

## AC ANTI-MITOCHONDRIES

### DEFINITION

Même si 10 types différents d'anticorps anti-mitochondries ont été décrits (de M1 à M10), en pratique, seuls les anticorps de **type M2** ont un grand intérêt diagnostique et seront développés ici. Parmi les autres, les anti M5 sont associés aux anti-phospholipides et les anti M10 à de rares cirrhoses biliaires primitives.

Les anticorps anti-mitochondries de type M2 représentent «le» marqueur biologique de la **cirrhose biliaire primitive (CBP)**. Ils sont retrouvés chez 95 % des patients et leur spécificité est excellente (98 %). Ils apparaissent précocement, parfois avant tout signe clinique ou biologique (le bilan hépatique peut être normal). Leur découverte fera entreprendre une surveillance des γGT et discuter une ponction biopsie de foie. Ces anticorps réagissent essentiellement (95 % des cas) avec la protéine E2 du complexe multi-enzymatique de la pyruvate déshydrogénase (*PDH-E2*). Leur titre n'est pas corrélé à la progression de la maladie. La *PDH-E2* est aussi la cible de lymphocytes CD4+ et CD8+ et il est vraisemblable que les auto-anticorps et les lymphocytes T reconnaissant la *PDH-E2*, participent aux lésions de la CBP. Dans l'hépatite C, ils sont présents dans environ 1 % des cas, mais ne sont pas anti-PDH.

### INDICATIONS DU DOSAGE

La cirrhose biliaire primitive est une maladie chronique d'origine auto-immune caractérisée par la destruction progressive des petits et moyens canaux biliaires intra-hépatiques ; elle est responsable d'une cholestase chronique. C'est initialement une cholangite destructrice avec infiltration lymphocytaire autour des canaux puis obstruction de ceux-ci. L'évolution est caractérisée par une fibrose puis par une cirrhose. Les sujets ont une concentration sérique élevée d'IgM totales. Dans la majorité des cas, des anticorps anti-mitochondries de type anti-M2 de classe IgG surtout, mais aussi IgM, sont trouvés. Dans 25 à 50 % des cas, peuvent être mis en évidence, sur cellules HEp-2, des anticorps anti-membrane nucléaire (surtout anti-gp210 et anti-nucléoporphine) et des anticorps anti-«multiple nuclear dots». Ils sont présents dans la moitié des cas de CBP sans anticorps anti-mitochondries. Le profil biologique du syndrome cholestatique dans la cirrhose biliaire est caractérisé par une élévation proportionnellement plus grande de la phosphatase alcaline sérique par rapport aux autres marqueurs

biochimiques du syndrome (γGT, bilirubine, cholestérol...).

La maladie touche 10 femmes pour 1 homme et atteint des sujets de 40 à 60 ans. Sa prévalence est de 50 à 100 cas/million d'habitants. L'affection peut être inapparente pendant plus de 10 ans. Elle débute par une asthénie et un prurit. A la phase d'état, la maladie est dominée par une hépatomégalie et un ictere, avant d'évoluer vers une hypertension portale avec risque d'ascite ou d'hémorragie digestive.

Le CREST syndrome, la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, des arthropathies et les affections auto-immunes de la thyroïde peuvent accompagner la CBP (par exemple, l'association CBP et sclérodermie définit le syndrome de Reynolds).

Les immunosuppresseurs sont peu efficaces et le traitement spécifique de la maladie fait appel à l'*acide ursodésoxycholique* qui modifie la constitution de la bile, dont l'agressivité diminue vis-à-vis des cellules hépatiques. Ce médicament agirait également sur la composante immunitaire de la maladie. Dans certains cas, en particulier quand la bilirubine est > 100 μmol/l, la transplantation hépatique est le seul recours.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

#### ■ RENSEIGNEMENTS SOUHAITABLES

Informations sur une éventuelle augmentation des enzymes hépatiques et sur le statut sérologique pour les hépatites virales C et B.

### METHODES DE DOSAGE

Immunofluorescence sur triple substrat (rein/foie/estomac de rat) :

- rein : fluorescence des tubules, les tubules distaux étant plus marqués que les tubules proximaux ;
- foie : fluorescence granuleuse des hépatocytes ;
- estomac : fluorescence des cellules pariétales.

Il existe un risque de faux positif si sont présents simultanément, des anticorps anti-estomac ou anti-bordure en brosse et des anticorps anti-réticulum endoplasmique.

Un phénomène de zone est possible et incitera à titrer les Ac devant tout aspect suspect.

Sur cellules HEp-2, un aspect de fluorescence cytoplasmique en bâtonnets est évocateur d'anticorps anti-mitochondries. Il doit impérativement être confirmé sur triple substrat, car dans un cas sur deux, il ne s'agit pas d'anticorps anti-mitochondries.

ELISA et immunoblot : techniques de confirmation

utilisant comme antigène la sous unité E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDH).

## UNITES ET VALEURS DE REFERENCE

Immunofluorescence : le résultat est exprimé en inverse de dilution. Le seuil est de 40. La borne supérieure du titrage est de 640.

ELISA : le résultat est exprimé en unités arbitraires ; il n'existe pas d'étaillon international.

Immunoblot : le résultat est exprimé en négatif/positif par rapport à un seuil interne, une quantification en «+» est possible.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- *Les Auto-Anticorps 2003-2004*, Cédérom réalisé par J.C. Monier, C. Auger, N. Fabien.
- *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*, R.L. Humbel, collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2e Ed, 1997.
- Revue Française des Laboratoires (supplément 361 bis) 3<sup>e</sup> Colloque du GEAI, mars 2004. *Acquisitions récentes dans les marqueurs des maladies du foie et des voies biliaires*. C. Johanet, E. Ballot.
- Maladies auto-immunes du foie. Cahier de formation Biologie médicale n°37, réalisé sous la direction du Dr B.-N. Pham, Bioforma Ed, Paris, 2006.