nature des antigènes utilisés : l'IFI repose sur des antigènes cellulaires natifs (plus proches de l'expression physiologique), tandis que l'immunodot utilise des antigènes recombinants ou purifiés, susceptibles d'altérer certains déterminants épitopiques. En outre, l'aspect MND observé par IFI sur cellules HEp-2 n'est pas spécifique de l'anti-Sp100 car d'autres auto-anticorps (anti-PML) peuvent donner un aspect similaire. Enfin, la subjectivité de la lecture en IFI pourrait influencer les résultats, surtout en cas de faible intensité de fluorescence.

**c)-Comparaison des titres sérologiques obtenus par IFI sur HEp-2 et IFI LKS :**

Nous avons effectué une étude de corrélation entre les titres sérologiques des AMA obtenus par IFI sur lame LKS et IFI sur cellules HEp-2. Nos résultats indiquent une corrélation positive modérée entre les deux substrats avec un indice

de Spearman de 0,5216. Faute de données comparables dans la littérature, il n'a pas été possible de confronter nos résultats à d'autres études.

Cette corrélation modérée entre les titres des AMA observés par IFI sur cellules HEp-2 et IFI sur lame LKS pourrait être attribuée à la nature semi-quantitative de la technique d'IFI. Autrement dit, l'interprétation des titres est subjective et dépend du personnel. D'autres causes de variabilité sont inhérentes aux réactifs utilisés, principalement la préparation des substrats (32,33). Un autre point de divergence pourrait être assimilé à la différence de dilution initiale des sérums (1/40 pour les lames LKS (33), vs 1/80 pour les cellules HEp-2 (32)) ainsi que la nature du substrat (cellules humaines vs tissu animal), pourraient influencer l'intensité de la fluorescence, en raison d'une exposition antigénique variable d'un substrat à un autre.

En revanche, une analyse comparative des titres sérologiques des AML par l'indice de corrélation de Spearman n'a pas pu être réalisée, en raison du faible nombre de cas positifs : un seul patient s'est révélé doublement positif en IFI sur cellules HEp-2 et sur lame LKS. Cette limite statistique est liée à la taille restreinte de l'échantillon, ne permettant pas une analyse corrélative pertinente.

Ces données mettent en évidence la complémentarité des différentes méthodes immunologiques dans le diagnostic des hépatopathies auto-immunes. Si l'IFI reste une méthode de référence, elle présente des limites liées à sa subjectivité et au manque de standardisation. En parallèle, les techniques en phase solide (immunodot, ELISA) offrent une meilleure sensibilité, mais peuvent altérer la spécificité en raison de l'utilisation d'antigènes recombinants ou dénaturés. Ainsi ; loin d'être opposées ; ces méthodes doivent être envisagées de manière complémentaire afin d'optimiser la performance diagnostique, en combinant la richesse des aspects de l'IFI à la précision analytique des tests en phase solide.

## **C-Etude d'association auto-Ac et HPAI :**

### **a)-Association de la positivité des AMA à la CBP :**

Les AMA ; représentent un élément fondamental du diagnostic de la CBP. Ils présentent une spécificité élevée pour cette pathologie, avec une positivité rapportée dans environ 95 % des cas (22,34). Selon l'étude de Poyatos et al. une association statistiquement significative a été observée entre la présence des AMA et la survenue de la CBP ( $p=0,03$ ) (35). Le résultat de notre analyse statistique réalisée à l'aide du test exact de Fisher montrant une association statistiquement significative entre la CBP et la positivité des AMA ( $p<0,001$ ) vient renforcer la spécificité et la valeur diagnostique des AMA dans la CBP.

### **b) -Association de la positivité des anti-Sp100 à la CBP :**

Une étude menée par Ben Lamine et al. a rapporté une fréquence de 50 % des anticorps anti-Sp100 chez les patients tunisiens atteints de CBP avec une valeur de  $p=0,0012$ , indiquant une association statistiquement significative entre la CBP et les anti-Sp100 (36). Cependant, nos résultats d'analyse obtenus à l'aide du test exact de Fisher ont révélé l'absence de lien statistiquement concluant entre la positivité des anti-Sp100 et la CBP ( $p=0,263$ ). Cette absence d'association pourrait s'expliquer par : la taille réduite de notre échantillon, la faible prévalence des anti-Sp100 dans la population étudiée, ainsi que les différences méthodologiques des tests de détection utilisés (Immunodot vs LIA (Line ImmunoAssay)).

### **b) -Association de la positivité des ANA à l'HAI/AML à l'HAI :**

Concernant les HAI, une association statistiquement significative a été observée avec la positivité des AML ( $p=0,04$ ), mais pas avec les ANA ( $p=0,188$ ). Ces résultats concordent avec une étude mexicaine pédiatrique ayant rapporté une positivité des AML chez 100 % des patients ( $p=0,001$ ) (37). En revanche, cette même étude a montré une forte association entre HAI et ANA ( $p=0,001$ ), contrairement à notre série. Ces divergences pourraient s'expliquer par des

différences d'âge, d'origine ethnique, de critères d'inclusion ou de techniques de détection.

#### **D-Dosage des IgG/IgM :**

La majorité des patients de notre cohorte présentent un taux d'IgG (77 %) et d'IgM (73 %) dans les valeurs de référence. Toutefois, une élévation des taux des IgG et des IgM a été observée dans 23 % et 27 % des cas respectivement. Ces résultats vont à l'encontre des données généralement publiées dans la littérature notamment dans les études réalisées en Algérie (15,19), ainsi que celle de Chaouali et al. sur l'HAI (10), où une hypergammaglobulinémie a été retrouvée chez 90 % des patients (27 cas sur 30), à prédominance IgG, et de type polyclonal.

#### **E-Etudes d'association entre l'HAI et l'élévation des IgG / CBP et l'élévation des IgM :**

L'HAI se caractérise classiquement par une élévation polyclonale des IgG (11), tandis que la CBP présente, dans environ deux tiers des cas, une augmentation des IgM (38). Une étude multicentrique européenne rapporte une élévation des IgG chez la majorité des patients HAI avec une signification statistique ( $p < 0,0001$ ), bien que 10 % aient des taux normaux (39). Dans notre série, aucune association significative n'a été retrouvée entre l'HAI et l'élévation des IgG ( $p = 1,000$ ), ni entre la CBP et l'élévation des IgM ( $p = 0,357$ ). Ces résultats pourraient s'expliquer par une activité modérée de la maladie, un traitement préalable, des formes atypiques, qualité altérée des sérums ou des variations méthodologiques dans le dosage.

#### **E-MAI associées :**

Au sein de notre cohorte, nous avons enregistré 5 patients présentant une ou plusieurs pathologies auto-immunes associées. La CBP représente l'HPAI la plus associée à d'autres pathologies auto-immunes. Un taux comparable aux données rapportées en Tunisie : 50 % chez des patients atteints d'HAI (10) et 46,5 % dans une série de CBP(40).

Les associations les plus fréquentes dans notre étude étaient la maladie cœliaque et le syndrome des anti-phospholipides (8 % chacun), résultats

similaires à ceux observés en Turquie (13) et en Tunisie (40).

Une association avec la maladie de Biermer caractérisée par une positivité des anti-cellules pariétales et le syndrome de Gougerot-Sjögren caractérisé par la présence d'anti-SSA, comme rapporté dans plusieurs études maghrébines (23), (24), (40).

Enfin, un cas particulier de notre étude que nous allons détailler dans la partie consacrée aux études de cas cliniques, illustre l'association de la CBP avec la sclérodémie systémique cutanée limitée, avec une positivité des anti-centromères, définissant ainsi le syndrome de Reynolds souvent décrit dans la littérature (41,42). Ce cas présente également une association avec le lupus érythémateux systémique, confirmé par la positivité des anti-ADN.

En revanche, aucune association avec un diabète de type 1 ou une hypothyroïdie; souvent décrites dans la littérature (13,23,40); n'a été observée, probablement en raison de la taille réduite de l'échantillon et de données clinico-biologiques incomplètes.

Malgré la faible taille de notre série, ces résultats confirment la fréquence des associations auto-immunes au cours des HPAI et soulignent la nécessité d'un suivi multidisciplinaire et d'un recueil exhaustif des données pour mieux caractériser ces associations.

Afin d'illustrer la diversité des profils observés au sein de notre cohorte, nous rapportons ci-après les cas cliniques singuliers les plus pertinents.

#### **• Cas clinique 1 : Anti-LKM1 dans la population pédiatrique.**

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 12 ans, ayant des antécédents familiaux d'hypothyroïdie, et aux antécédents personnels de maladie cœliaque et maladie de Biermer, adressée par le service de pédiatrie pour une récurrence d'HAI. Après 7 mois de prise en charge, et suite à une bonne évolution clinique et biologique, une rémission apparente avait motivé l'arrêt du traitement. La patiente a présenté un tableau clinique évocateur de

rechute : asthénie, ictère, hépatomégalie (13 cm), selles décolorées, et perturbation importante du bilan hépatique (ASAT=46N, ALAT=23N, hyperbilirubinémie). Elle a bénéficié d'une batterie d'examen : sérologies virales négatives écartant une origine infectieuse, échographie abdominale objectivant une hépatomégalie associée à des signes d'hypertension portale (HTP), la biopsie hépatique montre une hépatite d'interface avec infiltration lymphocytaire confirmant la récurrence de l'HAI.

Le bilan immunologique est revenu positif pour les anticorps anti-LKM1 à un titre de 1/80 par IFI sur lame LKS avec présence d'une fluorescence au niveau des cellules pariétales. L'identification par immunodot a confirmé la positivité des anti-LKM1. L'IFI réalisée sur cellules HEp-2 est revenue négative.

L'anti-LKM1 est le marqueur sérologique caractéristique de l'AIH-2 représentant 20 à 30 % des cas pédiatriques (11). Une étude écossaise rapporte une positivité de 100 % chez les enfants atteints d'HAI-2, confirmant sa spécificité (43).

Selon Mieli-Vergani et al. la durée minimale du traitement de l'HAI chez l'enfant est de trois ans, afin de réduire le risque de rechute (44). Dans notre cas, la récurrence pourrait s'expliquer par un arrêt trop précoce du traitement, sans confirmation de rémission histologique. Une situation similaire est rapportée en Inde chez une fille de 4 ans positive à l'anti-LKM1, ayant rechuté un an après l'arrêt non encadré du traitement(45).

Cliniquement, notre patiente et la fillette indienne (45), présentent des signes communs (ictère, urines foncées, hépatomégalie), mais aussi des différences : selles décolorées et hypertension portale chez notre patiente versus splénomégalie chez la fillette indienne, illustrant la variabilité du tableau clinique.

#### • Cas clinique 2 : Association entre la CBP, LES et SScl.

Il s'agit d'une femme de 69 ans adressée au service d'immunologie du CHU de Tizi Ouzou pour exploration d'un ictère évoluant depuis un mois, associé à une hépatopathie décompensée et un bilan hépatique perturbé révélant une cholestase

(GGT=3,4N, PAL=4N, BT=élevée) avec une cytolysse modérée (ASAT à 2,4N). Une élévation des immunoglobulines d'isotype IgM (2N) a également été constatée.

La patiente présente un terrain auto-immun déjà connu, avec un lupus érythémateux systémique (LES) et une sclérodémie systémique cutanée limitée (SScl).

L'analyse immunologique par IFI sur lame LKS a mis en évidence des AMA à un titre de 1/40, confirmés par immunodot, d'une part. D'autre part, L'IFI sur cellules HEp-2 a montré une positivité des AMA à un titre de 1/640 et des anticorps antinucléaires (ANA) avec un aspect mixte : un aspect homogène à un titre de 1/320 et un aspect moucheté à un titre de 1/160. De plus, des anticorps anti-centromères ont été visualisés sur le même substrat.

Sur le plan immunologique, il est connu que plusieurs maladies auto-immunes peuvent survenir chez un même patient (46), L'association CBP-LES, bien que rare (47), a été rapportée, notamment par Cheng et al. (2021) qui ont identifié 21 cas (0,27 %) sur 7 846 patients atteints de LES, majoritairement des femmes (95,2 %) (48).

Concernant l'association de la CBP avec la SScl; connue sous l'appellation de syndrome de Reynolds; des études suggèrent qu'un quart des patients atteints de sclérodémie systémique cutanée limitée présentent des AMA (41). En revanche, les mécanismes auto-immuns sous-jacents à cette association ne sont pas encore élucidés (49). Divers cas ont été publiés dans la littérature, parmi lesquels figure un cas typique d'une femme hispanique de 56 ans, rapporté par Kiyani et Ursu (42).

#### • Cas clinique 3 : HAI avec anti-SLA positif dans la population pédiatrique.

Il s'agit d'une fille âgée de 17 ans, adressée au service d'immunologie du CHU de Tizi Ouzou pour suspicion d'une HAI. Le tableau clinique a révélé une asthénie, ictère et des douleurs abdominales. Les analyses biochimiques ont montré une cytolysse importante (ASAT=24N, ALAT=32N) associée à une élévation de la bilirubine totale

ainsi qu'une élévation modérée des immunoglobulines d'isotype IgG (1,2N).

La patiente a bénéficié d'un dépistage des auto-anticorps par IFI sur lame LKS ainsi que l'IFI sur cellules HEp-2. Les résultats sont revenus négatifs sur les deux substrats. Néanmoins, une identification par immunodot a été réalisée, mettant en évidence la présence d'anti-SLA.

Le cas de notre patiente âgée de 17 ans, rejoint les données d'une étude de 2002 sur la population pédiatrique, mettant en évidence une nette prédominance féminine chez les patients positifs aux anti-SLA (50). Ces auto-anticorps ont été détectés par ELISA dans les HAI de type I et II avec une fréquence identique de 42 %, mais avec des titres plus élevés dans le type II (50). Une autre étude pédiatrique a rapporté une positivité similaire de 58 % dans les deux types d'HAI (51).

Les sources bibliographiques indiquent que ces auto-anticorps sont spécifiques de l'HAI (8,9), avec une spécificité de 100 % selon Bakker-Jonges et al. (52). Leur présence permet de diagnostiquer certaines formes initialement séronégatives(53), et est associée à une forme plus agressive et à un mauvais pronostic (11).

#### **V-Conclusion :**

A la lumière des résultats obtenus dans cette étude rétrospective ayant porté sur l'étude clinique et immunologique des patients présentant une suspicion d'hépatopathie auto-immune dans une série de 26 patients, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Les résultats de notre étude confirment les données démographiques des HPAI notamment la prédominance féminine avec un sex-ratio de 3/1 et un âge moyen de 44 ans. Les signes cliniques les plus fréquents sont l'asthénie et l'ictère avec des fréquences de 35 % et 23 % respectivement.

L'exploration immunologique a révélé une positivité des ANA (65 %), AMA (58 %), AML (15 %), anti-Sp100 (15 %), un cas de positivité anti-LKM1 (4 %) et un autre cas pour anti-SLA ; obtenus au moins sur l'une des trois techniques utilisées ; montrant ainsi la haute performance

des techniques immunologiques exploitées (positivité globale de 92 %).

L'étude comparative des différentes techniques a mis en évidence leur complémentarité dans le diagnostic des HPAI montrant une bonne concordance entre l'IFI sur lame LKS et IFI sur cellules HEp-2 pour la détection des AMA et des AML ainsi qu'entre IFI et immunodot pour la détection des AMA, AML et anti-Sp100.

Enfin, Les études d'association ont montré une association statistiquement significative entre la CBP et les AMA ainsi qu'entre HAI et AML. En revanche, une absence d'association statistiquement significative a été retrouvée entre CBP et anti-Sp100, entre HAI et ANA, entre l'élévation des IgG et l'HAI ou des IgM et la CBP.

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

- L'encouragement de la collaboration entre les services et d'intégrer systématiquement toutes les données cliniques et histologiques dans les fiches de renseignements.

- Faire bénéficier l'ensemble des patients de la cohorte d'une IFI (lame LKS et cellules HEp-2) ainsi que d'une identification des différentes cibles antigéniques des aAc associés aux HPAI, afin d'uniformiser les données et améliorer la comparabilité des résultats.

- L'élargissement de notre cohorte.

- Réalisation d'études génétiques afin d'étudier l'association entre l'expression de certains allèles HLA et les HPAI.

- Suivi régulier des patients.

#### **Références**

1. Admou B. Auto-anticorps et hépatopathies auto-immunes : des outils diagnostiques incontournables. 2015;4.
2. Lim J, Kim HJ. Epidemiology of autoimmune liver disease in Korea: evidence

from a nationwide real-world database. *Orphanet J Rare Dis.* 29 avr 2024;19(1):178.

3. Tamimi TA, Sallam M, Rayyan D, Farah R, Alkhulaifat D, Al-Ani A, et al. Clinical Characteristics of Autoimmune Hepatitis in a Middle Eastern Population: A Tertiary Care Center Experience. *J Clin Med.* 12 janv 2023;12(2):629.

4. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. primary biliary cholangitis. 2024;404.

5. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics.* 9 févr 2024;14(4):382.

6. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* avr 2014;13(4-5):435-40.

7. Trivella J, John BV, Levy C. Cholangite biliaire primitive : Épidémiologie, pronostic et traitement Juan Trivella<sup>1</sup> | Binu V. John<sup>2,3</sup> | Cynthia Levy. *Hepatol Commun* [Internet]. juin 2023 [cité 2 mars 2025];7(6). Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/HC9.00000000000000179>

8. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and Understanding of Autoimmune Liver Diseases. In: Neuberger J, Hirschfield GM, éditeurs. *Autoimmune Liver Disease* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 2020 [cité 9 janv 2025]. p. 65-82. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119532637.ch4>

9. Johanet C, Chantran Y, Ballot E. Auto-anticorps et pathologies hépatiques. *Rev Francoph Lab.* mars 2017;2017(490):45-55.

10. Chaouali M, Kochkar R, Tezeghdenti A, Messadi A, Ben Azaiez M, Lagha A, et al. Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens. *Rev Francoph Lab.* avr 2017;2017(491):60-6.

11. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 7 sept 2021;63(2):124-37.

12. Lemoine S. Cholangite biliaire primitive. *Post'U.* 2018;

13. Bahçeci BK, Küçükdemirci Ö, Ustaoglu M, Eruzun H, Bektaş A. Changing epidemiology and treatment responses in autoimmune liver diseases: a 14-year retrospective analysis from a tertiary care center. *Egypt Liver J.* 30 nov 2024;14(1):86.

14. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 15 mars 2015;3(1):42-52.

15. Braika T. Profil immunologique chez les patients atteints d'hépatopathie auto-immune. Service d'Immunologie du CHU Mustapha Bacha. Mémoire de fin d'études. 2019.

16. Ben Hriz F, Habbessi H, Naija N, Maamouri N, Chouaib S, Belkahla N, et al. P.142 Les hépatopathies auto-immunes : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas.

Gastroentérologie Clin Biol. 1 mars 2009;33(3, Supplement 1):A89.

17. Benrokia K. Profil en autoanticorps dans les hépatopathies chroniques. Laboratoire central de Beni-Messous. Mémoire de fin d'études. 2012.

18. Zorzi G, Pokem PN, Dahlqvist G, Délire B, Lanthier N, Starkel P, et al. Evaluation of a Ten-Antigen Immunodot Test in Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: Lessons Learned for a Tertiary Care Academic Hospital. *Diagnostics*. 28 août 2024;14(17):1882.

19. Bouchireb H, Fenniche A. L'intérêt du diagnostic immunologique dans les hépatopathies auto-immunes. Service d'Immunologie du CHU Blida. Mémoire de fin d'études. 2018.

20. K. M. Boberg, E. Aadland, J. Jahnse. Incidence and Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis in a Norwegian Population. *Scand J Gastroenterol*. janv 1998;33(1):99-103.

21. Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mars 2021;19(3):573-579.e1.

22. Vieira Barbosa J, Vionnet J, Sciarra A, Sempoux C, Aubert V, Moradpour D, et al. Cholangite biliaire primitive : mise à jour. *Rev Médicale Suisse*. 2018;14(616):1489-94.

23. Debbech R, Maàmouri N, Ajmi S, Azzouz MM, Mami NB, Dougui H, et al. L'hépatite Auto-Immune en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas. *Tunis Med*. 2010;88.

24. Merzougui M, Meriche H, Alliouch-Kerboua A, Gadiri S. La cholangite biliaire primitive: étude rétrospective clinico-biologique d'une série Algérienne. *Rev Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2022;7(2).

25. Padelli M, Comacle P, Nousbaum JB, Youinou P, Renaudineau Y. Les auto-anticorps adoptent maintes combinaisons au cours de l'hépatite auto-immune.... *Immuno-Anal Biol Spéc*. oct 2011;26(5-6):250-5.

26. Porcelli B, Terzuoli L, Bacarelli MR, Cinci F, Bizzaro N. Anticorpi anti-mitocondri con specificità M2, positivi su cellule HEp-2 e negativi su triplo tessuto: indicazioni per una corretta strategia diagnostica. *Riv Ital Della Med Lab [Internet]*. mai 2019 [cité 5 juin 2025];15(1). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R54Y2019N01A0083>

27. Muratori P, Muratori L, Agostinelli D, Pappas G, Veronesi L, Granito A, et al. Smooth Muscle Antibodies and Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Autoimmunity*. janv 2002;35(8):497-500.

28. Mejdoub S, Hamza Z, Hachicha H, Chtourou L, Marzouk S, Feki S, et al. Les anticorps anti-mitochondries en pratique :

concordance des techniques de détection et confrontation clinico-biologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2022;43:A208-9.

29. Gaiani F, Minerba R, Picanza A, Russo A, Melegari A, De Santis E, et al. Optimization of Laboratory Diagnostics of Primary Biliary Cholangitis: When Solid-Phase Assays and Immunofluorescence Combine. *J Clin Med*. 5 sept 2022;11(17):5238.

30. Villalta D, Bizzaro N, Re MD, Tozzoli R, Komorowski L, Villalta D, et al. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity*. janv 2008;41(1):105-10.

31. Schotte H, Willeke P, Schmalhorst J, Schlüter B. Diagnostic Performance of an Anti-Actin Autoantibody Binding Enzyme Immunodot Blot in Autoimmune Hepatitis Type 1. *J Clin Lab Anal*. mars 2016;30(2):123-9.

32. Cinquanta L, Bizzaro N, Pesce G. Standardization and Quality Assessment Under the Perspective of Automated Computer-Assisted HEp-2 Immunofluorescence Assay Systems. *Front Immunol*. 25 févr 2021;12:638863.

33. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cañado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune

Hepatitis Group. *J Hepatol*. oct 2004;41(4):677-83.

34. Colapietro F, Lleo A, Generali E. Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside. *Clin Rev Allergy Immunol*. 29 sept 2021;63(2):166-77.

35. Poyatos E, Morandeira F, Climent J, Mas V, Castellote J, Bas J. Detection of anti-mitochondrial 2-oxoacid dehydrogenase complex subunit's antibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Immunol*. nov 2024;268:108749.

36. Ben Lamine Z, Ben Jazia I, Ben Ahmed M, Ben Slama A, Baccouche A, Slama F, et al. Anti-gp210 and anti-Sp100 antibodies in primary biliary cholangitis. *Arab J Gastroenterol*. déc 2021;22(4):316-20.

37. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. oct 2014;79(4):238-43.

38. Nani A. La cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive: « Une maladie qui change de nom après avoir changé de visage ». *J Alger Gastroenterol*. 2016 Mar; (6):30-41.

39. Hartl J, Miquel R, Zachou K, Wong GW, Asghar A, Pape S, et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG. *JHEP Rep*. juin 2020;2(3):100094.

40. Fetati Y, Hajer H, Ben MC, Ben AS, Sameh R, Gharbi O, et al. Cholangite biliaire

primitive : profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif.

41. Khan SI, Bachani P, Saleem A, Jameel A, Khawaja UA. Primary Biliary Cholangitis and CREST Syndrome: A Rare, Overlapping Presentation With a Review of the Literature. *Cureus* [Internet]. 8 déc 2020 [cité 16 juin 2025];

Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/46576-primary-biliary-cholangitis-and-crest-syndrome-a-rare-overlapping-presentation-with-a-review-of-the-literature>

42. Kiyani A, Ursu S. Coexistent Primary Biliary Cholangitis with CREST Syndrome (Reynolds Syndrome). *Am J Med.* nov 2017;130(11):e501-2.

43. Sutton H, Tayler R, Chalmers I, Cowieson J, Fraser K, Henderson P, et al. The Epidemiology of Pediatric Autoimmune Hepatitis in Scotland: A National Cohort Study. *JPGN Rep.* août 2022;3(3):e223.

44. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis in Children: What is Different from Adult AIH? *Semin Liver Dis.* août 2009;29(03):297-306.

45. Ansari Q, Sawant V, Kondekar AS. Different presentation of autoimmune hepatitis in children: Case series. *J Fam Med Prim Care.* févr 2023;12(2):406-9.

46. Shizuma T. Clinical Characteristics of Concomitant Systemic Lupus Erythematosus and Primary Biliary Cirrhosis: A Literature Review. *J Immunol Res.* 2015;2015:1-9.

47. Polpichai N, Saowapa S, Chan SY, Wattanachayakul P, Danpanichkul P, Fangsaard P, et al. Determining the association between systematic lupus erythematosus and the occurrence of primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* sept 2024;36(9):1126.

48. Cheng C, Wang Z, Wang L, Zhao J, Wang Q, Tian X, et al. Clinical characteristics and prognosis of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis. *Clin Rheumatol.* mai 2021;40(5):1819-26.

49. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:1-12.

50. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas (SLA/LP) Antibodies in Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. *Autoimmunity.* janv 2002;35(8):485-92.

51. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology.* mars 2002;35(3):658-64.

52. Bakker-Jonges LE, ter Borg PCJ, van Buuren HR, Hooijkaas H. [A retrospective study on the role of antibodies against soluble liver antigen (anti-SLA antibodies) and other autoantibodies in the diagnostics of autoimmune

hepatitis]. Ned Tijdschr Geneesk. 4 mars 2006;150(9):490-4.

53. Namli Ş, Akarsuonu M. A Rare Case of Anti-SLA/LP Positive Autoimmune Hepatitis Presenting with Acute Severe Hepatitis.

*Annexe 01 : Fiche de renseignements pour exploration des maladies auto-immunes.*

**Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi Ouzou**

Service d'IMMUNOLOGIE

**Unité auto-immunité**

**Fiche de renseignements pour exploration des maladies auto-immunes**

Nom : .....	Prénom : .....	Age : .....
Service : .....	Date du prélèvement : .....	
Cachet du médecin traitant :	TEL : .....	

N° Fiche navette : .....

Date de début des troubles : .....

Signes cliniques : .....

Données biologiques : .....

Bilan immunologique antérieur : .....

Préciser : ..... Etabli  Suspecté  Diagnostic :

**Paramètres demandés**

**1-Exploration des connectivites :**

Recherche des anticorps anti-nucléaires :  si recherche positive :

-Dosage des anticorps anti ds DNA

-Recherche d'anticorps anti antigènes nucléaire solubles : (SSA, SSB, Sm, Sm/RNP, Scl-70, JO-1)

Recherche des anticorps anti\_CCP3

**2- Exploration du syndrome des anti-phospholipides :**

Anticorps anti-B2GP1 (IgG/IgM) :  Anticorps anti-cardiolipines (IgG/IgM) :

**3- Eploration des vascularites à ANCA :**

Anticorps anti-MPO  Anticorps anti-PR3

**4-Exploration des hépatopathies auto-immunes :**

(Anticorps anti-actine-F, LKM-1, LC-1, Mitochondrie, gp210, Sp100)

**5- Eploration de la maladie cœliaque :**

Anticorps anti-transglutaminase (IgA)  Anticorps anti-gliadine

**6- Exploration des myopathies auto-immunes :**

(Jo-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2, MDA-5, TIF-1gamma)

**Prélèvement : 01 tube sec à jeun**

## **Annexe 2 : Technique d'immunofluorescence indirecte.**

### **Principe :**

Il s'agit d'une technique immunologique avec marqueur (fluorescent), qualitative et semi-quantitative de recherche d'anticorps. Elle repose sur l'utilisation séquentielle d'un anticorps primaire contenu dans le sérum du patient dirigé contre l'antigène d'intérêt et un anticorps secondaire type anti-immunoglobuline humaine (anti-IgG humaine) couplé à un fluorochrome et dirigé contre l'anticorps primaire. L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la concentration en auto-anticorps spécifiques de l'antigène cible.

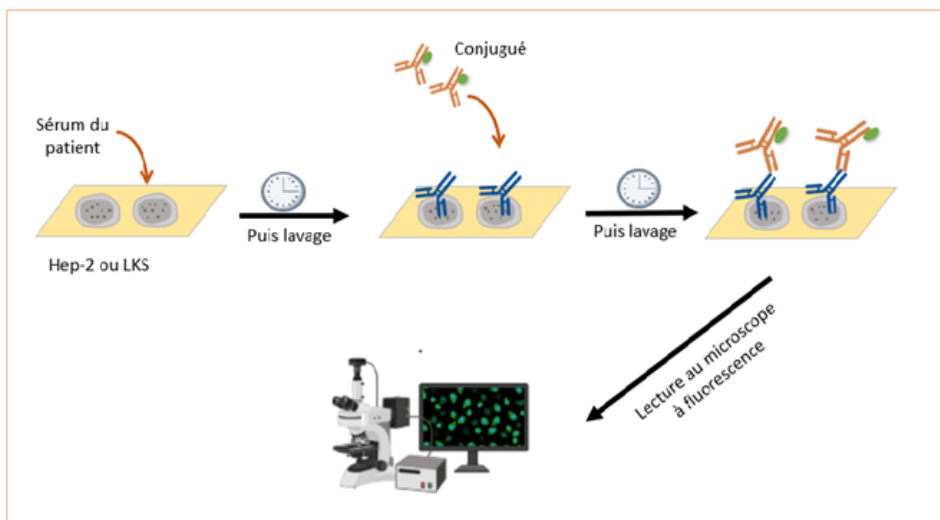
Ci-joint un tableau récapitulatif des éléments de base utilisés dans la mise en œuvre de la technique IFI sur HEp-2 et IFI sur LKS (tableau 14).

<b>Technique</b>	<b>Substrat utilisé</b>	<b>Type d'Ag</b>	<b>Kit</b>	<b>Dilution initiale des sérum</b>	<b>Objectif visé</b>
<b>IFI</b>	LKS (Coupe tissulaire d'estomac, foie, et rein de rat)	Ag figurés naturellement présents dans le tissu LKS	<b>AESKU®</b>	1/40	Recherche des anticorps associés aux hépatopathies auto-immunes
	HEp-2 (Cellules du carcinome épithélial humain)	Ag figurés naturellement présents dans ces cellules épithéliales	<b>NOVA Lite®</b>	1/80	Recherche des ANA

**Tableau 14 : les caractéristiques de l'IFI sur lame LKS et cellules HEp-2.**

### **Mode opératoire :**

1. Déposer 30µl des contrôles positif et négatif dans les puits 1 et 2 de chaque lame.
2. Déposer ensuite 30 µl des échantillons dilués dans les puits restants.
3. Incuber la lame à température ambiante, en chambre humide, pendant 30 minutes.
4. Procéder au premier lavage avec la solution de lavage (deux lavages avec 5 min d'incubation) puis séchage.
5. Ajouter 30 µl du conjugué dans chaque puits.
6. Incuber pendant 30 min à température ambiante en chambre humide et à l'abri de la lumière.
7. Procéder au second lavage (deux lavages avec 5 min d'incubation) puis séchage.
8. Fixer les lamelles à l'aide de l'huile de montage.
9. Lecture des lames par microscope à fluorescence dans une chambre noire.

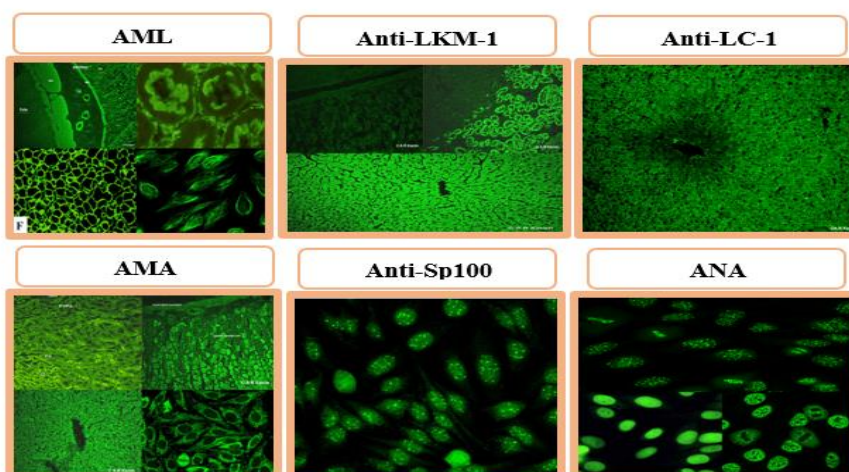


**Figure 25 : Mode opératoire de l'immunofluorescence indirecte.**

**Interprétation :**

Un résultat déterminé positif ; par la présence d'une fluorescence ; va bénéficier d'une série de titration (1/2). Le titre des auto-anticorps dans ce sérum correspond à la dernière dilution qui donnera un résultat positif.

**Les aspects de fluorescence :**



**Figure 26 : Les différents aspects de fluorescence observés par IFI sur LKS et HEp-2.**

**Annexe 3 : Technique d'immunodot.**

**Principe :**

Il s'agit d'une technique immuno-enzymatique qualitative et semi-quantitative dans laquelle les Ag solubles sont directement déposés sur des bandelettes de nitrocellulose. C'est une technique utilisée pour l'identification des Ac. Un résultat positif se présente sous forme d'un spot ou trait coloré, et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'anticorps spécifique de l'antigène en question.

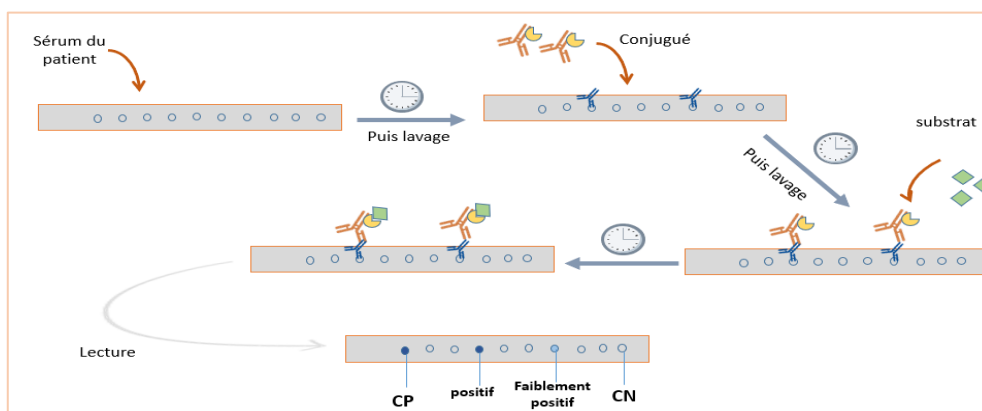
Ci-joint un tableau récapitulatif des éléments de base utilisés dans la mise en œuvre de la technique immunodot (tableau 15).

Technique	Type d'Ag	KIT	Les Ag présents	Dilution initiale des sérum	Objectif visé
Immuno-dot	Ag solubles purifiés (extraits) ou recombinants	HepAK7plusDot®	M2, gp210, sp100, LKM-1, LC-1, SLA, actine-F	1/51	Identification des Ac spécifique correspondant au aspects observés sur IFI
		Microblot-Array Liver profile®	LKM-1, LC-1, SLA, ASGPR, gp210, Sp100, PML, Nup62, M2, 3E(BPO), OGDC-E2, PDC-E2, Ro-52		

**Tableau 15 : Caractéristiques de l'immunodot.**

**Mode opératoire :**

1. Déposer la bandelette dans la chambre d'incubation.
2. Pipeter 1,5ml du de la solution tampon.
3. Incubation pendant 5min sous agitation.
4. Vider la chambre par aspiration.
5. Pipeter 1,5ml du sérum dilué (dilution 1/ 51).
6. Incuber pendant 30min sous agitation.
7. Effectuer 3 lavages avec 1,5ml de la solution tampon avec 5min d'incubation à chaque lavage.
8. Pipeter 1,5ml du conjugué enzymatique avec 30min d'incubation sous agitation.
9. Effectuer 3 lavages avec 1,5ml de la solution tampon avec 5min d'incubation à chaque lavage.
10. Ajouter 1,5ml du substrat avec incubation pendant 10 min à l'abris de la lumière sous agitation.
11. Rincer avec de l'eau distiller puis sécher la bandelette.
12. Analyse visuelle et automatique (grâce à un logiciel) de la bandelette.



**Figure 27 : Mode opératoire de l'immunodot.**

### Interprétation :

Un résultat positif se présente sous forme d'un spot ou trait coloré.

On compare l'intensité de la coloration par rapport au CN et au CP et on leur attribue des notes en croix (tableau 16) :

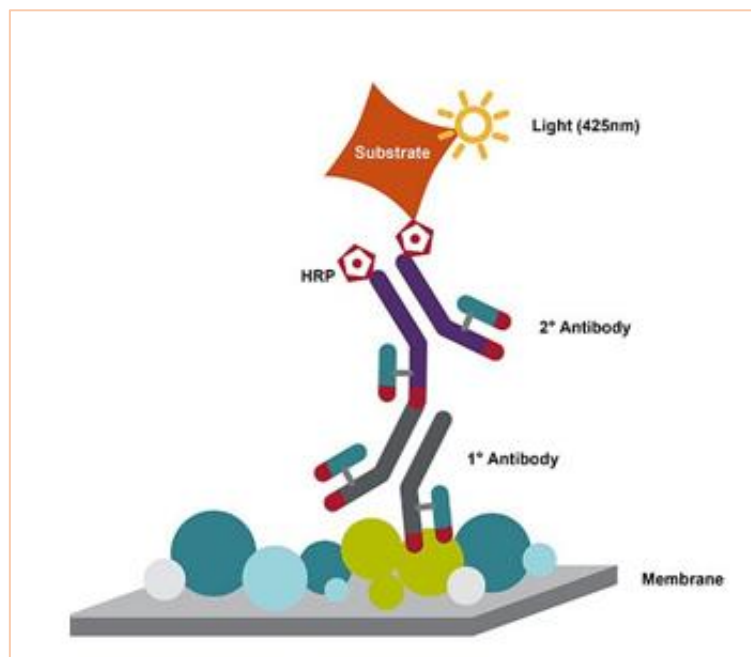
Intensité de la coloration	Interprétation	Note
Pas de coloration	Négative	-
Faible coloration	Faiblement positif	+ ou +/-
Coloration modérée	Positif	++
Coloration intense	Fortement positif	+++

**Tableau 16 : Interprétation de l'immunodot.**

### Annexe 4 : La chimiluminescence.

#### Principe :

La chimiluminescence est la production de lumière suite à une réaction chimique. Il s'agit d'une technique quantitative utilisant comme marqueur : un luminophore (substance chimique capable d'émettre de la lumière suite à une réaction chimique). L'intensité de la lumière émise par le marqueur est directement proportionnelle à la concentration de l'analyte (figure 28).



**Figure 28 : Principe de chimiluminescence.**