

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
Constantine 1 - Frères Mentouri University
Université Frères Mentouri - Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animal

كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention di diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologique

Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude épidémiologique de la maladie d'hépatite Auto-immune

Présenté par :

Zebilah Asma
Chikh Nadjat

Le 19 /06 /2023

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. TEBBANI Fethi (M.C.A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-encadreur : Dr FERMASSE Makhoulouf (M.A - CHU Ben Badis, Constantine).

Président : Pr ELOUAR Ibtissem (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : Dr MECHATI Chahinez (M.A.A Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2022 – 2023**

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire

Tout d'abord. Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr. TEBBANI FETHI**, On le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, Pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

En premier lieu nos remerciements s'adressent aux **pr. Bouteraa Fouad** chef de service d'hépatogastro-entérologie de CHU Ben Badis et également nos remerciements s'adressent vivement au co-encadreur **Dr. FERMASS Makhlouf** pour son aide pratique dans notre mémoire.

Nous tenons également à remercier **Pr. ELOUAR ibtissem** et

Dr. MECHATI chahinez d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leur générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Dédicace

Je dédie ce travail

A deux étoiles qui illuminent ma vie de leur lumière, à ceux qui m'ont aidé quand j'ai trébuché, à mes parents, ma mère *Malika* et mon père *Azouz*.

Merci à eux d'avoir sacrifié, leur soutien et de m'avoir encouragé tout au long de mes 18 ans d'études. Que Dieu les protège et que ce travail soit la preuve modeste d'une reconnaissance infinie d'un profond amour pour eux.

A mon chère mari *Anis* qui m'encourage toujours à aller plus loin. Merci à lui d'avoir été à mes côtés et de m'avoir soutenu.

Et bien sûr A mes chères sœur, mes chers frères et mes chères amies pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet possible je vous dis merci

Asma

Dédicace

Nous avons enfin obtenu notre diplôme, je lève mon chapeau par respect pour les années d'études qui se sont écoulées. Aujourd'hui, le voyage de connaissance et d'étude qui a duré 18 ans s'achève, pour tourner une page des pages de la vie, une page pour laquelle le travail et l'assiduité ont toujours été un compagnon, pour être couronnée de succès.

*Je dédie ma graduation et le fruit de mon travail à cette grande femme que j'adore, au battement de mon cœur, à celle qui s'est sacrifiée pour être qui je suis aujourd'hui à
ma chère mère :*

"Drifa"

À ma source de ma force et de ma fierté est mon cher père : "Hani".

À ma seule étoile, ma sœur, mon soutien dans la vie et la joie de mon cœur :

" Hayat ".

À toutes les choses dont je suis fier aux piliers solides de mon cœur, mes frères :

"Khaled", "Yaaqoub", "Waheed " et "Yahya ".

À mon fiancé et mon soutien à chaque pas que je fais :

"NOUR ESSADAT".

À mes bien-aimés, à tous ceux qui m'ont soutenu, merci.

NADJAT

Résumé :

L'hépatite auto-immune a été découverte en 1950 par Waldenström, C'est une maladie qui cible le foie, elle responsable d'une destruction progressive du parenchyme hépatique.

Notre objectif principal est d'apporter une meilleure compréhension des poussées d'hépatite auto-immune à la communauté scientifique biologique et notre travail s'appuie sur l'étude de cette maladie dans la wilaya de constantine et notamment de décrire les manifestations cliniques de la maladie.

Cette maladie se divise en deux catégories : hépatite auto-immune type1 et hépatite auto-immune type 2. Dans notre étude, nous avons constaté que l'incidence de l'hépatite de type 1 (74,5 %) était supérieure à celle de type 2 (26,4 %). Nous avons également noté la prédominance de la composante féminine (77 %) sur la composante masculine (23 %). Quant à La tranche d'âge la plus touchée par cette maladie se situe entre (40-60 ans), avec un taux de (38%).

Quant aux causes de la maladie, elles sont encore inconnues, mais certains facteurs peuvent en être la cause, notamment : des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.

L'hépatite auto-immune peut être associée à plusieurs autres maladies, y compris les maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et les maladies thyroïdiennes auto-immunes, et ces dernières peuvent ne pas être auto-immunes, y compris le diabète de type 2.

تم إكتشاف مرض إلتهاب الكبد المناعي الذاتي عام 1950 من طرف والدنستروم، وهو مرض يستهدف الكبد ويقوم بالتدمير التدريجي للحمة الكبد

هدفنا الرئيسي هو تقديم فهم أفضل للمرض إلى الوسط البيولوجي كما يركز عملنا حول دراسة هذا المرض في ولاية قسنطينة وعلى وجه الخصوص يهدف إلى وصف المظاهر السريرية للمرض.

ينقسم هذا المرض إلى نوعين

إلتهاب الكبد المناعي الذاتي النوع الأول وإلتهاب الكبد المناعي الذاتي النوع الثاني. وقد وجدنا في دراستنا أن نسبة الإصابة بالنوع الأول (74.5%) أكبر منها بالنسبة للنوع الثاني (26.4%)، كما لاحظنا غلبة العنصر الأنثوي (77%) على العنصر الذكوري (23%)، أما بالنسبة للفئة العمرية (38%) الأكثر إصابة فهي من تتراوح أعمارهم بين (20-40 سنة) بنسبة

بالنسبة لأسباب المرض فهي لاتزال غير معروفة، ولكن توجد بعض العوامل التي قد تكون سببا له، بما في ذلك: العوامل الوراثية، البيئية والمناعية

قد يرتبط مرض إلتهاب الكبد المناعي الذاتي بعدة أمراض أخرى منها أمراض المناعة الذاتية كمرض السكري من النوع الأول وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، وقد تكون هذه الأخيرة غير ذاتية منها مرض السكري من النوع الثاني

Summary:

Waldenstrom discovered autoimmune hepatitis in the 1950s. It is a disease of the liver that progressively destroys the liver parenchyma. Our main objective is to provide a better understanding of the disease to the biological milieu. Our work is based on the study of this disease in the wilaya of Constantine and in particular aims to describe the clinical manifestations of the disease.

This disease is divided into two types: Autoimmune hepatitis type 1 and autoimmune hepatitis type 2. In our study, we found that the incidence of the first type (74.5%) is greater than that of the second type (26.4%). We also noticed the predominance of the female component (77%) over the male component (23%). As for the most affected age group, it is between the ages of Between (20-40 years) by (38%).

As for the causes of the disease, it is still unknown, but there are some factors that may be a cause of it, including: genetic, environmental and immunological factors.

Autoimmune hepatitis may be associated with several other diseases, including autoimmune diseases such as type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases, and the latter may not be autoimmune, including type 2 diabetes

SOMMAIR

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	

Introduction.....	2
--------------------------	----------

CHAPITRE 01 : PARTIE BIBLIOGRAPHIE

I. L'hépatite auto-immune.....	5
1. Epidémiologie.....	5
2. Physiopathologie.....	5
3. Clinique.....	6
3.1. Hépatique.....	6
3.2. Extra hépatique.	6
4. Diagnostic.....	7
4.1. Bilan hépatique.	7
4.2. Immunologie.....	7
4.3. Génétique.....	9
4.4. PBF.....	10
5. Maladies auto-immunes associées a l'HAI.....	11
6. Syndrome poly endocrine auto-immune.....	11
7. Evolution.....	11
8. HAI séronégative.....	11
9. Overlap syndrome.....	12
10. HAI et grossesse.....	12
11. Diagnostic différentiel.....	12
II. La cirrhose biliaire primitive.....	12
1. Epidémiologie.....	13

2.	Physiopathologie.....	13
3.	Clinique.....	13
4.	Diagnostic.....	14
4.1.	Bilan hépatique.....	15
4.2.	Bilan immunologique.....	15
5.	Complications.....	16
6.	Formes cliniques.....	17
6.1.	Overlap syndrome	17
6.2.	Forme ductopénisante rapide.....	17
6.3.	CBP sans AC anti mitochondries ou dite séronégative.....	18
7.	CBP et grossesse.....	18
III.	La cholangite sclérosante primitive.....	18
1.	Diagnostic.....	18
1.1.	Bilan hépatique.....	18
1.2.	Immunologie	19

CHAPITRE 02 : MATERIEL ET METHODES

I.	Le type d'étude.....	21
1.	Lieu de l'étude.....	21
2.	Durée de l'étude.....	21
3.	La population cible.....	21
3.1.	Critères d'inclusion.....	21
3.2.	Critères de non inclusion.....	21
3.3.	Critères diagnostiques.....	22
II.	Paramètres étudiés.....	23
1.	Paramètres cliniques.....	23
2.	Paramètres immunologiques.....	23
III.	Analyse et exploitation des résultats	24
IV.	Considération éthiques.....	24

CHAPITRE 03 : RESULTATS

I.	Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.....	26
1.	Age.....	26
1.1	Moyenne d'âge	26
1.2	Répartition selon la tranche d'âge.....	26
2.	Sexe.....	27
3.	Origine géographique	27
4.	Niveau socioéconomique.....	28
II.	Les caractéristiques socio-démographiques selon le type d'hépatopathie.....	29
1.	Hépatite auto-immune (HAI).....	29
1.1.	Epidémiologie.....	29
1.2	Manifestations cliniques	32
1.3	Bilan para-clinique	34
2.	Cirrhose biliaire primitive (CBP)	44
2.1	Epidémiologie	44
2.2	Manifestations cliniques	45
2.3	Bilan paraclinique	47
3.	Cholangite sclérosante primitive (CSP)	60
3.1	Epidémiologie.....	60
3.2	Manifestations cliniques	60
3.3	Manifestations biologiques	60
3.4	Bilan immunologique	60
3.5	Manifestations radiologiques	60
3.6	Résultats histopathologiques	60
4.	Overlap syndrome	61
4.1.	Epidémiologie.....	61
4.2.	Manifestations cliniques.....	62
4.3	Paraclinique	63
4.4	Bilan de cytolyse.....	64
4.5	Taux de prothrombine (TP).....	65

CHAPITRE 04 : DISCUSSION

I. HEPATITE AUTO-IMMUNE	72
1. Epidémiologie.....	72
1.1. Fréquence des différents types des HAI.....	72
1.2. Age	72
1.3. Sexe	74
2. Manifestations cliniques.....	75
2.1. Signes généraux.....	75
2.2. Signes digestifs.....	76
2.3. Signes extra-digestifs.....	78
3. Bilan paraclinique	79
3.1. Biologique	79
3.2. Bilan immunologique.....	81
3.3. Histologie.....	83

CONCLUSION.....	86
------------------------	-----------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	88
--	-----------

LISTE DES FIGURE

Figure 1 : immunofluorescence indirecte montrant AC anti muscle lisse	8
Figure 2 : immunofluorescence indirecte montrant AC antinucléaire.....	8
Figure 3 : immunofluorescence indirecte montrant LKM-1 auto-AC sur rein de rat.....	9
Figure4 : Hépatite d'interface.....	10
Figure5 : HAI, infiltration lymphoplasmocytaire Hématoxyline & éosine.....	10
Figure6 : AC anti mitochondrie, coupe de rein de rat	16
Figure 7 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon la tranche d'âge.....	27
Figure8 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon le sexe.....	27
Figure 9 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon l'origine géographique	28
Figure 10 : Répartition des patients selon l'étiologie	29
Figure11 : Répartition selon le type d'hépatite auto-immune	30
Figure 12 : Répartition des HAI selon la tranche d'âge	31
Figure 13 : Répartition des HAI selon le sexe	32
Figure 14 : Répartition des patients au cours des HAI selon des paramètres de cholestase.....	34
Figure 15 : Répartition du taux des ASAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d'HAI.....	35
Figure 16 : Répartition du taux des ALAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d'HAI.....	36
Figure 17 : Répartition des anomalies hématologiques chez les patients ayant une HAI.....	37
Figure18 : Anomalies de l'échographie abdominale chez les patients atteints d'HAI	38
Figure 19 : Anomalies de la FOGD chez les patients atteints d'HAI	39
Figure 20 : Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI.....	41
Figure 21 : Répartition des cas de CBP selon les tranches d'âges	44
Figure 22 : Répartition selon le sexe chez les patients ayant une CBP.....	45
Figure 23 : Paramètres de cholestase chez les patients atteints d'une CBP	47
Figure 24 : Répartition du taux des PAL rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP.....	48
Figure 25 : Répartition du taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP.....	49
Figure 26 : Répartition selon le taux des ASAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP	50
Figure 27 : Répartition du taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP.....	51

Figure 28 : Taux du TP chez les patients atteints de CBP.....	51
Figure 29 : Anomalies hématologiques au cours des cas de CBP.....	53
Figure 30 : Répartition des anomalies échographiques chez les cas de CBP.....	54
Figure 31 : Anomalies endoscopiques chez les cas de CBP i. Bilan immunologique.....	55
Figure 32 : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP chez les patients de notre série.....	56
Figure 33 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints de CBP dans notre série.....	57
Figure 34 : Répartition des pathologies auto-immunes associées aux cas de CPB chez les patients de notre série.....	59
Figure 35 : Répartition des cas selon le type d'Overlap syndrome	61
Figure 36 : Répartition des cas d'Overlap syndrome selon le sexe.....	62
Figure 37 : Taux des PAL selon les cas d'Overlap syndrome	63
Figure 38 : Taux des GGT chez les patients atteints d'Overlap syndrome.....	64
Figure 39 : Profil en AC anti-tissus aux cours de la 1ère variante d'Overlap syndrome.....	67
Figure 40 : Profil en AC anti-tissus au cours de 2ème variante d'Overlap syndrome	68
Figure41 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients ayant un syndrome de chevauchement dans notre série.....	69
Figure 42 : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement chez les cas de notre série.....	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon la tranche d'âge.....	26
Tableau 2 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon l'origine géographique.....	28
Tableau 3 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon le niveau socioéconomique.....	28
Tableau 4 : Répartition des patients selon l'étiologie.....	29
Tableau 5 : Répartition des HAI selon la tranche d'âge.....	30
Tableau 6 : Répartition des HAI type 1 selon les tranches d'âges.....	31
Tableau 7 : Répartition des HAI type 2 selon les tranches d'âges.....	32
Tableau 8 : Répartition des patients selon les signes généraux au cours des HAI.....	33
Tableau 9 : Répartition des patients selon les des signes digestifs au cours des HAI.....	33
Tableau 10 : Répartition des manifestations extra-digestives au cours des HAI.....	33
Tableau 11 : Taux des ASAT selon les patients HAI.....	34
Tableau 12 : Taux des ALAT selon les patients HAI.....	35
Tableau 13 : Anomalies de l'hémogramme chez les patients HAI.....	37
Tableau 14 : Anomalies échographiques chez les patients atteints d'HAI.....	38
Tableau 15 : Anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'HAI.....	39
Tableau 16 : Profil en AC anti-tissus selon les 2 types d'HAI.....	39
Tableau 17 : Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI.....	40
Tableau 18 : Association entre le profil en auto-AC et anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI.....	42
Tableau 19 : Pathologies auto-immunes associées aux cas d'HAI.....	43
Tableau 20 : Autres pathologies non auto-immunes associées aux cas d'HAI.....	43
Tableau 21 : Répartition des cas de CBP selon les tranches d'âges.....	44
Tableau 22 : Signes généraux au cours de la CBP.....	45
Tableau 23 : Répartition du nombre de patients selon le type de manifestations digestives au cours de.....	46
Tableau 24 : Répartition des patients en fonction des signes extra-digestifs au cours de la CBP.....	46
Tableau 25 : Taux des PAL chez les patients ayant une CBP.....	47
Tableau 26 : Taux des GGT chez les patients ayant une CBP.....	48
Tableau 27 : Taux des ASAT chez les patients atteints de CBP.....	49
Tableau 28 : Taux des ALAT chez les cas atteints de CBP.....	50
Tableau 29 : Répartition des cas de CBP en fonction des anomalies hématologiques.....	52

Tableau 30 : Répartition des anomalies échographiques chez les patients atteints de CBP.....	53
Tableau 31 : Répartition des anomalies endoscopiques au cours des cas de CBP.....	54
Tableau 32 : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP chez les patients de notre série.....	55
Tableau 33 : Répartition des anomalies histopathologiques de la CBP chez les patients de notre série.....	57
Tableau 34 : Association auto-AC anti-tissus et anomalies histopathologiques chez les patients ayant une CBP Profil en auto AC.....	58
Tableau 35 : Répartition des pathologies auto-immunes associées chez les patients atteints de le CBP dans notre série.....	59
Tableau 36 : Répartition des cas d'overlap syndrome selon les tranches d'âges.....	61
Tableau 37 : Répartition des signes généraux au cours des cas d'Overlap syndrome.....	62
Tableau 38 : Taux des PAL rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap.....	63
Tableau 39 : Taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'Overlap syndrome.....	64
Tableau 40 : Taux des ASAT rapporté aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap syndrome	64
Tableau 41 : Taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'Overlap syndrome.....	65
Tableau 42 : Répartition des anomalies échographiques en fonction des cas d'Overlap syndrome.....	66
Tableau 43 : Répartition des anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'Overlap syndrome.....	66
Tableau 44 : Profil en AC anti-tissus au cours de la première variante d'Overlap.....	67
Tableau 45 : Profil en AC anti-tissus au cours de la 2ème variante d'Overlap.....	68
Tableau 46 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'Overlap syndrome dans notre série.....	68
Tableau 47 : Association entre le profil en AC anti-tissus et les anomalies histopathologiques chez les cas d'Overlap syndrome.....	69
Tableau 48 : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement chez les patients de notre série.....	70
Tableau 49 : Fréquence des deux types des hépatites auto-immunes selon les séries.....	72
Tableau 50 : La moyenne d'âge des patients ayant des HAI selon les différentes séries.....	73
Tableau 51 : Tranches d'âge des patients ayant des HAI selon différentes séries	74

Tableau 52 : Sexe des patients ayant des HAI selon différentes séries	75
Tableau 53 : Répartition des signes généraux chez les patients atteints des HAI selon différentes séries.....	76
Tableau 54 : Répartition des signes digestifs associés aux HAI selon différentes séries	77
Tableau 55 : Répartition des signes extra-digestifs chez les patients ayant des HAI selon différentes séries.....	78
Tableau 56 : Pourcentage des paramètres de cytolysse chez les patients ayant des HAI selon différentes séries	79
Tableau 57 : Degré de cholestase en fonction des différents paramètres au cours des HAI selon les séries	80
Tableau 58 : Taux de TP chez les patients ayant des HAI selon les séries.....	81
Tableau 59 : Profil en AC anti-tissus au cours de l'HAI type 1 selon différentes séries	82
Tableau 60 : Profil AC anti-tissus au cours de l'HAI type 2 selon différentes séries	83
Tableau 61 : Répartition des anomalies histopathologiques au cours des HAI selon différentes séries.....	84

LISTE DES ABREVIATION

AC anti LC1 : Anticorps anti cytosol du foie

AC anti LKM1: Anticorps anti liver kidney microsoma

AC anti ML: Anticorps anti muscle lisse

ALAT: Alanine aminotransférase

AMA: Anticorps anti mitochondries

AASLD: American Association for Study of Liver Disease

Gp210 : Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence membranaire cerclée

AC: Anticorps

AC anti DNA: Anticorps anti ADN

AC anti SLA: Anticorps anti soluble liver antigen

AC anti sp100: Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence en gros grain intranucléaires

AC anti TPO: Anticorps anti thyroperoxydase

AI : Autoimmune

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

ASAT : Aspartate aminotransférase

AUDC : Acide ursodésoxycholique

CBP : Cirrhose biliaire primitive

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CPRE : Cholangiopancreatographie rétrograde perendoscopique

CREST : Calcifications sous cutanées : C, Syndrome de Raynaud : R, Anomalies oesophagiennes :

E, Syndactylie : S, Télangiectasies :

T CSP : Cholangite sclérosante primitive

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée

NFS : Numération formule sanguine

FOGD : Fibroscopie oesogastroduodénale

GGT : Gamma glutamyl transpeptidases

H T P : Hypertension portale

HAI : Hépatite auto-immune

HCAI : Hépatite chronique auto-immune

HTAP : Hépatopathies auto-immunes

HLA : Antigènes des leucocytes humains

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

OS : Syndrome de chevauchement (Overlap syndrome)

PAL : Phosphatases alcalines

P-ANCA : Anticorps anti cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles

PBF : Ponction biopsie du foie PBH : Ponction biopsie hépatique

RCH : Rectocolite ulcéro-hémorragique

RVO : Rupture de varices oesophagiennes

TAI : Thyroïdite auto-immune

TDM : Tomodensitométrie

TG : Triglycérides

TGO : Aspartate Amino Transférase

TGP : Alanine Amino Transférase

TH : Alanine Amino Transférase

TP : Taux de prothrombine

VBEH : Voies biliaires extra hépatiques

VBIH : Voies biliaires intra hépatiques

VO : Varices oesophagiennes

VS : Vitesse de sédimentatio

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie de cause indéterminée, responsable d'une destruction progressive du parenchyme hépatique.

Cependant nous pouvons constater plusieurs types d'hépatopathies auto-immunes (HTAI) représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP), ainsi que toutes les formes de chevauchement entre ces différentes entités, sont des maladies inflammatoires chroniques du foie de cause inconnu [1].

L'HAI se manifeste par un ensemble de signes cliniques non spécifiques, tels une asthénie, un ictère d'intensité variable avec une hépato mégalie (HPM) ou des hépatalgies [2], une élévation des transaminases, la présence d'auto anticorps à un taux significatif avec des IGg supérieur 1,5N et une hépatite d'interface à la ponction biopsie hépatique [3]. La CBP se traduit par une cholestase longtemps anictérique et d'une positivité de l'AC anti mitochondrie de façon quasi constante.

Elle est caractérisée morphologiquement par : une inflammation portale et par une destruction des cellules, des canaux biliaires de petits et moyens calibres [4]. Les causes de ces pathologies sont non clairement identifiées. Cependant sont incriminés dans leur survenue des facteurs génétiques faisant intervenir certains gènes HLA et des gènes non HLA [5], des facteurs environnementaux dont une grande incidence de nouveaux cas diagnostiqués a été noté dans les régions industrialisées [6] et immunologiques par l'activation des lymphocytes et une cytotoxicité dépendante des anticorps [5].

Les anomalies immunologiques sont à l'origine de la production de divers auto-anticorps. Certaines pathologies sont souvent graves et peuvent nécessiter une transplantation hépatique [6].

Le diagnostic est souvent difficile ce qui cause un retard diagnostic et des complications qui peuvent nécessiter aussi une greffe du foie [7].

La richesse en auto-anticorps fait de ces derniers des outils diagnostic voire pronostic. Ces auto-anticorps sont souvent corrélés à des formes cliniques des HTAI, et seraient d'une aide considérable à la prise en charge de ces pathologies.

Toutes ces différentes caractéristiques cliniques et biologiques suggèrent que l'hépatite auto immune est une maladie multifactorielle.

Il existe deux principaux groupes d'HAI selon le type d'auto-anticorps présents dans le sérum de patients : l'HAI de type 1 caractérisée par la présence d'anticorps anti-muscles lisses (SMA) et/ou anti-noyaux (ANA) et l'HAI de type 2 caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-microsomes de foie et de rein de type I (anti LKMI) et/ou anti-cytosol hépatique de type 1 (anti-LC1).

Objectif de travail

L'objectif de notre travail porte sur l'étude de cette maladie dans la wilaya de Constantine et notamment de décrire les manifestations cliniques de la maladie, et notre stage au CHU benbadis (service de gastro entérologie) a pour but la découverte, le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie.

CHAPITRE 01 :
PARTIE BIBLIOGRAPHIE

I. L'HEPATITE AUTO-IMMUNE :

Ce sont des maladies inflammatoires chroniques du foie. Elles ne peuvent être discutées qu'après avoir éliminé une autre hépatopathie. Trois types d'HAI ont été décrits (2) :

- Le type I caractérisé par la présence d'un AC AML ou antinucléaire, plus fréquent chez les adultes, surtout chez les femmes.
- le type II caractérisé par la présence d'un AC anti LKM1 (liver kidney microsoma), plus fréquent chez les enfants et les adolescents (3).

Les HAI ont été décrites la première fois par Waldenstrom en 1950 qui a montré le bénéfice de la corticothérapie. Mackay en 1956 a démontré l'existence des AC anti nucléaires (4).

1. Epidémiologie :

En Europe son incidence est de l'ordre de : 0,1-1,9/100.000 habitants par an. Sa prévalence serait entre 5-20 cas/100.000 habitants mais elle est variable d'un pays à un autre, elle est aussi fréquente que la CBP ou le LED (2). Au Japon l'incidence est beaucoup plus faible, elle est de l'ordre de 0,01-0,08/100.000 habitant par an (5). Elle peut survenir à n'importe quel âge et peut toucher tous les groupes ethniques. C'est une maladie qui est l'apanage des femmes dans 80% des cas, surtout les jeunes ; 50% ont moins de 40 ans (6). Dans 20% des cas, elle survient chez les sujets au-delà de 60 ans (7,8). L'HCAI de type I est associée à des pathologies dysimmunitaires dans 41% des cas (3). Le type II dans 35% des cas (9, 3).

2. Physiopathologie :

Sa physiopathologie est encore mal connue. Des virus hépatotropes, des bactéries, des médicaments et des toxiques ont été impliqués et discutés dans la pathogénie des hépatites auto-immunes (5, 10). Le mode de transmission complexe est inconnu et implique un ou plusieurs gènes (11). Néanmoins il semble qu'un facteur environnemental : soit une prise médicamenteuse (12, 13), soit une atteinte virale sur un terrain prédisposé génétiquement, puisse favoriser une atteinte auto-immune. Les facteurs effecteurs sont cellulaires et humoraux conduisant à une cytotoxicité dépendante des anticorps. Les antigènes cibles sont : - HCAI type I : cytochrome P450 (CYP 1A2). - HCAI type II : cytochrome P450 (CYP 2D6) trouvé dans le ribosome du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ils peuvent être présents en cas d'hépatite chronique C (4, 7, 14).

3. Clinique :

Différents tableaux cliniques peuvent se voir qu'ils soient hépatiques ou extra hépatiques. Le début se fait souvent de façon insidieuse (9).

3.1. Hépatique :

Asymptomatique : retrouvé dans 10% des cas, lors d'un bilan hépatique de routine qui révèle une cytolysé. Hépatite aigue : dans 20-40% des cas elle se manifeste sous une forme aigue avec ictère.

Hépatite fulminante : de rares cas ont été rapportés avec ictère sévère et troubles de la coagulation

Hépatite chronique : 20% (2) avec syndrome d'H T P.

Cirrhose : avec décompensation ascitique et hémorragie digestive.

Un ictère est présent dans 50%, une douleur dans 30-50%, un prurit dans 20-40% et une diarrhée dans 20-30% (8).

3.2. Extra hépatique :

On retrouve des myalgies, une anorexie et asthénie chez 40-60% des malades (15), une aménorrhée dans 50-75%, un amaigrissement et d'autres manifestations extra hépatiques auto-immunes :

Dermatologiques : érythème, vitiligo, papule, aspect lupoïde.

Néphrologiques : acidose tubulaire, glomérulonéphrite

Rhumatologiques : présents dans 20-30%, arthrite des articulations périphériques, arthralgies polyarticulaires des grosses articulations qui évoluent parallèlement aux poussées de l'hépatite.

Digestives : colites inflammatoires, maladie cœliaque.

Hématologiques : anémie hémolytique auto immune, hyper éosinophilie, purpura thrombopénique idiopathique.

Endocriniennes : diabète insulino-dépendant, thyroïdite de Hashimoto (16).

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie dans 50-80% des cas avec bord inférieur ferme, parfois il y a une apparition précoce de télangiectasies au visage avec des érythroses palmaires. La splénomégalie est fréquente dans 25-45% des cas même en l'absence d'H T P (4, 17). Une ascite est retrouvée parfois (20%) (8).

4. Diagnostic :

Caractérisé par l'élévation des transaminases à un taux $>20xN$ avec une hypergammaglobulinémie polyclonale à majorité IgG, avec des AC positifs dans plus de 90% des cas, à un titrage plus ou moins significatif ($\geq 1/80$ chez l'adulte) et des signes histologiques à la ponction biopsie du foie (18). Cependant il faut toujours éliminer une hépatite alcoolique (consommation $<30g /j$) (9).

4.1. Bilan hépatique :

- La cytolysse est l'anomalie la plus fréquente. Elle fluctue en fonction des poussées de la maladie et peut être très élevée au cours des hépatites fulminantes.

- La cholestase : les PAL et les γ GT sont le plus souvent normales voire un peu élevées.

4.2. Immunologie :

Les auto-anticorps sont présents dans 80% des cas, mais leur négativité n'exclut pas le diagnostic (15). Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 97%, par l'augmentation des IgG de 1,5-3 x la normale, plus marquée dans les HCAI de type I que dans le type II (2, 19).

❖ **Hépatite auto-immune type I :**

Il y a présence des AC anti muscles lisses avec spécificité anti actine ou des AC anti nucléaires ; ces derniers signent la maladie s'ils sont $>1/80$ et sont détectés dans 40-80% des cas (20,24).

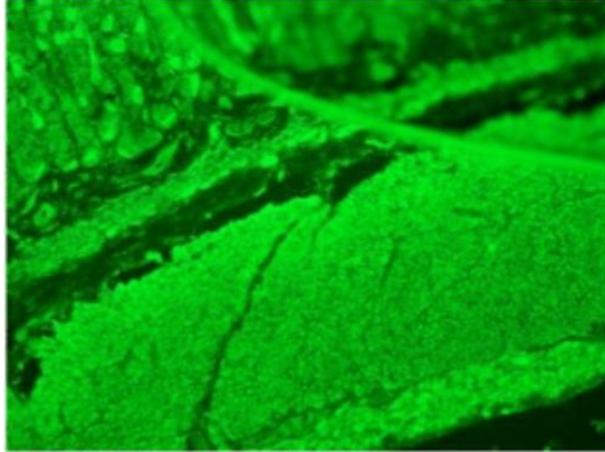


Figure 1 : immunofluorescence indirecte montrant AC anti muscle lisse (2).

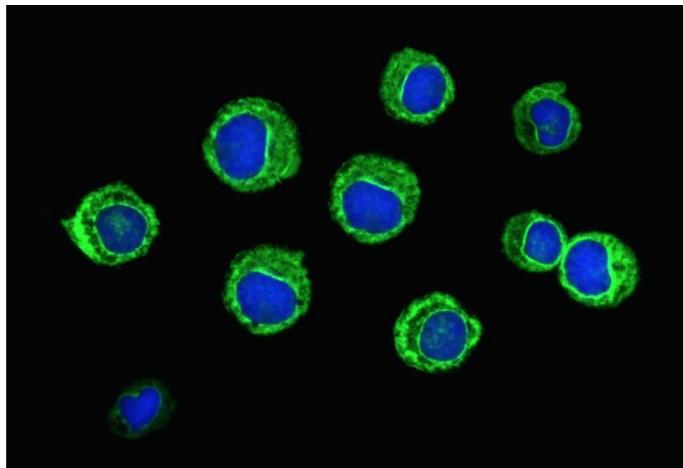


Figure 2 : immunofluorescence indirecte montrant AC anti-nucléaire (2).

❖ **Hépatite auto-immune type II :**

La proportion de patients de sexe masculin est un peu plus élevée. Les AC anti LKM1 qui sont des AC anti microsomes du rein et du foie sont positifs. Ils signent la maladie s'ils sont $>1/80$. Ils ne sont pas spécifiques ; ils peuvent se voir dans les atteintes chroniques virales C et dans les toxicités post anesthésiques dues à l'halothane (9, 21,25). Pour cela l'International Auto-immune Hepatitis

Group a divisé l'hépatite auto-immune de type 2 en deux sous-catégories : 2a : sans virus de l'hépatite C et 2b : avec virus de l'hépatite C.

L'hépatite auto-immune de type 2a touche souvent les enfants, par contre les patients atteints de l'hépatite auto-immune de type 2b ont plus de 40 ans et sont en majorité masculins (22).

Les anticorps anti DNA et/ou anti noyau sont retrouvés dans 70% des cas des HCAI de type I. Les P-Anca sont présents dans 65-95% des cas et sont spécifiques des HAI de type I. Ils sont quasi absents dans le type II (2, 15).

Les AC anti LC1 sont positifs dans 50 % et peuvent être présents aussi bien dans l'HAI de type I que dans le type II (2). Les Anticorps anti organes sont trouvés dans les HCAI type II : AC anti TPO, Anti ilots de Langerhans, Anti cellules pariétales gastriques (6). Les Anticorps anti antigènes solubles du foie (AC anti SLA) spécifiques des HCAI sont retrouvés dans 20% dans le type I (23). Ils sont présents souvent dans les Overlap syndromes (5). Les Anticorps anti cytosol du foie (AC anti LC1) sont retrouvés dans 10% des HCAI de Type II (21, 22).

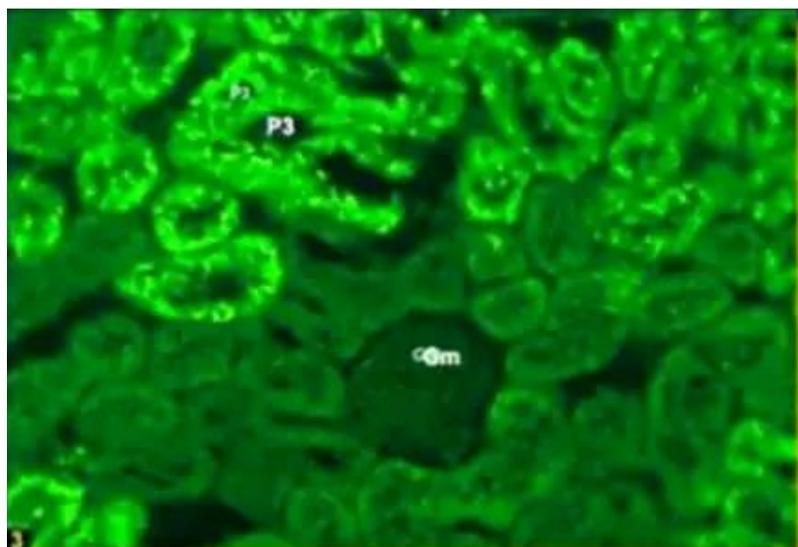


Figure 3 : immunofluorescence indirecte montrant LKM-1 auto-AC sur rein de rat (2).

4.3. Génétique :

Certains antigènes HLA sont élevés (4) :

- HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4 pour les HCAI de type I
- HLA-B14, HLA-DR3, C4AQo pour les HCAI de type II

4.4. PBF :

Elle est indispensable pour porter le diagnostic d'hépatite chronique active. Mais il n'y a pas de lésions spécifiques à l'HAI. Il y a une atteinte portale, péri portale et centro-lobulaire (4) :

- Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire des espaces portes.
- Ballonisation des hépatocytes.
- Dans 1/3 des cas il y a un infiltrat inflammatoire des voies biliaires mais pas le système vasculaire.
- Une nécrose hépatocytaire modérée à type de piecemeal necrosis ou plus sévère, à type de Bridging necrosis (nécrose plus étendue réunissant un espace porte et une veine centro-lobulaire ou deux veines centro-lobulaires.) ou alors une nécrose centro-lobulaire dans les cas d'hépatite fulminante.
- Une fibrose importante.
- Il ne doit exister aucun argument pour discuter une atteinte d'origine alcoolique ou une cirrhose biliaire primitive. - Cirrhose dans les cas de diagnostic au stade tardif ; elle est dans ce cas macronodulaire.

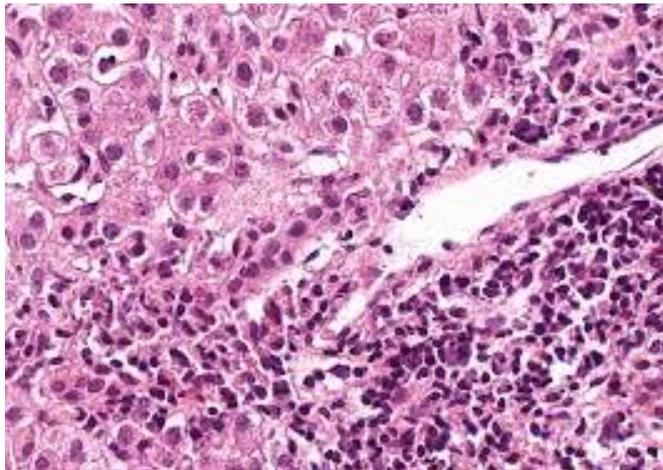
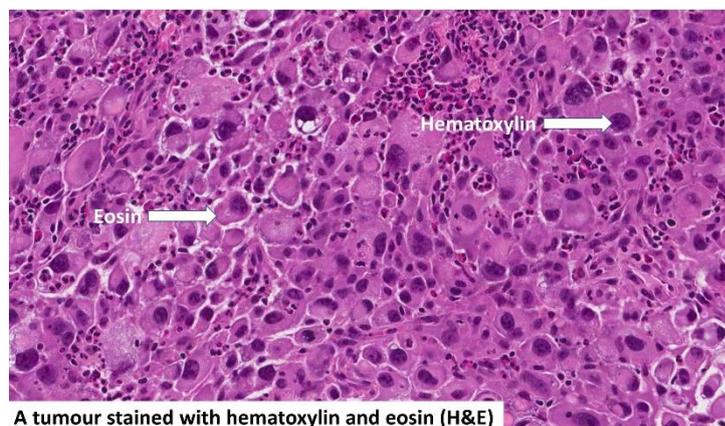


Figure 4 : Hépatite d'interface (6).



A tumour stained with hematoxylin and eosin (H&E)

Figure 5 : HAI, infiltration lymphoplasmocytaire Hématoxyline & éosine (29).

5. Maladies auto-immunes associées à L'HAI :

Les principales maladies auto-immunes associées à une HAI sont : Alopécie, Anémie hémolytique, Arthrite rhumatoïde, Asthme bronchique, CREST syndrome, Diabète de type 1, Iridocyclite, Lichen plan, Lupus érythémateux disséminé, Maladie cœliaque (rare), maladie de Sjogren, Néphropathie, Péricardite, Polymyosite, RCH (rare), Sclérodermie, Syndrome de Raynaud, Thrombopénie auto-immune, Thyroïdite auto-immune, Uvéite, Vitiligo (3, 5, 7, 26).

6. Syndrome poly endocrine auto-immune :

Aussi appelé auto-immune poly glandulaire syndrome. Il est associé à une mutation génétique des gènes régulateurs auto-immuns (AIRE). Plus de 50 mutations ont été décrites. Il inclut une hépatite auto-immune dans 15% des cas. Un syndrome auto-immun divers est associé à des troubles endocrines et non endocrines :

(2) Troubles endocrines : représentés par une hypoparathyroïdie (89%), une insuffisance surrénalienne (60%), un hypogonadisme primaire (45%), une hypothyroïdie (12%) ou un diabète type 1 (1%). Trouble non endocrines : généralement on retrouve : un syndrome de mal absorption (25%), une hépatite chronique active (9-20%), qui se révèle surtout sur le mode aigu, souvent une hépatite fulminante qui répond moins bien aux immunosuppresseurs (27, 28, 34).

7. Evolution :

L'évolution se fait vers la cirrhose pour les HCAI de type I dans 45%, pour les HCAI de type II dans 82% et pour les HCAI de type III dans 75% des cas. Sans traitement 50% à 90% des patients vont décéder dans les 3 à 10 ans (2, 29) mais avec traitement sur 3 ans 80% des malades ont une bonne rémission clinique et biologique. Cependant ces malades sont en général au stade du syndrome d'H T P avec un risque hémorragique présent en rapport avec une rupture de VO (8). Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 50% et à 10 ans il a été estimé à 10% (20). Le développement d'un carcinome hépatocellulaire est moindre par rapport aux autres hépatopathies chroniques et est estimé à 7% (8, 26).

8. HAI Séronégative :

Certains patients présentent des manifestations cliniques de HAI mais sans AC identifiés. Ceux-ci appartiennent aux HAI type 1, ils répondront favorablement aux immunosuppresseurs (30, 31).

9. **Overlap syndrome :**

Ces malades ont la caractéristique d'avoir en même temps deux pathologies du foie chez un même malade. Certains patients partagent des caractéristiques des HCAI et d'autres de la CBP ou de la CSP (4, 14, 32,33, 35, 36).

10. **HAI et grossesse :**

Lors de pathologies hépatiques chroniques, il existe des troubles du métabolisme des hormones et, il peut en résulter une anovulation, une aménorrhée et une très faible possibilité d'une grossesse (19).

11. **Diagnostic différentiel (11) :**

Hépatites chroniques (dans la forme chronique) Maladie de Wilson (spécialement chez les adolescents), déficit en $\alpha 1$ anti trypsine (spécialement les adolescents), hépatite alcoolique, NASH syndrome, CSP (spécialement chez les adolescents), hépatite virale chronique (B, C, D), CBP, hépatite médicamenteuse, Hépatite granulomateuse, hémochromatose et alcoolisme chronique. Hépatites aiguës (dans la forme aiguë) Hépatite A, B, C, E, Virus Epstein Barr, Virus herpès simplex, cytomegalovirus, hépatites médicamenteuses, maladie de Wilson.

II. **LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE :**

La CBP anciennement appelée (cholangite chronique destructive non suppurative) est une maladie auto-immune chronique cholestatique de cause inconnue. Liée à une destruction des petits canaux biliaires interlobulaire (d'environ 80 μ M), elle est secondaire à une inflammation d'origine auto-immune. Cette destruction entraîne une obstruction progressive, et une accumulation dans le foie et le sang d'acides biliaires qui sont toxiques et qui vont léser les cholangiocytes ainsi que les hépatocytes. Cette maladie a été décrite pour la première fois par Addison et Gull en 1851, le terme de CBP n'est apparu qu'en 1949. H. Popper en fait une description histologique en 1965 et S. Sherlock découvre les anticorps anti mitochondrie la même année (4). C'est une cause fréquente des atteintes hépatiques surtout chez la femme d'âge mûr. Elle peut s'associer avec d'autres pathologies auto-immunes telles que la thyroïdite auto-immune, l'hépatite auto-immune ou autre.

Elle se traduit par une cholestase longtemps anictérique et d'une positivité de l'AC anti mitochondrie de façon quasi constante. Elle est caractérisée morphologiquement par : une inflammation portale et par une destruction des cellules, des canaux biliaires de petits et de moyens

calibres. Le terme de cirrhose est inapproprié car celle-ci ne se développe qu'à un stade tardif (40, 37, 38, 39).

1. Epidémiologie :

C'est une maladie rare ; son incidence est de 5-10 cas /million d'habitants, mais dans certaines régions elle est en nette augmentation (41). Sa prévalence est de l'ordre de 10-90/100.000 habitants ; en France elle est estimée à 200/ million ; elle est plus importante en Europe du nord notamment en Scandinavie, en Angleterre et aussi au nord des USA (42).

Elle atteint les femmes dans 90% des cas ; les hommes ne sont touchés que dans 10% des cas mais elle s'exprime de façon similaire dans les deux sexes. Elle ne touche que peu ou pas les enfants (42). L'âge d'apparition serait entre 35-55 ans ; l'âge médian de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans (43,44). Cette maladie n'est jamais retrouvée à l'enfance ni à l'adolescence (45 ,4, 14, 46, 40, 47,48 ,43,49 ,50 ,51 ,44).

2. Physiopathologie :

La destruction segmentaire des canaux biliaires interlobulaires donne une cholestase chronique qui évolue vers la cirrhose. La cause de la CBP est inconnue, mais des suggestions ont été apportées (4). Considérée comme pathologie auto-immune car : elle est associée à d'autres maladies auto-immunes, retrouvée avec une forte prédominance féminine ; Le sérum des malades contient des anticorps (AC anti mitochondries et AC anti nucléaires) et une élévation des immunoglobulines M et il existe des ressemblances entre la CBP et les lésions hépatiques de la maladie du greffon contre l'hôte (52). Il y a d'autres arguments en faveur d'une pathologie génétique : La présence de cette pathologie dans la famille dans 2% des cas, elle peut affecter la sœur, la mère, la fille ; il y a une haute concordance (dans 60%) de la maladie avec les jumelles monozygotes (53) ; il y a une association avec certains gènes HLA de classe II (HLA DR8) et des gènes non HLA (IL12A et IL12RB2) (53, 54,55,46,44,50,56,57,51,58).

3. Clinique :

La CBP passe par trois phases : Asymptomatique dans 40-60%, cette phase peut durer jusqu'à 20 ans. La CBP est de plus en plus reconnue dans cette phase par des tests hépatiques anormaux (40).

- **Symptomatique** : Une phase terminale. Les malades deviendront symptomatiques dans les 5 années chez 50%. Au bout de 10 ans, 17% resteront asymptomatiques (59). A la phase symptomatique le

tableau clinique est dominé par une asthénie, un ictère qui est précédé d'un prurit des mois auparavant voire des années et éventuellement une xanthomatose. Au stade terminal se développera une symptomatologie en rapport avec une cirrhose, avec ictère et altération de l'état général, un syndrome d'H T P et un syndrome d'IHC conduisant à la mort en 2-4 ans (60, 61, 62).

A l'interrogatoire il faut rechercher la notion d'infection urinaire et de certains cancers principalement le cancer du sein. On peut retrouver un anneau de Kayser Fleisher du fait de la rétention du cuivre (43).

- **L'asthénie** : dans 85%, elle ne paraît pas liée à la sévérité de la maladie, au stade histologique ou à sa durée. Une anémie, un trouble du sommeil, une dépression ou un trouble thyroïdien peut aggraver une asthénie.

- **Prurit** : Avec des lésions de grattage cutanées, c'est le symptôme inaugural, mais dans certains cas, prurit et ictère peuvent débiter en même temps. Il est intermittent mais survient surtout le soir et la nuit. Il est fréquent en périanal et pré-génital (56). Il est moins fréquent et moins intense chez les hommes (59). Il est observé chez 50 % des malades lors du diagnostic et chez 5-10% des malades lors du 3ème trimestre de la grossesse, posant pour cela un diagnostic différentiel avec une cholestase gravidique. Mais celui-ci ne disparaît pas après l'accouchement (53). Son absence ne doit pas exclure le diagnostic.

- **Ictère** : Avec urines foncées et selles normales. Il survient généralement à un stade avancé notamment en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

- **Xanthomes** : Ils sont éruptifs au niveau des plis palmaires ou plantaires, et aussi sur les paumes de la main. Des xanthomes tubéreux peuvent se former à un stade plus tardif sur les doigts et peuvent limiter leurs

- **mouvements. Xanthélasma** : Ils apparaissent au début de la maladie dans 15-70%, sous forme de taches surélevées des paupières planes débutant au niveau de l'angle interne de l'œil et gagnent vers l'extérieur, de couleur jaune chamois, secondaires à une hypercholestérolémie prolongée (40).

- **Mélanodermie** : est très souvent constatée. Stéatorrhée : elle est responsable de l'amaigrissement et est due à une insuffisance pancréatique ou à une diminution de la sécrétion des acides biliaires par le foie.

- **Ostéoporose** : elle est secondaire à une malabsorption de vitamine D, atteint 25- 35% des malades. Plus le stade de la maladie est avancé plus l'ostéoporose est marquée (59, 68).

4. Diagnostic

Le diagnostic doit être suspecté devant une femme qui présente un prurit voire un ictère avec une asthénie. Tout ce tableau peut apparaître au cours d'une grossesse. Le sexe masculin, ne doit pas exclure le diagnostic, 10% en sont atteints (62, 69).

Le diagnostic peut être fait de façon fortuite lors d'un bilan de routine, ou lors de manifestations extra hépatiques associées ; 36-89% des sujets asymptomatiques deviennent symptomatiques dans un délai de 4,5-17,8 années, avec une médiane de 2- 4 ans (53,70,71).

La cholestase prolongée associée à une élévation des IgM et une positivité des anticorps anti mitochondries de type M2 > 1/100, des signes de cholangite non suppurative avec destruction des canaux biliaires de petite et moyenne taille signent la maladie.

Si les voies biliaires ne sont pas dilatées et si les AC anti mitochondries sont positifs aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire. Mais si les AC sont absents, une cholangio-IRM doit être proposée pour écarter une CSP ou d'autres affections des voies biliaires. La biopsie hépatique n'est pas nécessaire si les AC anti mitochondries sont présents (53, 82).

4.1. Bilan hépatique :

Les tests hépatiques sont en général anormaux même au stade de début de la maladie. L'importance des modifications biochimiques est liée au stade de la maladie et aux lésions histologiques élémentaires (45,81).

Leur normalité ne doit pas faire écarter le diagnostic.

- **Cholestase** : élévation marquée des PAL (elle est constante) et des GGT avec une hyperbilirubinémie de type conjuguée (10-77umol/L)
- **Une cytolyse** : peut-être modérée pour les ALAT et les ASAT. - Une hyperlipidémie : un taux de 50-80 g/L est retrouvé chez 85% des malades au début de la maladie.
- Hyper gammaglobulinémie de type IgM reste modérée au début de la maladie, avec ou sans augmentation des IgG et des IgA (4, 14). - VS : très élevée >60mm la première heure.
- **Hypercholestérolémie** : elle est retrouvée dans toutes les maladies cholestatiques chroniques et présente chez 30-95% des CBP. Elle croît avec l'intensité de la cholestase (63,72).

4.2. Bilan immunologique :

- AC anti mitochondries :

présents chez 90-95% des malades. Leur spécificité dans la CBP est de 95% et leur sensibilité est de 95 % (64). Chez 5-10% des malades ils sont absents ou à un titrage très faible On doit rechercher spécialement les anti M2 dirigés contre le composant E2 du pyruvate déshydrogénase mitochondriale.

Leur titrage doit être supérieur à 1/100 et dans la moitié des cas ils sont à un titrage très élevé supérieur à 1/500(52). Cependant ils ne sont pas spécifiques de la CBP ; ils peuvent être présents dans les vascularites ou les maladies du système (les anémies et thrombopénies auto-immunes, pemphigus,

PR, maladie de Horton, sclérodermie, syndrome de Gougerot Sjogren, syndrome des anti phospholipides), certaines hémopathies (lymphome, dysglobulinémie), hépatite C, tuberculose ou certaines hépatites médicamenteuses (papavérine, clométacine, méthylidopa, fénofibrate (65) .

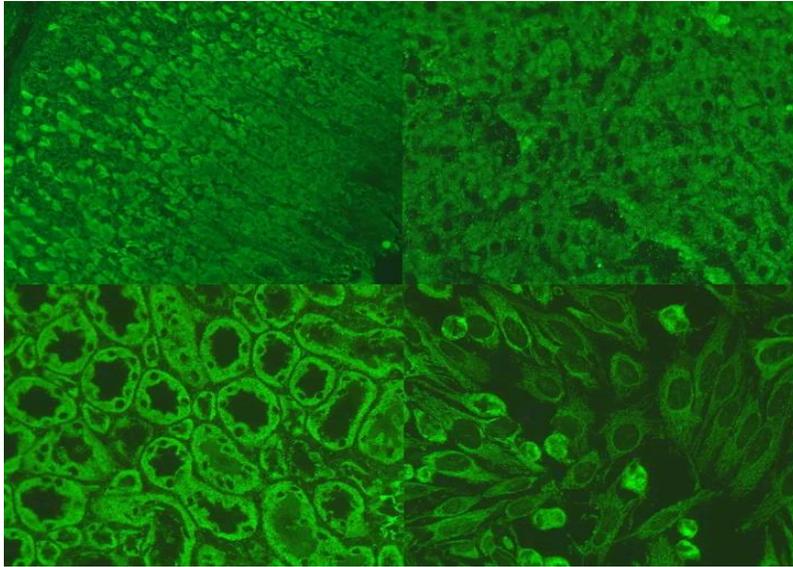


Figure 6 : AC anti mitochondrie, coupe de rein de rat (44)

- AC antinucléaires :

retrouvés positifs chez 1/3 des malades (14). Dans 15% des cas il s'agit d'AC anti centromères le plus souvent associés à un CREST syndrome. Il en existe deux types et qui ont une spécificité supérieure à 90% pour la CBP. Ils sont présents dans 50% des cas de CBP sans AAM (62, 66, 67).

Les AAN avec fluorescence membranaire cerclée « rim-like » dirigés contre les pores nucléaires, et correspondent dans 50% des cas à des anti-gp210.

Les AAN avec fluorescence en gros grain intranucléaires correspondant à des anti sp100 dirigés contre les cores nucléaires (45, 62,40,64,67,53,52,14,56,65,63,4 ,57).

- Les AC anti muscle lisse :

sont rarement observés en dehors d'un syndrome de chevauchement.

5. Complications :

Des complications secondaires à la cholestase peuvent apparaître à type de :

- Prurit intense avec altération profonde de la qualité de vie, très gênant dans 5% des cas.
- Une hyperlipidémie : le taux des HDL, la lipoprotéine X sont élevés.
- Une acidose tubulaire rénale.

- Un syndrome carenciel et amaigrissement du fait de la malabsorption. - Une xanthomatose avec neuropathie très douloureuse.

- Une ostéopénie chez 10- 35 % des cas avec ostéoporose, qui imposent une surveillance avec une densitométrie osseuse. Un déficit en vitamine K, une ménopause, une maladie cœliaque associée accentueront ce processus. Le déficit en vitamines A (33,5%), D (13,2%), E (1,9%), K (7,8%) survenant dans les formes sévères de la maladie. La correction en vitamine A doit être faite avec précaution du fait du risque d'augmenter la fibrose hépatique (44).

- D'autres complications peuvent survenir en rapport avec la cirrhose, secondaires à un syndrome d'H T P avec hémorragie digestive ou à une IHC.

- La dégénérescence est rare mais elle a été signalée chez les hommes atteints de cette pathologie (4, 14, 43, 59). Elle peut survenir en cas de cirrhose, son incidence est similaire dans ce cas à celle des cirrhoses alcooliques et virales (53).

Le risque du CHC semble être rattaché avec le stade histologique avancé, l'âge, le sexe masculin et l'existence d'un syndrome d'H T P (44). La bilirubine est un élément de surveillance important, si elle dépasse 100-150umol/L, la durée de vie est < à 2 ans.

D'autres modèles pronostiques ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mayo clinic appelé « Dickson », il comprend outre la bilirubine, l'albumine, l'âge, la prothrombine et l'ascite (14).

6. Formes cliniques :

6.1. Overlap syndrome :

C'est une forme mixte qui associe des caractéristiques de la CBP et d'autres de l'HAI. Deux tableaux ont été individualisés :

- **Le premier** : le tableau clinique, biologique et immunologique est celui d'une CBP, mais les lésions histologiques sont celles d'une hépatite chronique (4, 14,73).

- **Le deuxième** : désigné sous le nom de cholangite auto-immune, histologiquement et cliniquement elle ressemble à une CBP mais sérologiquement à une HAI (14, 50).

6.2. Forme ductopénisante rapide :

C'est une forme qui évolue rapidement vers la cirrhose, car il y a une destruction très rapide et très précoce des canaux biliaires, induisant une cholestase ictérique (53, 75, 76).

6.3. CBP sans AC anti mitochondries ou dite séronégative :

Le tableau clinique est le même et la réponse biochimique est identique à celle observée chez les malades ayant des AAM. Les malades sont souvent vus à un stade plus avancé dans la maladie, du fait du retard diagnostique. La biopsie du foie est essentielle pour le diagnostic (74, 77, 79).

7. CBP et grossesse :

La survenue d'une cholestase au cours d'une grossesse témoigne d'une CBP latente et chez les femmes atteintes de CBP, la grossesse aggrave souvent la maladie (45, 80, 84).

III. LA CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE :

C'est une maladie rare, chronique de cause inconnue des voies biliaires intra et extra hépatiques, qui se caractérise par une sclérose concentrique enserrant les voies biliaires, peu inflammatoire et une fibrose. Ce qui aboutit par la suite à une réduction du calibre de ces dernières jusqu'à la fermeture des petites voies et leur obstruction donnant une cholestase. Elle représente la principale étiologie des cholangites sclérosantes (89, 90, 91). Elle est souvent associée à des maladies extra hépatiques essentiellement les MICI (64, 92). Elle a été décrite pour la première fois en 1867, puis déterminée par Delbet en 1924. En 1958, J. Seymour et al ont fait la distinction entre la forme primaire et secondaire de la maladie (93). Depuis de nombreux aspects de cette maladie restent encore mal connus.

1. Diagnostic :

1.1 Bilan hépatique :

- Cholestase :

les GGT et/ou PAL augmentées souvent $>3 \times N$, sont les deux paramètres biochimiques anormaux dans la CSP (64, 78). La bilirubine est normale au début mais augmente en fluctuant et est due à une sténose, une angiocholite, sludge ou une lithiase. La cholestase cependant peut être très minime voire absente dans 70% des cas (92, 87, 88).

- TGO/TGP :

légèrement augmentées chez la majorité des malades.

1.2 Immunologie :

- Il n'y a pas de marqueurs sérologiques spécifiques à la différence de la cirrhose biliaire primitive. Les AC anti mitochondries doivent être négatifs pour éliminer une CBP.

- Les P-ANCA sont positifs dans 84% des cas, mais ils sont peu spécifiques (4, 14). Les ASCA sont quant à eux positifs dans 44%.

- D'autres AC peuvent exister comme : les AC anti cellules endothéliales, AC anti cardiolipines, AC anti muscle lisse et anti nucléaires, AC anti TPO, AC anti GBM, AC anti facteur rhumatoïde.

A l'électrophorèse des protéines on retrouve une hypergammaglobulinémie dans 30% des cas (4, 14) et l'immunoélectrophorèse des protéines retrouve le plus souvent une augmentation des IGM (94, 83, 84, 85, 86).

Le bilan du cuivre est toujours anormal du fait de la cholestase.

CHAPITRE 02 :

PATIENTS ET METHODES

I. LE TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive rétrospective conduite sur un échantillon de population de l'Est algérien colligée au niveau du CHU Benbadis (Constantine s'est déroulée sur une période de 3 mois).

1. Lieu de l'étude :

Service de gastro-entéro-hépatologie, C H U Benbadis Constantine Est Algérien.

2. Durée de l'étude :

Réalisée au service de de gastro-entéro-hépatologie essentiellement au sein du CHU Benbadis (Constantine), à propos de tous les cas d'hépatopathies auto-immunes ayant bénéficié d'un bilan immunologique au sein du Laboratoire d'immunologie colligés sur une période de 5 ans : 2018 à 2022.

3. La population cible :

L'étude a porté sur un échantillon de population de 48 maladies adulte et pédiatrique.

Etait inclus dans l'étude :

3.1. Critères d'inclusion :

Les patients colligés au niveau des services cliniques de gastro-entéro-hépatologie et de pédiatrie du CHU présentant un tableau clinique d'hépatopathie auto-immune quel que soit le résultat du bilan immunologique

Les patients dont la recherche d'auto-anticorps a été réalisée au niveau du laboratoire d'immunologique du CHU, avec un résultat en faveur d'un HTAI.

3.2. Critères de non inclusion :

Tous les patients présentant des Hépatites relevant d'autres étiologies (virales, médicamenteuse...)

Les patients dont les données cliniques et/ou biologiques étaient non concluantes.

3.3. Critères diagnostiques :

Le diagnostic des différents types d'HTAI était basé sur les critères propres à chaque catégorie.

a. Critères diagnostiques de l'hépatite auto-immune (HAI) :

Devant une augmentation de l'activité des transaminases, les éléments essentiels en faveur du diagnostic d'HAI sont :

- Absence d'autre cause ;
- Présence d'auto-anticorps à un taux significatif ;
- Gammaglobulines ou IG > 1,5N ;
- Hépatite d'interface à la ponction biopsie du foie [8].

b. Critères diagnostiques de la CBP :

On admet que le diagnostic peut être retenu si deux des 3 critères (biologiques, Immunologiques, Histologiques) sont présents (en l'absence d'autre cause identifiable). Il est posé si 2 des 3 critères sont réunis et il est certain s'il y a les trois :

- Critères biologiques : PAL > 1,5N et/ou GGT>3N depuis plus de 6 mois ;
- Immunologiques : Anticorps anti-mitochondries M2 >1/100 ;
- Histologiques : retrouve une cholangite destructrice Lymphocytaire [9].

c. Critères diagnostiques de la CSP :

- Biologie : cholestase chronique
- Histologie : cholangite fibreuse et oblitérante ;
- Radiologie : Anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques ;
- Association à une maladie inflammatoire du colon [10].

Le diagnostic de CSP peut être retenu en présence de deux (incluant au moins un critère histologique ou radiologique) de ces quatre critères, en l'absence d'autre étiologie identifiable.

d. Critères diagnostiques de l'Overlap syndrome :

Pour retenir le diagnostic d'overlap syndrome il faut qu'il y ait au moins deux des critères de chacune des 2 maladies.

- HAI : Auto-AC à un taux significatif, Gammaglobulines ou IgG >1,5N ;
- Hépatite d'interface d'activité modérée à sévère ;
- CBP : cholestase chronique (PAL>1,5 N, GGT>3N), AC anti mitochondries ;
- M2 \geq 1/40ème, cholangite destructrice lymphocytaire ;
- CSP : cholestase chronique, cholangite fibreuse et oblitérante histologique, anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques à la radiologie [11].

II. PARAMETRES ETUDIÉS :

1. Paramètres cliniques :

Recueil des données cliniques a été réalisé moyennant sur un questionnaire ayant permis de collecter les données sociodémographiques (Age, sexe...), cliniques, paracliniques et histopathologiques des patients.

2. Paramètres immunologiques :

La plupart des auto-anticorps importants pour le diagnostic des hépatopathies auto-immune (Anti-M2, anti-Gp210, anti-Sp100, anti-LKM1, anti-LC1 et anti-Factin) mis à part les anticorps anti-SLA (Soluble Liver Antigène), peuvent être mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur triple substrat (foie/rein/estomac de rat). Cette technique de première intention a pour avantage la détection simultanée des principaux marqueurs, mais nécessite cependant l'utilisation d'une technique de confirmation [12, 13].

L'identification des cibles moléculaires des auto-anticorps a considérablement progressé, ceci a permis le développement de techniques de seconde intention, monospécifiques, nécessitant l'emploi d'antigènes hautement purifiés (techniques ELISA ou d'immunodot).

Les anticorps-antinucléaires (AAN) : sont détectés par méthode d'immunofluorescence indirecte [14].

III. ANALYSE ET EXPLOITATION DES RESULTATS :

La saisie des données de l'étude a été sur un tableau Excel, avec une méthode descriptive uni-variée utilisant des pourcentages et des moyennes. L'analyse statistique a été faite moyennant le logiciel Epi info6.

IV. CONSIDERATION ETHIQUES :

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.

CHAPITRE 03 :

RESULTATS

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE:

1. Age :

1.1 Moyenne d'âge :

La moyenne d'âge était de 45 ± 25 ans avec des extrêmes de 10 à 65 ans.

1.2 Répartition selon la tranche d'âge :

Dans notre série, 43% des patients étaient dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 60 ans et 26% d'entre eux étaient dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans (Tableau 1 et Figure 7).

Tableau 1 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon la tranche d'âge

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
20 ans \leq	8	4%
20 < âge \leq 40	33	28%
40 < âge \leq 60	54	41%
> 60 ans	31	27%
Total	126	100%

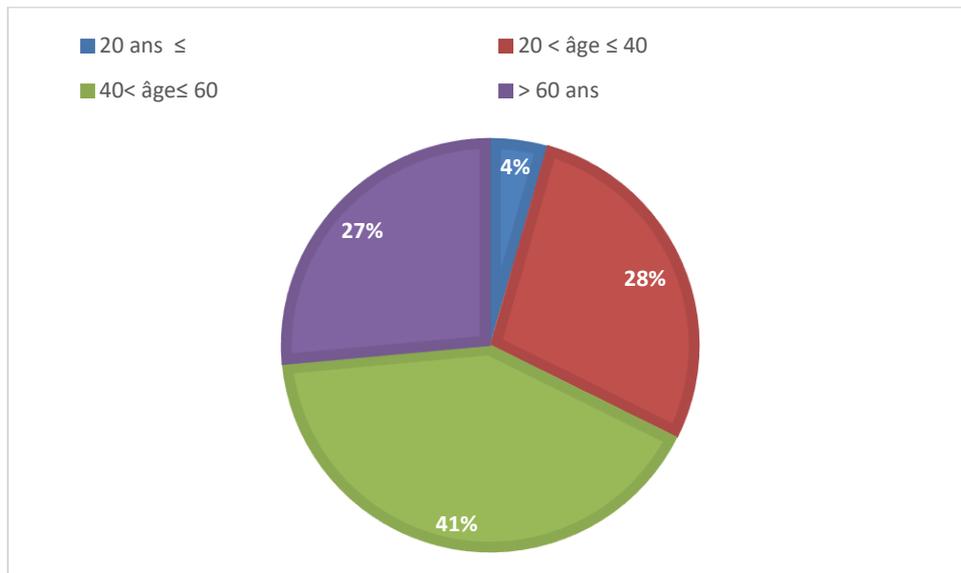


Figure 7 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon la tranche d'âge

2. Sexe :

Dans notre série nous avons relevé 101 femmes ce qui représentait 78 % et 25 hommes ce qui représentait 22%. Le sexe ratio H/F était égal à 0,28 (Figure 8).

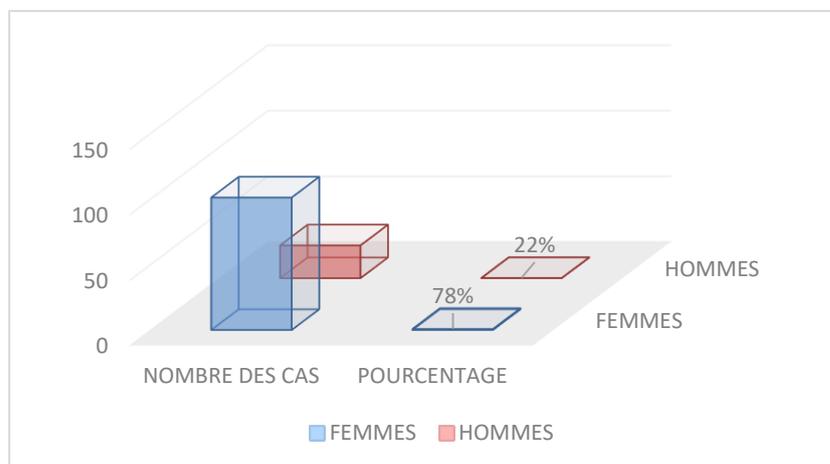


Figure 8 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon le sexe.

3. Origine géographique :

La majorité des patients (62%) était originaire des zones urbaines, (20%) des patients étaient issus des zones rurales et (8%) provenaient des zones semi-urbaines (Tableau 2 et Figure 9).

Tableau 2 : Répartition des patients atteints d’HTAI selon l’origine géographique

Origine géographique	Nombre de cas	Pourcentage
Urbain	80	62%
Semi-urbain	11	8%
Rural	23	20%
Non précisé	12	10%
Total	126	100%

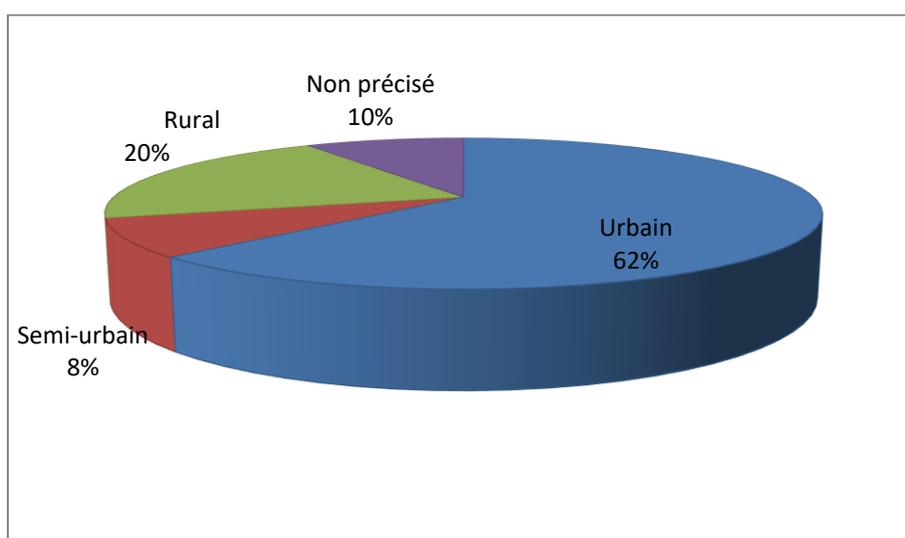


Figure 9 : Répartition des patients atteints d’HTAI selon l’origine géographique

4. Niveau socioéconomique :

La majorité de nos patients appartenait à un bas niveau socioéconomique (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des patients atteints d’HTAI selon le niveau socioéconomique

NSE	Nombre de cas	Pourcentage
Haut	12	9%
Moyen	17	12%
Bas	81	67%
Non précisé	16	12%
Total	126	100%

II. LES CARACTERISTIQUES SOCIO -DEMOGRAPHIQUES SELON LE TYPE D'HEPATOPATHIE :

Notre étude a porté sur 126 patients suivis pour hépatopathies auto-immunes répartis comme suit (Tableau 4 et Figure 10) :

Tableau 4 : Répartition des patients selon l'étiologie

Etiologies	Nombre de cas	Pourcentage
CBP	66	56%
HAI type 1	39	29%
HAI type 2	14	10%
Overlap syndrome	6	4%
CSP	1	1%
Total	126	100%

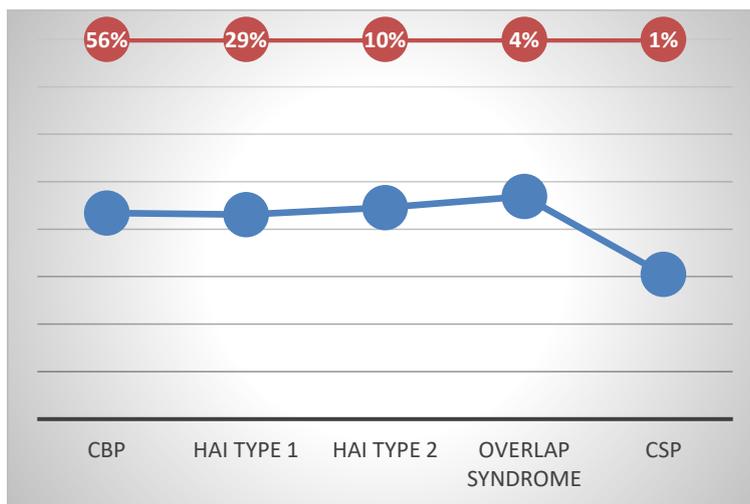


Figure 10 : Répartition des patients selon l'étiologie

1. Hépatite auto-immune (HAI) :

1.1 Epidémiologie :

Nous avons colligé 48 cas d'HAI répartis comme suit :

- HAI de type 1 : 37 cas (73,5%).

- HAI de type 2 : 11 cas (26,4%).

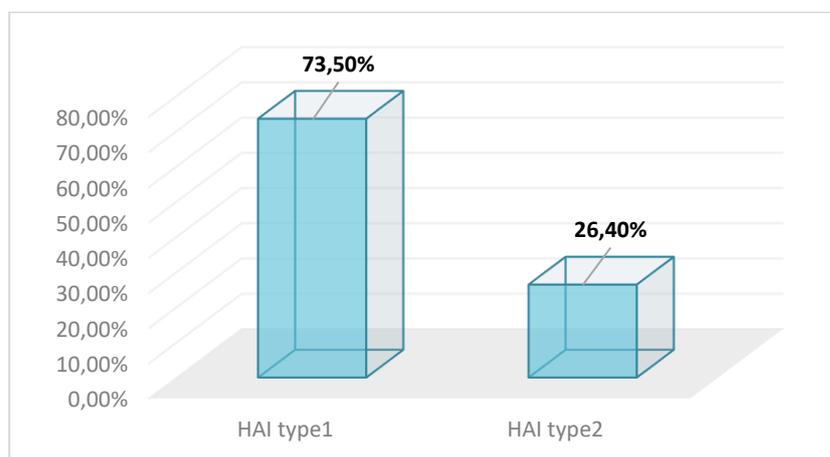


Figure 11 : Répartition selon le type d'hépatite auto-immune

a. Age :

La moyenne d'âge était de $42,4 \pm 16$ ans avec des extrêmes de 10 à 65 ans.

- HAI 1 : La moyenne d'âge était de $41,2 \pm 10,45$ ans avec des extrêmes de 10 à 65 ans.
- HAI 2 : La moyenne d'âge était de $47,6 \pm 15$ ans avec des extrêmes de 43 à 62 ans.

b. Tranche d'âge :

Dans notre série 38% des patients étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60 ans et que 34% d'entre eux étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 21 et 40 ans (Tableau 5 et Figure 12).

Tableau 5 : Répartition des HAI selon la tranche d'âge

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	5	6%
$20 < \text{âge} \leq 40$	15	34%
$40 < \text{âge} \leq 60$ ans	18	38%
> 60 ans	10	22%
Total	48	100%

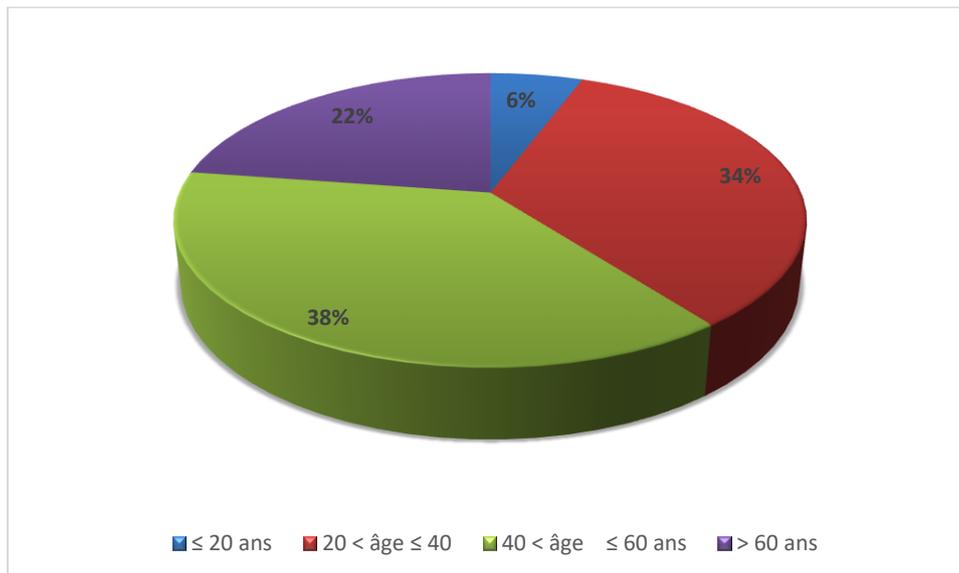


Figure 12 : Répartition des HAI selon la tranche d'âge

❖ HAI type 1

Dans notre série, 38% des cas d'HAI type 1 étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60ans (n=15) (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des HAI type 1 selon les tranches d'âges

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	3	8%
20 < âge ≤ 40	12	33%
40 < âge ≤ 60	14	38%
> 60 ans	6	21%
Total	35	100%

❖ HAI type 2

Dans notre série, 71% des cas d'HAI type 2 étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60ans (n=10) (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des HAI type 2 selon les tranches d'âges

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	0	0%
20 < âge ≤ 40	0	0%
40 < âge ≤ 60	10	71%
> 60 ans	3	29%
Total	13	100%

c. Sexe :

Nous avons colligé 35 femmes (68%) et 16 hommes (32%), avec un sexe ratio de 0,47 (Figure 13)

- HAI-1 : est constituée de 35 patients, 5 hommes (23%) et 30 femmes (77%)
- HAI -2 : est constituée de 13 patients, 7 hommes (57%) et 6 femmes (43%).

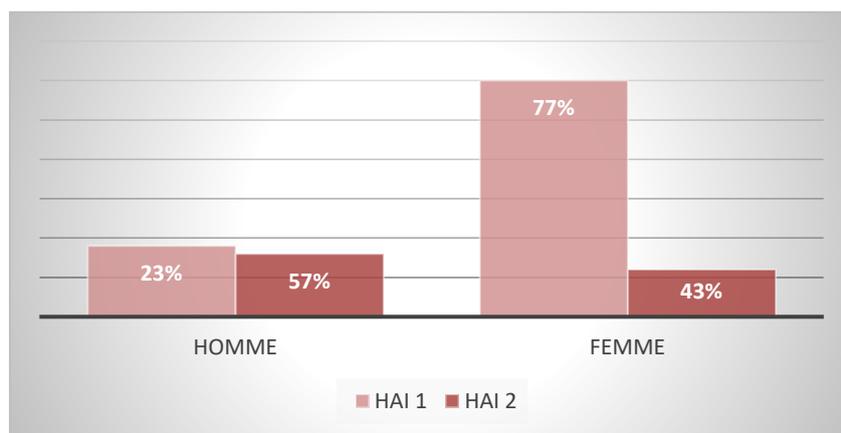


Figure 13 : Répartition des HAI selon le sexe

1.2 Manifestations cliniques :

a. Signes généraux :

Les signes généraux étaient dominés par une asthénie notée chez 60,4% des cas (n= 32) (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des patients selon les signes généraux au cours des HAI

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	31	60,4%
Anorexie	23	41,5%
Amaigrissement	22	41,5%

b. Signes digestifs :

La majorité des patients (34%) présentaient des douleurs abdominales (n=18), suivies par une ascite, notée chez 30% de nos patients (n=16) (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des patients selon les des signes digestifs au cours des HAI

Signes digestifs	Nombre cas	Pourcentage
Douleur abdominale	17	34%
Ascite	17	30%
HPM	13	24,5%
SPM	10	21%
Diarrhées	7	11,3%
http	5	11,3%
HDH	6	7,5%

c. Signes extra-digestifs :

Les signes extra-digestifs étaient dominés par l'ictère retrouvé chez 70% des cas (n=37) (tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des manifestations extra-digestives au cours des HAI

Signes extra-digestifs	Nombre de patients	Pourcentage
Ictère	36	70%
Prurit	28	51%
Arthralgies	16	32%

1.3 Bilan para-clinique

a. Bilan de cholestase :

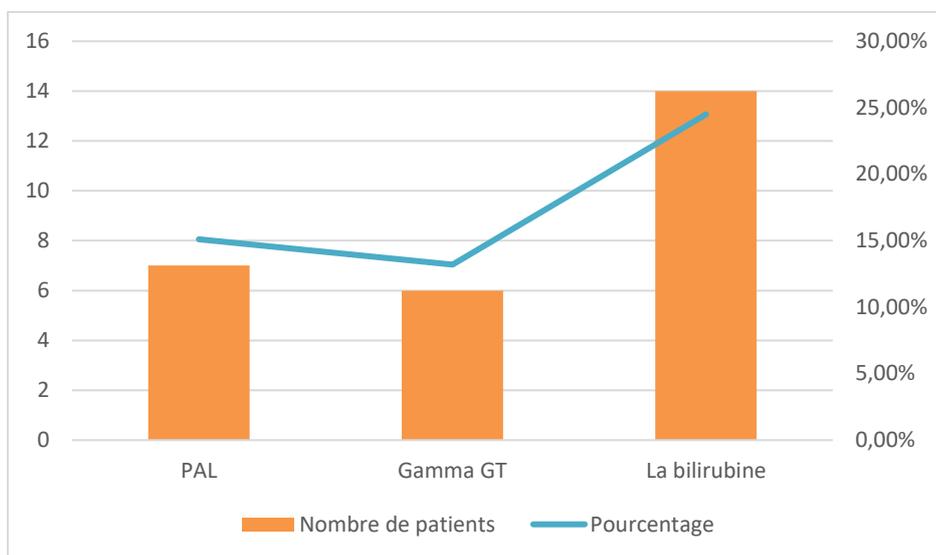


Figure 14 : Répartition des patients au cours des HAI selon des paramètres de cholestase

b. Bilan de cytololyse :

• ASAT Le taux des ASAT était élevé chez 51 patients (96%) et normal chez les 2 autres. Le tableau 11 rapporte le taux des ASAT en fonction des valeurs standards (Tableau 11 et Figure 15)

Tableau 11 : Taux des ASAT selon les patients HAI

Taux des ASAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	2	4%
2Xnl	1	2%
4xNL	2	4%
6Xnl	3	7%
10xNL	4	13%
>10xNL	36	70%

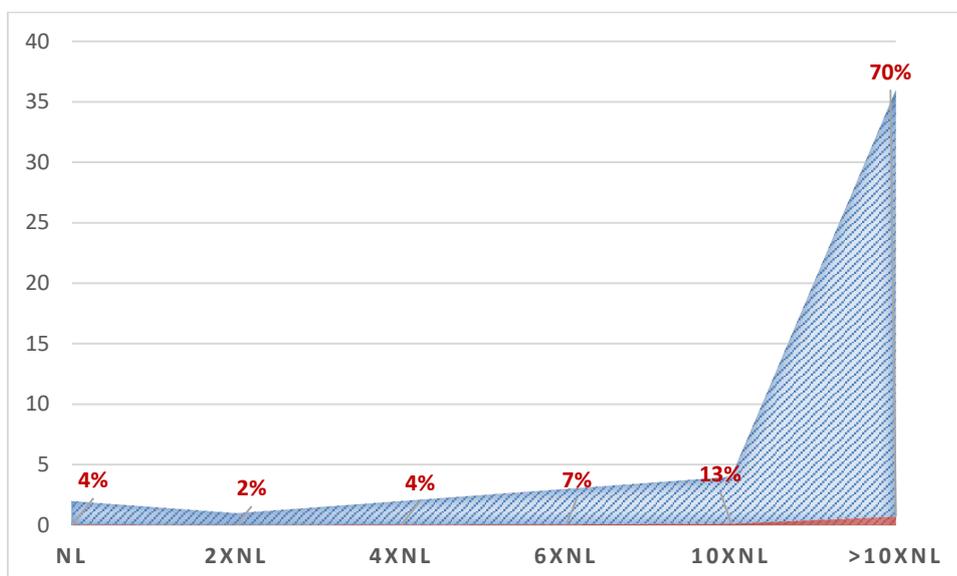


Figure 15 : Répartition du taux des ASAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d'HAI

- ALAT Le taux des ALAT était élevé chez 50 patients (94%) et normal chez 3 patients (5,7%).

Le tableau 12 rapporte le taux des ALAT en fonction des valeurs standards (Tableau-12 et Figure 16)

Tableau 12 : Taux des ALAT selon les patients HAI

Taux des ALAT	Nombre cas	Pourcentage
NL	3	6%
4*NL	1	2%
6*NL	1	2%
8*NL	1	2%
10*NL	1	2%
PLUS DE 10*NL	41	85%

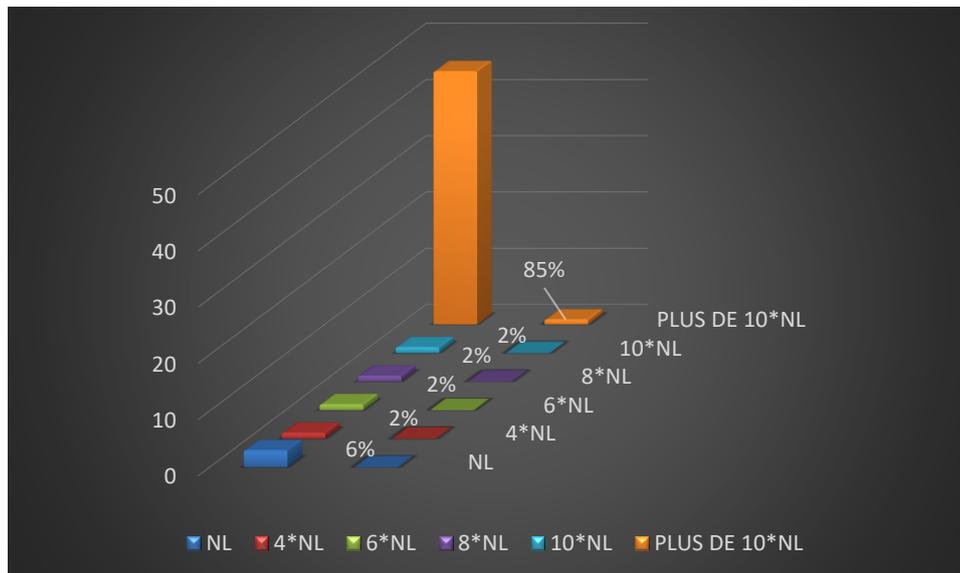


Figure 16 : Répartition du taux des ALAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d’HAI

C. Taux de prothrombine (TP) :

La fonction hépatique exprimée par le TP, était diminuée chez 34 patients (66%) et normale chez 10 patients (20,7%).

d. Electrophorèse des protéines sériques (EPP) :

L’électrophorèse des protéines sériques a été réalisé chez 3 patients de notre série objectivait une hypogammaglobulinémie polyclonale à prédominance IgG.

e. Sérologies hépatiques :

La sérologie hépatique de type HVC était positive chez un seul patient ayant une HAI de type 1.

f. Hémogramme :

L’hémogramme objectivait une anémie hypochrome microcytaire chez 70% des patients (n=33) et une thrombopénie chez 26,4% des cas (n=15) (Tableau13 et Figure 17).

Tableau 13 : Anomalies de l'hémogramme chez les patients HAI

Anomalies de l'hémogramme	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	36	70%
Thrombopénie	15	26,4%
Anémie normochrome normocytaire	12	20,7%
Pancytopenie	3	7,5%

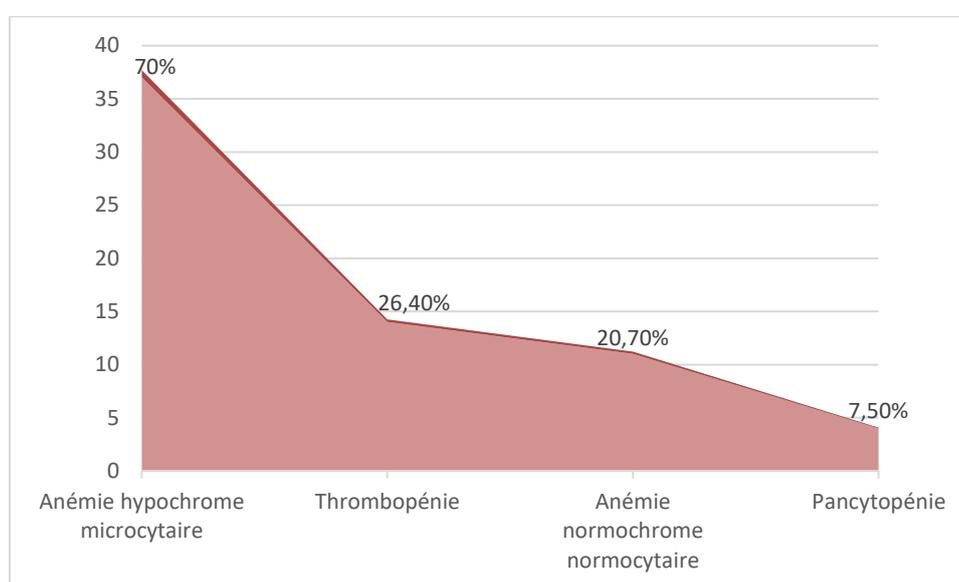


Figure 17 : Répartition des anomalies hématologiques chez les patients ayant une HAI

g. Bilan inflammatoire :

Comme marqueur inflammatoire, nous avons noté une accélération de la VS chez 40% des patients (n=21).

h. Données radiologiques :

• Echographie abdominale :

L'échographie abdominale objectivait un aspect de foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP chez 43 % des patients (n=23), et présentait une fois dysmorphique compatible avec une cirrhose chez 40% des patients (n=21) (Tableau 14 et Figure 18).

Tableau 14 : Anomalies échographiques chez les patients atteints d'HAI

Anomalies échographiques	Nombre de cas	Pourcentage
Foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP	23	43%
Foie dysmorphique compatible avec une cirrhose	21	40%
Ascite	17	32%
HPM	14	26,4%
SPM	12	23%

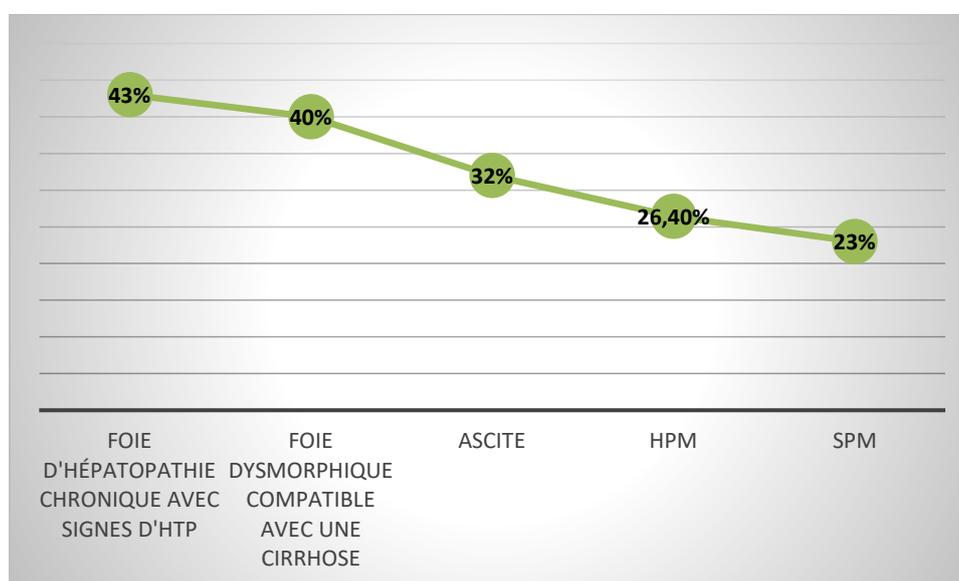


Figure18 : Anomalies de l'échographie abdominale chez les patients atteints d'HAI

• Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

Les anomalies de l'endoscopie œsogastroduodénale étaient dominées par des VO grade 2 retrouvées chez 53% des cas (n=28), suivies par des VO grade 3 chez 26% des patients (n=14) (Tableau 15 et Figure 19).

Tableau 15 : Anomalies endoscopiques chez les patients atteints d’HAI

Anomalies endoscopiques	Nombre de cas	Pourcentage
VO grade 1	11	21%
VO grade 2	28	53%
VO grade 3	14	26%
Gastropathie	9	17%

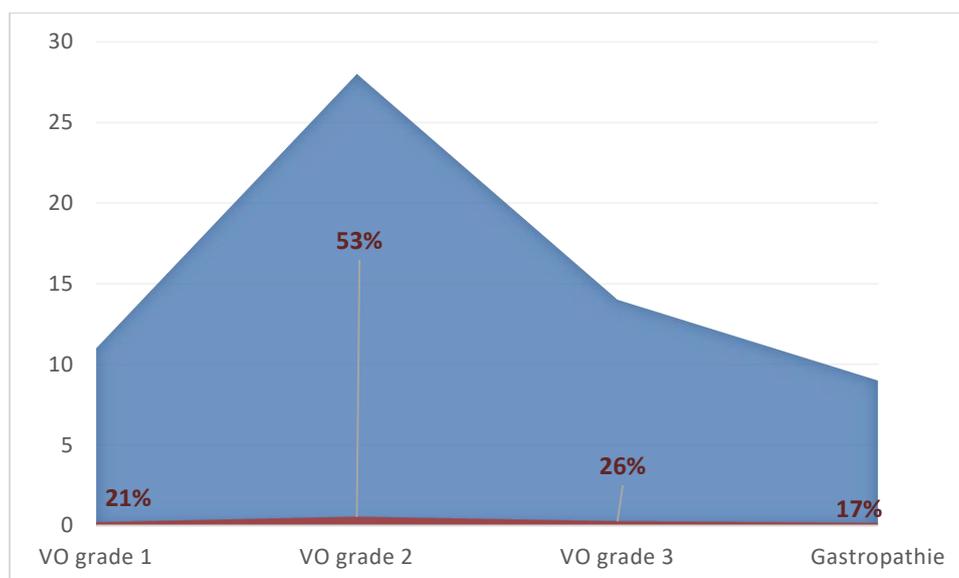


Figure 19 : Anomalies de la FOGD chez les patients atteints d’HAI

I. Bilan immunologique :

• AC anti-tissus :

Pour l’hépatite auto-immune type 1, une nette prédominance des AC anti F-actin a été notée chez 76% des cas (n=16), et la présence des AC anti-LKM1 chez 80% des patients ayant une HAI type 2 (n=12) (Tableau 16).

Tableau 16 : Profil en AC anti-tissus selon les 2 types d’HAI

AC anti-tissus	HAI type 1 n (%)	HAI type 2 n (%)
AAN	1 (5%)	-
Anti- F ACTIN	16 (76%)	-
Anti – SLA	4 (19%)	-
Anti-LKM1	-	12 (80%)
Anti-LC1	-	1 (7%)

*Les AC anti-SLA étaient présents de façon isolée chez 2 patients, en association avec les AAN chez un patient et en association avec les AC anti F- anctin chez un patient.

• Autres auto-AC Nous n'avons relevé aucun cas d'autres spécificités auto-AC chez nos patients.

j. Résultats anatomopathologiques :

Les anomalies histopathologiques étaient dominées par une hépatite d'interface, retrouvée chez 50% des patients (n=16), suivie par une infiltration inflammatoire des espaces portes notée chez 41% des patients (n=13) (Tableau 17 et Figure 20).

Tableau 17 : Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI

Anomalies histopathologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatite d'interface	15	50%
Infiltration inflammatoire des espaces portes	12	41%
Nécrose hépatocytaire	10	31%
Cirrhose hépatique	9	25%
Fibrose hépatique importante	8	22%
Ballonisation des hépatocytes	6	16%
Fibrose hépatique minime	2	9,4%

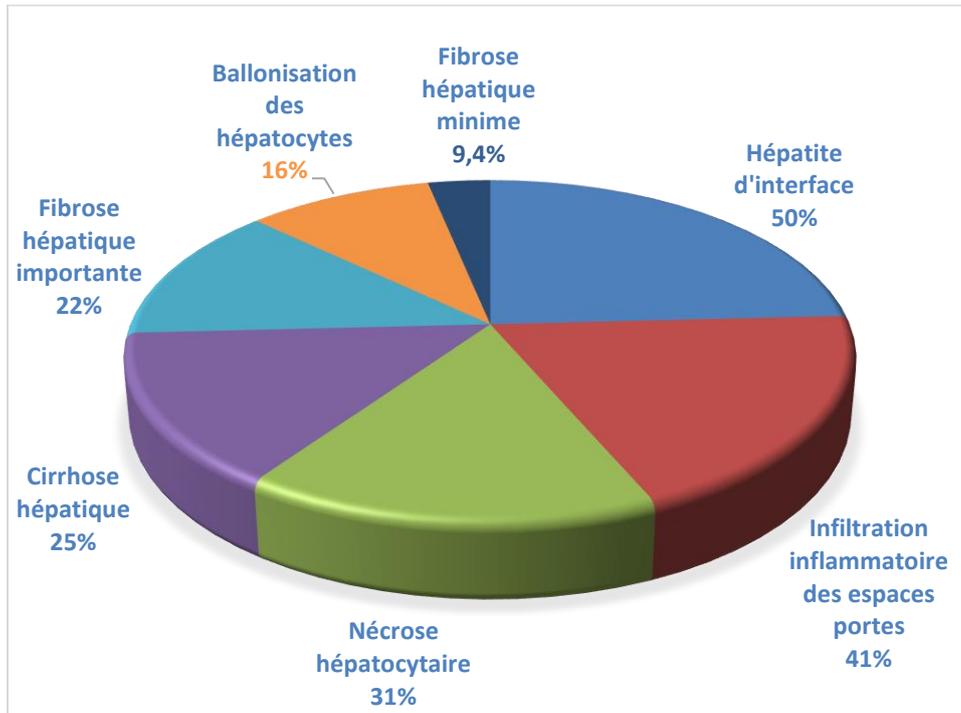


Figure 20 : Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI

k. Profil en auto-AC et anomalies histopathologiques :

Chez les patients atteints d'HAI, on note une corrélation entre le profil en auto-AC et le stade évolutif histopathologique.

La présence des AC Anti-LC1 est accompagnée par la présence d'une cirrhose hépatique à l'examen histologique, ce qui témoigne de la sévérité de sa positivité (Tableau 18).

Tableau 18 : Association entre le profil en auto-AC et anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI

Profil en auto-AC	Anomalies histopathologiques	Pourcentage
Anti F-actin (n=15)	Infiltration lymphoplasmocytaire péri portale (n=4)	26%
Hépatite chronique active	Activité faible avec fibrose minime sans cirrhose (n=3)	21%
Anti-SLA (n=2)	Infiltration inflammatoire des espaces portes avec Ballonisation des hépatocytes (n=1)	49%
	Nécrose hépatocytaire modéré (n=1)	51%
Anti-SLA+AAN (n=1)	Hépatite d'interface (n=1)	100%
Anti-LC1 (n=1)	Cirrhose hépatique (n=1)	100%

I. Pathologies associées :

✓ Auto-immunes :

Les pathologies auto-immunes associées aux HAI étaient représentées par une thyroïdite auto-immune et un diabète type 1 notées chez 7,5% des cas (n=4) pour chacun, suivis par une anémie hémolytique auto-immune, un LED et un syndrome de Gougerot-Sjögren chez 5,7% des cas (n=3) pour chacun (Tableau 19).

Tableau 19 : Pathologies auto-immunes associées aux cas d'HAI

Pathologies auto-immunes associées	Nombre de cas	Pourcentage
Thyroïdite auto-immune	3	7,5%
Diabète type 1	5	7,5%
Anémie hémolytique auto-immune	4	5,7%
LED	2	5,7%
Sd de Gougerot-Sjögren	3	5,7%
PR	2	3,8%
Maladie de crohn	3	3,8%
Pancréatite auto-immune	1	3,8%
Dermatomyosite	3	3,8%
SAPL*	1	3,8%

✓ **Autres non auto-immunes :**

Les autres pathologies non auto-immunes associées aux HAI étaient dominées par le diabète type 2 retrouvé chez 36% des cas (n=19) (Tableau 20).

Tableau 20 : Autres pathologies non auto-immunes associées aux cas d'HAI

Autres pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage
Diabète type 2	19	36%
SPA	3	5,7%
Néphropathie (GNRP)	1	2%

2. Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

2.1 Epidémiologie :

Nous avons colligé 70 patients retenus selon les critères diagnostiques sus citées.

a. Age :

La moyenne d'âge était de $44,6 \pm 15$ ans, avec des extrêmes de 16 à 63 ans.

b. Tranche d'âge :

La majorité des cas de CBP avaient un âge situé entre 40 et 60 ans (Tableau 21 et figure 21)

Tableau 21 : Répartition des cas de CBP selon les tranches d'âges

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	2	3%
$20 < \text{âge} \leq 40$	16	21%
$40 < 60$	30	45%
> 60 ans	22	31%
Total	70	100%

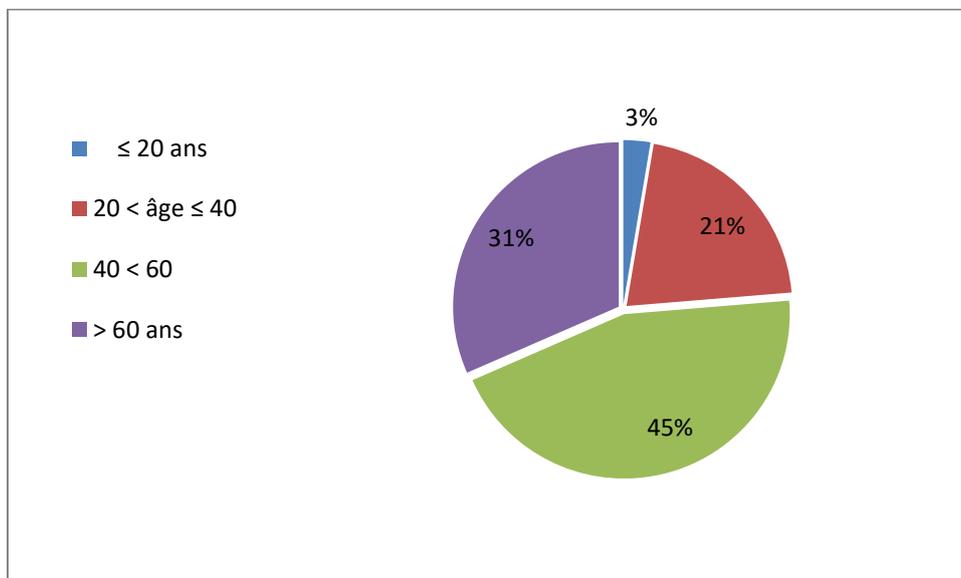


Figure 21 : Répartition des cas de CBP selon les tranches d'âges .

c. Sexe :

Nous avons colligé 65 femmes (85%) et 11 hommes (15%) avec un sexe ratio de 0,17(Figure 22).

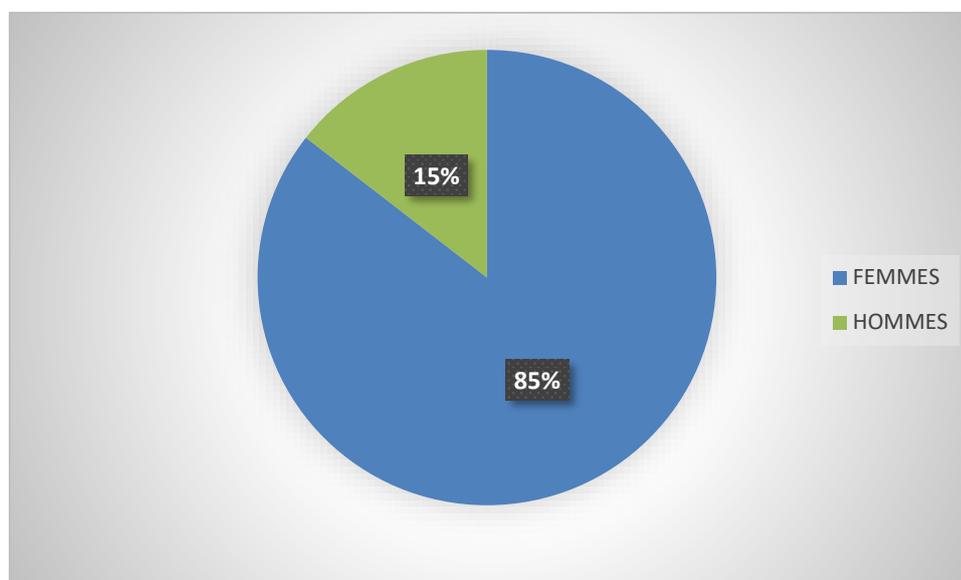


Figure 22 : Répartition selon le sexe chez les patients ayant une CBP

2.2 Manifestations cliniques :

a. Signes généraux :

Les signes généraux chez les patients atteints d'une CBP sont dominés par une asthénie notée chez 85,5% des cas (n=65) (Tableau 22).

Tableau 22 : Signes généraux au cours de la CBP

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	65	85,5 %
AEG	13	17%

b. Signes digestifs :

Les signes digestifs étaient représentés par une douleur abdominale notée chez 59% des patients (n=45), suivie par une HPM chez 51,3% des cas (n=39) (Tableau 23).

Tableau 23 : Répartition du nombre de patients selon le type de manifestations digestives au cours de

La CBP Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur abdominale	44	59%
HDH	35	51,3%
http	29	30%
HPM	20	25%
SPM	18	23,8%
Ascite	12	15,8%
Diarrhées	4	4%

c. Signes extra-digestifs :

Les signes extra-digestifs étaient dominés par un ictère qui présentait 74% des cas (n=56) et un prurit noté chez 50% des patients (n=38) (Tableau 24).

Tableau 24 : Répartition des patients en fonction des signes extra-digestifs au cours de la CBP

Signes extra-digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Ictère	56	74%
Prurit	38	50%
Arthralgies	8	10%
Télégianctasis	3	4%

2.3 Bilan paraclinique :

a. Bilan de cholestase :

- Bilirubine :

La bilirubine dans sa forme totale et conjuguée était élevée chez 59 patients (78%).

- GGT :

Les GGT étaient élevées chez 98% des patients (n=74) (figure 23).

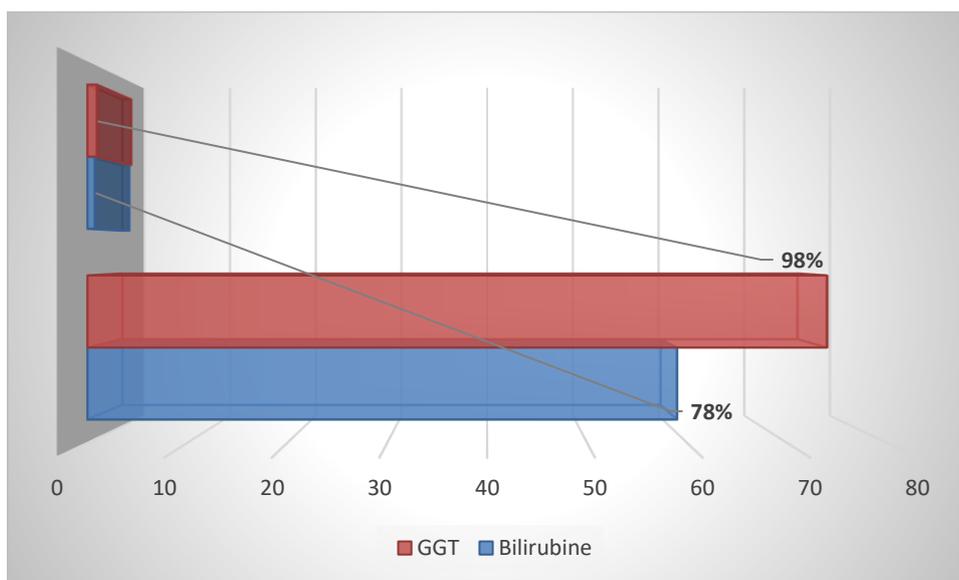


Figure 23 : Paramètres de cholestase chez les patients atteints d'une CBP

- PAL :

Parmi les patients de notre série, 32% (n=24) avaient un taux de PAL à 2 fois la normale (2 X NL) (Tableau 25 et Figure 24).

Tableau 25 : Taux des PAL chez les patients ayant une CBP

Taux des PAL	Nombre de cas	Pourcentage
1,5X NL	11	14%
2XNL	25	32%
3X NL	14	20%
4 XNL	9	10%
SUP à 4X NL	17	24%

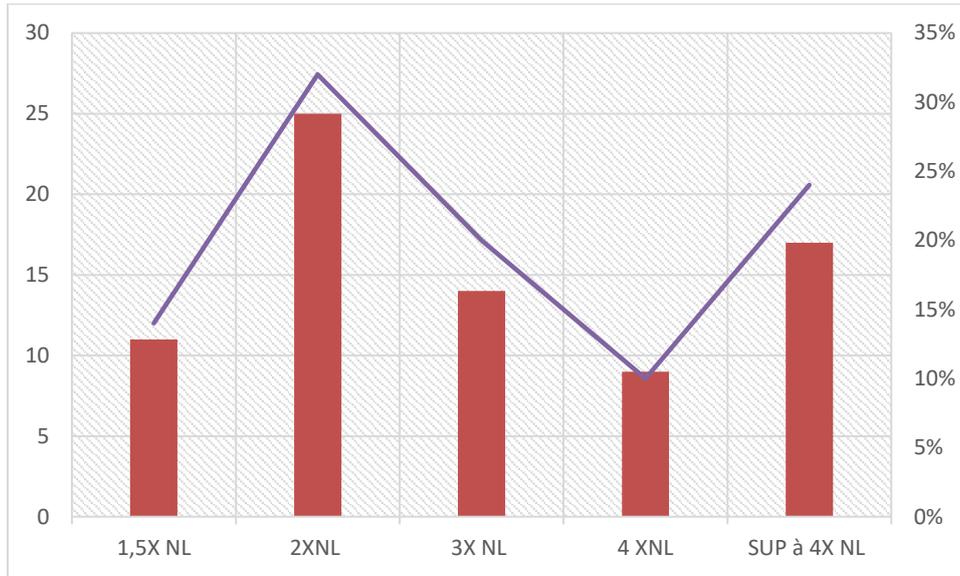


Figure 24 : Répartition du taux des PAL rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

• GGT

Le taux des GGT était à 3 fois la normale (3XNL) chez 25% des cas (n=22), et supérieur à 6 fois la normale (6XNL) chez 22% des cas (n=19) (Tableau 26 et Figure 25).

Tableau 26 : Taux des GGT chez les patients ayant une CBP

Taux des PAL	Nombre de cas	Pourcentage
NL	2	2%
2XNL	1	1%
3XNL	20	25%
4XNL	14	14%
5XNL	17	19%
6XNL	13	17%
6XNL	21	22%

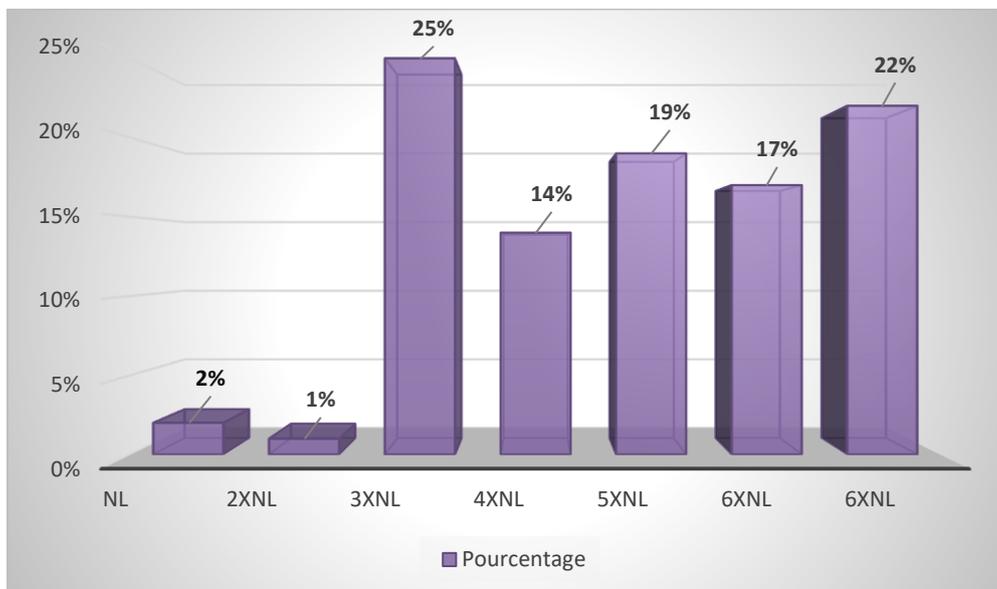


Figure 25 : Répartition du taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

b. Bilan de cytolyse :

• ASAT :

Les ASAT étaient normaux chez 64% des cas (n=49) et élevées chez 36% des cas (n=27), 12% parmi eux avaient un taux des ASAT à 1,5 fois la normale (1,5XNL) (n=9) (Tableau 27 et Figure 26)

Tableau 27 : Taux des ASAT chez les patients atteints de CBP

Taux des ASAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	49	64%
1,5X NL	9	12%
2X NL	6	8%
3 XNL	5	7%
4 XNL	4	5%
Plus de 4 NL	3	4%

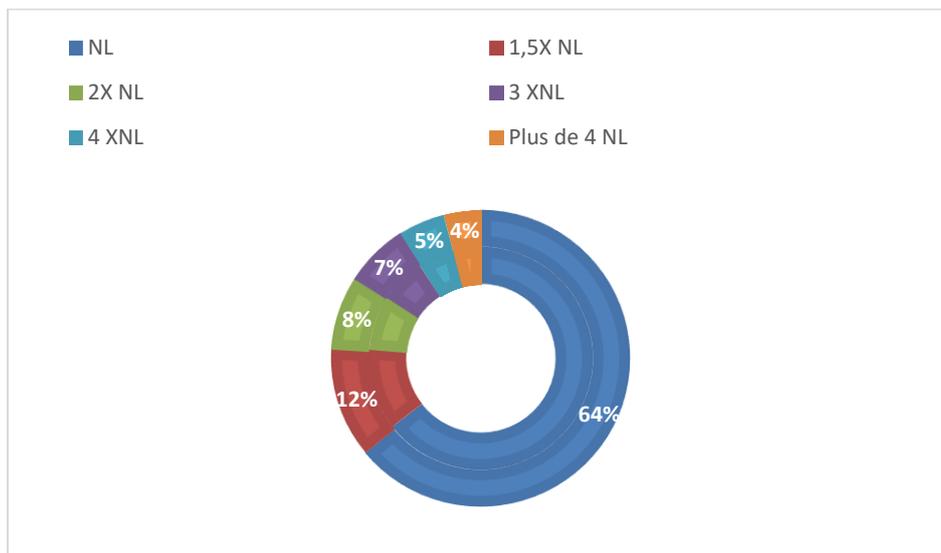


Figure 26 : Répartition selon le taux des ASAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

• ALAT :

Les ALAT étaient normaux chez 63% des cas (n=48) et élevés dans 28 cas (37%). 12% parmi eux avaient un taux des ALAT à 1,5 fois la normale (1,5XNL) (n=9) (Tableau 28 et Figure 27).

Tableau 28 : Taux des ALAT chez les cas atteints de CBP

Taux des ALAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	48	64%
1,5X NL	9	12%
2X NL	7	8%
3 XNL	4	7%
4 XNL	4	5%
Plus de 4 NL	4	4%

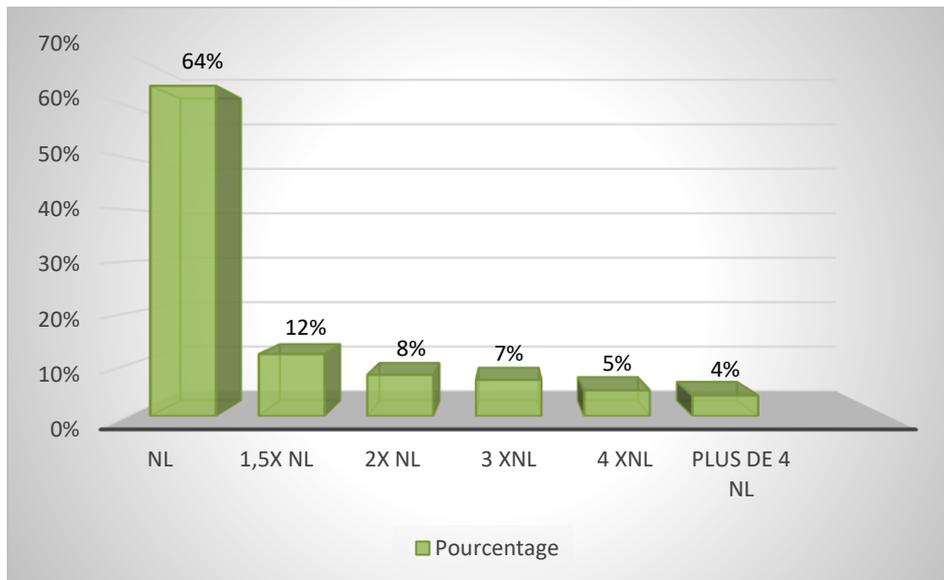


Figure 27 : Répartition du taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

c. Taux de prothrombine (TP) :

La fonction hépatique exprimée par le TP, était normale chez 75% des patients (n=56) et diminuée

Chez 25% des cas (n=20) (Figure 28).

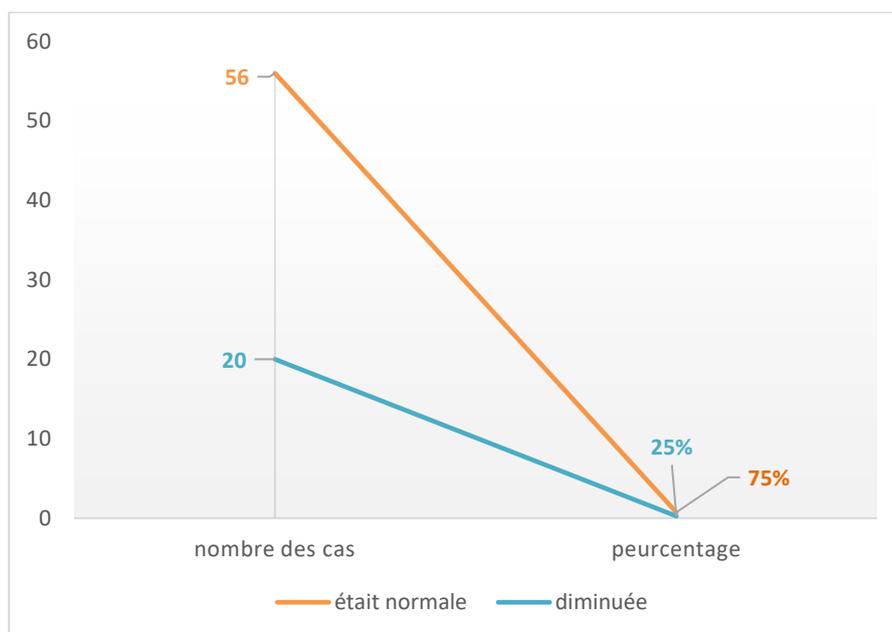


Figure 28 : Taux du TP chez les patients atteints de CBP

d. Electrophorèse des protéines sériques :

L'EPP était réalisée chez 5 patients de notre série, elle rapportait une hypergammaglobulinémie polyclonale à majorité IgM.

e. Sérologies hépatitiques :

La sérologie hépatitique était positive chez 10 patients (17%) en faveur d'une hépatite virale c.

f. Hémogramme :

Dans notre série, une anémie hypochrome microcytaire a été notée chez 41% des cas (n=31), suivie d'une thrombopénie retrouvée chez 28% des cas (n=21) (Tableau 29 et Figure29).

Tableau 29 : Répartition des cas de CBP en fonction des anomalies hématologiques

Anomalies hématologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	31	41%
Thrombopénie	21	28%
Anémie normochrome microcytaire	9	12%
Leucopénie	7	9%
Bicitopénie	5	6,6%

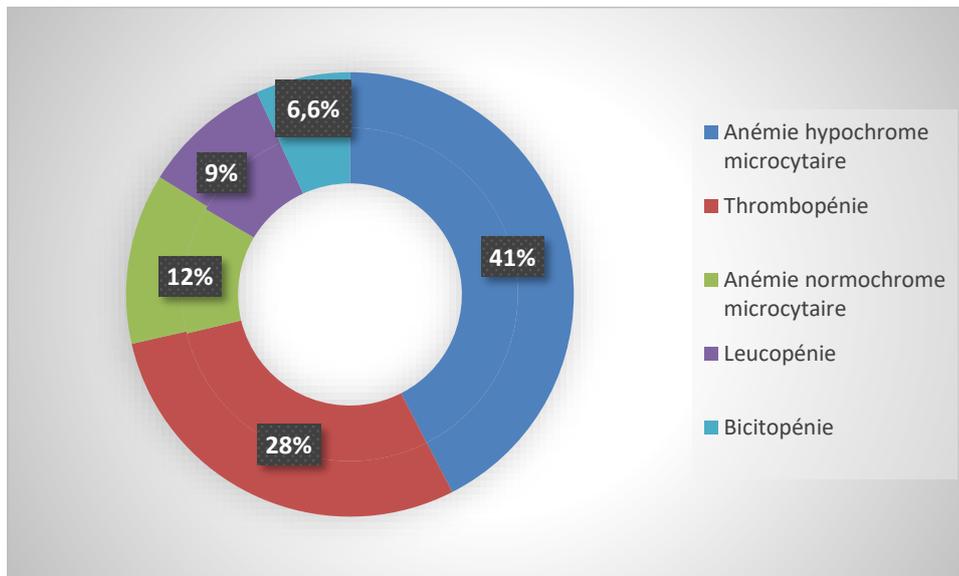


Figure 29 : Anomalies hématologiques au cours des cas de CBP

g. Bilan inflammatoire :

Comme marqueur inflammatoire, nous avons noté une accélération de la VS chez 33% des cas (n=25).

h. Données radiologiques :

✓ **Echographie abdominale**

Les anomalies morphologiques des cas de CBP étaient dominées par une cirrhose hépatique, notée chez 38% des cas (n=29) (Tableau 30 et Figure 30).

Tableau 30 : Répartition des anomalies échographiques chez les patients atteints de CBP

Anomalies échographiques	Nombre de cas	Pourcentage
Foie dysmorphique compatible avec une cirrhose	29	38%
Foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTTP	25	33%
HPM	24	31,5%
SPM	18	24%
Ascite	16	21%
Atrophie hépatique	4	5,3%

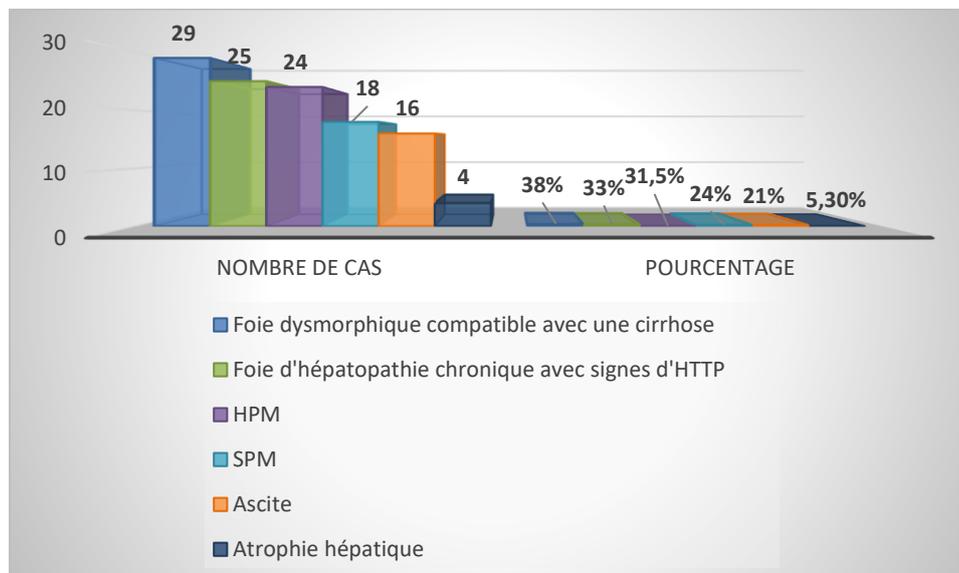


Figure 30 : Répartition des anomalies échographiques chez les cas de CBP

✓ **Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :**

Les anomalies endoscopiques étaient dominées par des VO grade 2 retrouvées chez 59,2% des cas (n= 45), suivis par des VO grade 3 notés chez 38% des patients (n=29) (Tableau 31 et Figure 31).

Tableau 31 : Répartition des anomalies endoscopiques au cours des cas de CBP

Anomalies endoscopiques	Nombre de cas	Pourcentage
VO grade 1	16	21%
VO grade 2	45	59,2%
VO grade 3	29	38%
Gastropathie	14	18,4%

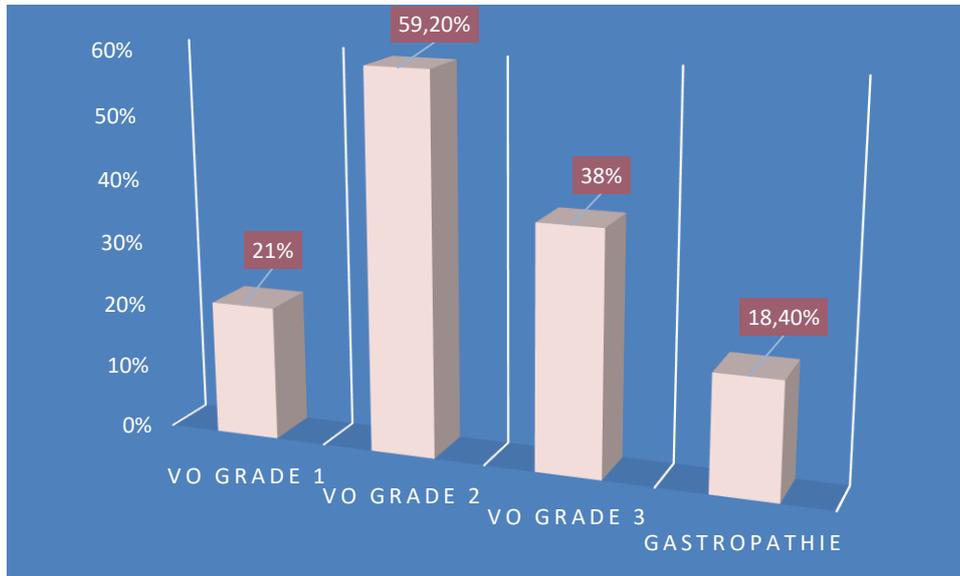


Figure 31 : Anomalies endoscopiques chez les cas de CBP i. Bilan immunologique

✓ **AC anti-tissus :**

Les AC anti-M2 étaient positifs chez 63% des patients atteints de CBP (n=30) (Tableau32 et Figure 32)

Tableau 32 : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP chez les patients de notre série

AC anti-tissus	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-M2	30	63%
Anti-Sp100	7	15%
Anti-Gp210	6	12%
AAN	5	10%
Total	48	100%

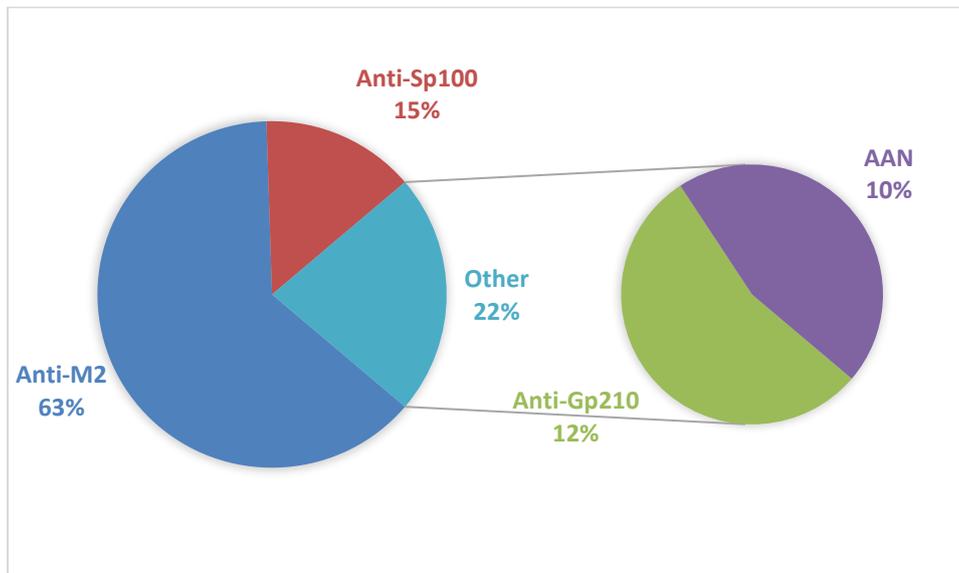


Figure 32 : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP chez les patients de notre série

✓ **Autres auto-AC**

D'autres auto-AC ont été retrouvés chez nos patients :

- AC Anti-DNA natif noté chez un seul patient, soit 1% des cas ;
- Facteur rhumatoïde, positif chez un seul patient soit 1% des cas ;
- AC antithyroperoxydase positif chez un seul patient soit 1% des cas.

j. Résultats anatomopathologiques :

Les anomalies histopathologiques étaient dominées par une cirrhose hépatique notée chez 54,7% des cas (n=29) (Tableau 33 et Figure 33).

Tableau 33 : Répartition des anomalies histopathologiques de la CBP chez les patients de notre série

Anomalies histologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Cirrhose hépatique	29	54,7%
Fibrose portale et péri portale	24	45,3%
Hyperplasie ductulaire des espaces portes avec infiltrats lymphoplasmocytaire des espaces portes	24	45,3%
Destruction des canaux biliaires interlobulaires	10	19 %
Cholestase intrahépatocytaire	5	9,43 %
Nécrose lobulaire focale	5	9,4%

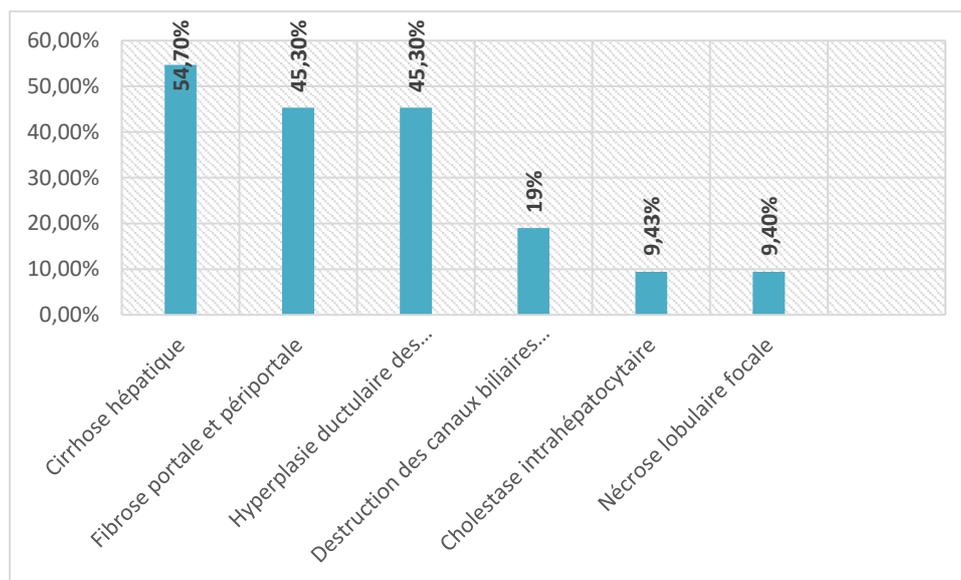


Figure 33 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints de CBP dans notre série

k. Profil en auto-AC et anomalies histopathologiques :

Parmi les 5 patients ayant des AC anti-SP100 positifs, une cirrhose hépatique a été objectivée chez les 3 dont la PBH a été réalisée. La description des anomalies histopathologiques corrélées au type d'auto-AC est rapporté dans le tableau 34.

Tableau 34 : Association auto-AC anti-tissus et anomalies histopathologiques chez les patients ayant une CBP Profil en auto AC

	Anomalies histopathologiques	Pourcentage
Anti-M2 (n=18)	Stade-1 : Destruction des canaux biliaires intralobulaires (n=3)	17%
	Stade-3 : Fibrose portale et péri portale (n=2)	11%
	Stade-2 : Hyperplasie ductulaire avec infiltrats lymphoplasmocytaire des espaces portes (n=1)	5%
Anti-M2+Anti Sp100 (n=4)	Stade- 4 : Cirrhose hépatique (n=2)	11%
	AAN (n=2) Lésion de cholestase intra-hépatocytaire modérée avec clarification et ballonnisation des espaces portes et nécrose lobulaire focale sans signes de fibrose (n=2)	11%
Anti-Sp100 (n=1)	Stade-4 : Cirrhose hépatique (n=1)	5%

I. Pathologies associées :

✓ Auto-immunes :

Les pathologies auto-immunes associées à la CBP étaient dominées par une thyroïdite auto-immune, notée chez 22% des cas (n=17), suivies par un LED, retrouvé chez 17% des cas (n=13) (Tableau 35 et Figure 34).

Tableau 35 : Répartition des pathologies auto-immunes associées chez les patients atteints de le CBP dans notre série

Pathologies auto-immunes associées	Nombre de cas	Pourcentage
Thyroïdite auto-immune	16	22%
LED	14	17%
Diabète type	18	10,5%
Sclérodémie	9	12%
Anémie hémolytique auto-immune	6	6,6%
PR	3	5,2%
Sd de Gougerot-Sjögren	2	4%

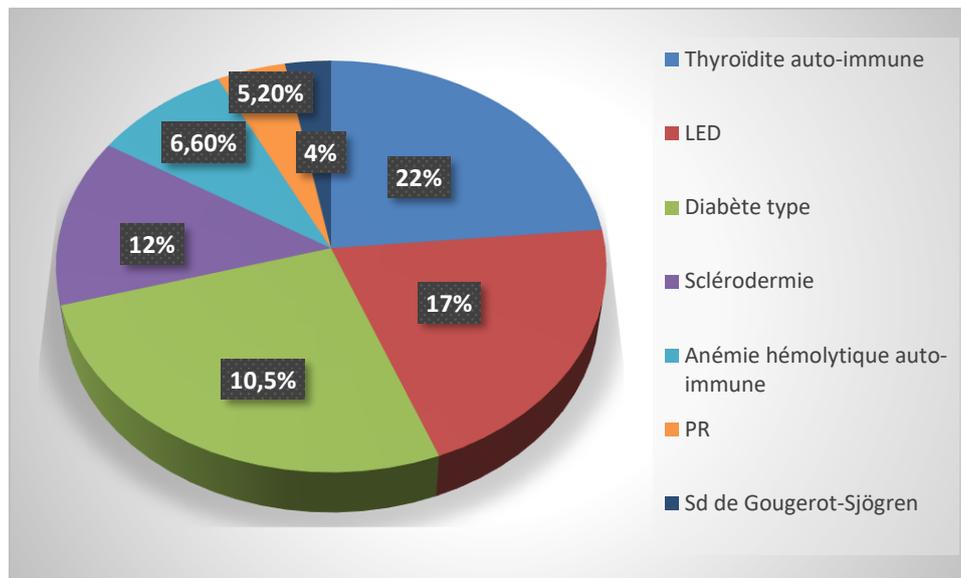


Figure 34 : Répartition des pathologies auto-immunes associées aux cas de CPB chez les patients de notre série

✓ **Autres non auto-immunes**

Les pathologies non auto-immunes associées aux cas de CBP étaient représentées par un diabète type 2, noté chez 27,6% des cas (n=21) et une SPA chez 4% des malades (n=3).

3. Cholangite sclérosante primitive (CSP) :

Dans notre série, nous avons colligé un seul cas de CSP.

3.1Epidémiologie

a. Age et sexe :

Il s'agissait d'un patient jeune de 13 ans, de sexe masculin.

3.2 Manifestations cliniques :

- Signes généraux Ce patient avait une asthénie comme signe général.
- Signes digestifs Les signes digestifs chez ce patient étaient représentés par une douleur abdominale et une hépato-splénomégalie.
- Signes extra-digestifs Les signes extra-digestifs étaient représentés par un ictère et un prurit chez ce cas de CSP.

3.3 Manifestations biologiques :

Ce patient avait une cholestase biologique avec une hyperbilirubinémie à 240 UI/ml, une élévation du taux des PAL estimée à 939 UI/ml et un taux des GGT estimé à 784UI/ml. Il présentait une cytolyse modérée avec un taux des ALAT estimé à 65UI/ml et un taux des ASAT estimé à 58UI/ml. Il avait un TP bas à 45%.

3.4Bilan immunologique :

Aucun auto-AC n'a été détecté chez ce patient.

3.5 Manifestations radiologiques :

L'échographie abdominale a mis en évidence la présence d'une sténose avec dilatation des voies biliaires associée à une hépato-splénomégalie.

3.6 Résultats histopathologiques :

L'examen histologique a révélé l'existence d'une cholangite fibreuse et oblitérante.

4. Overlap syndrome :

4.1 Epidémiologie :

Nous avons colligé 6 cas atteints d'Overlap syndrome répartis comme suit :

- CBP /HAI type 1 (première variante) = 4 malades (67%).
- CBP /HAI type 2 (deuxième variante) = 2 malades (33%) (Figure 35).

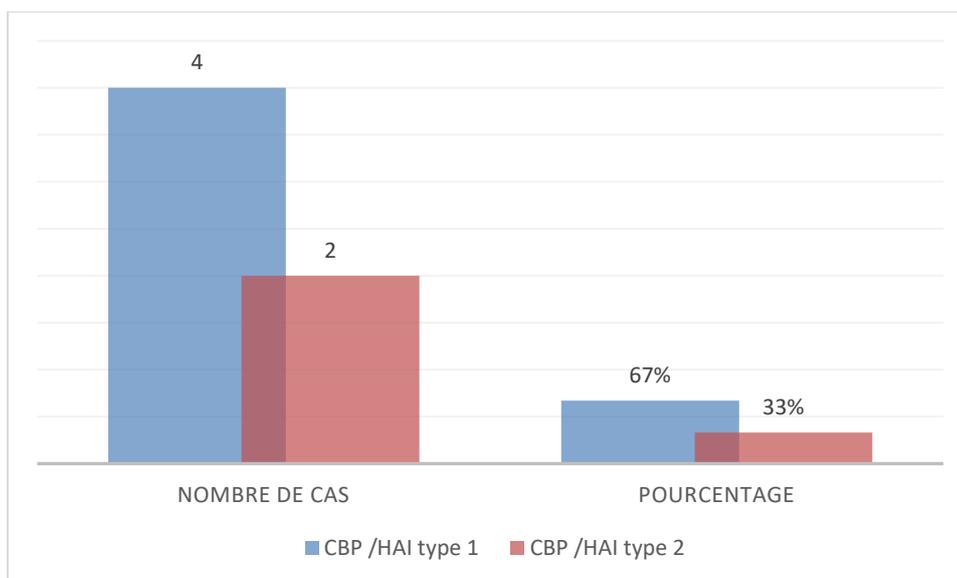


Figure 35 : Répartition des cas selon le type d'Overlap syndrome

a. Age :

La moyenne d'âge était à $47,3 \pm 16$ ans avec des extrêmes de 29 à 83 ans. b. Tranche d'âge La moitié des patients avaient une tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans (Tableau 36).

Tableau 36 : Répartition des cas d'overlap syndrome selon les tranches d'âges

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	0	0%
$20 < \text{âge} \leq 40$	3	50%
$40 < \text{âge} \leq 60$	2	33%
> 60 ans	1	17%
Total	6	100%

b. Sexe :

Nous avons noté une nette prédominance féminine (5 femmes et 1 homme), soit un sexe ratio de 0,2 (Figure 36).

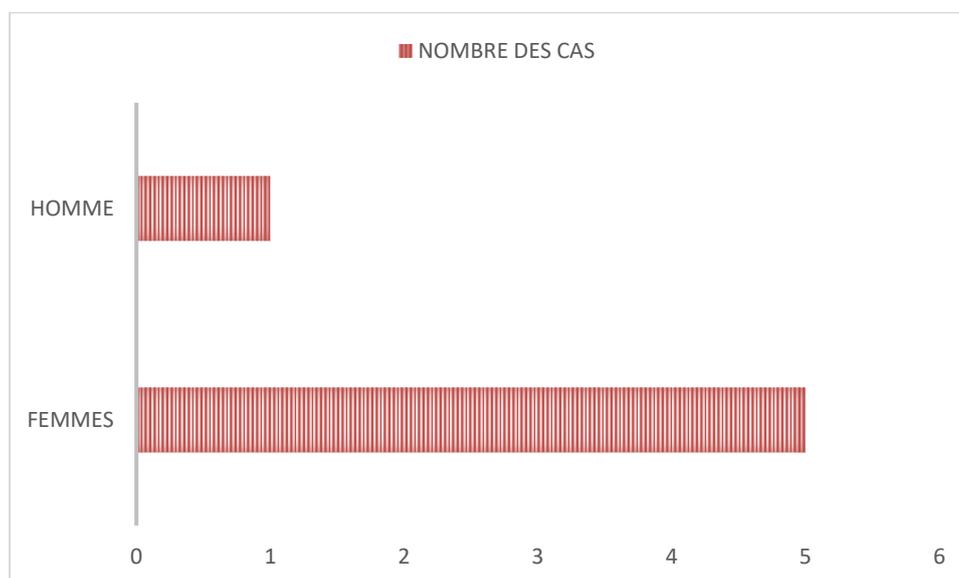


Figure 36 : Répartition des cas d'Overlap syndrome selon le sexe

4.2 Manifestations cliniques :

a. Signes généraux :

Les signes généraux étaient dominés par une asthénie notée chez 83% des cas (n=5) (Tableau 37).

Tableau 37 : Répartition des signes généraux au cours des cas d'Overlap syndrome

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	5	83%
AEG	2	33%

b. Signes digestifs et extra-digestifs :

Les signes digestifs étaient représentés par des diarrhées et un syndrome d'HTP notés chez 17% des cas (n=1) pour chacun. L'ictère était rapporté chez 83% des cas (n=5), associé à un prurit chez 66% cas (n=4).

4.3 Paraclinique :

a. Bilan de cholestase :

- Bilirubine : totale et conjuguée étaient élevées chez 3 patients (50%).
- PAL : Le taux des PAL était à 5 fois la normale (5XNL) chez 67% des cas (n=4) (Tableau 38 et Figure 37).

Tableau 38 : Taux des PAL rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap

Syndrome Taux des PAL	Nombre de cas	Pourcentage
5 NL	4	67%
6 NL	1	17%
8 NL	1	17%



Figure 37 : Taux des PAL selon les cas d'Overlap syndrome

- GGT : Le taux des GGT était à 6 fois la normale (6XNL) chez (n=3) (Tableau39 et Figure 38).

Tableau 39 : Taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'Overlap syndrome

Taux des GGT	Nombre de cas	Pourcentage
4 X NL	2	33%
6 X NL	3	50%
8 X NL	1	17%

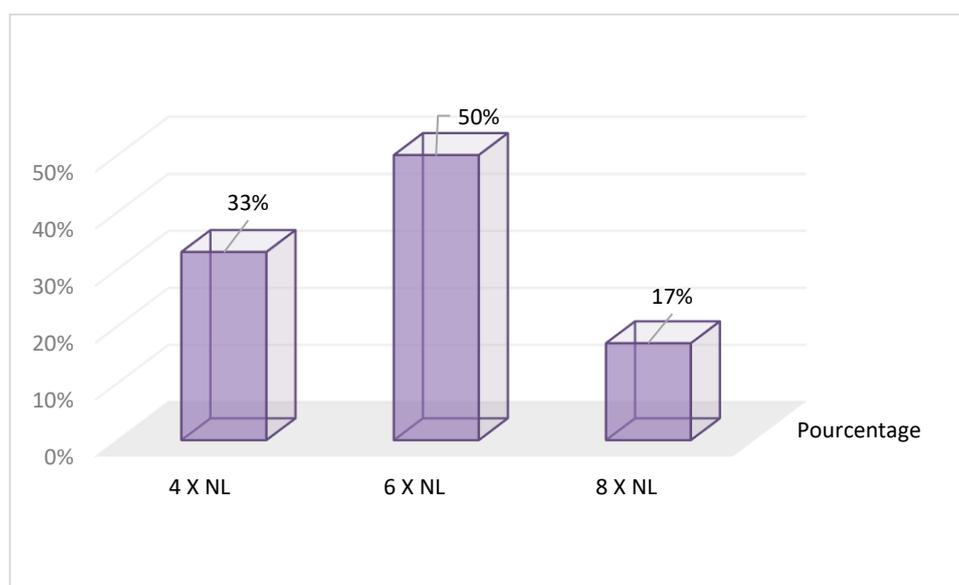


Figure 38 : Taux des GGT chez les patients atteints d'Overlap syndrome

4.4 Bilan de cytolyse :

- ASAT : Le taux des ASAT était élevé chez 5 patients (83%) et normal chez 1 patient (17%). Il était à 2 fois la normale (2XNL) chez 50% des cas (n=3) (Tableau 40).

Tableau 40 : Taux des ASAT rapporté aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap syndrome

Taux des ASAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	1	17%
2 XNL	3	50%
3XNL	1	17%
6 XNL	1	17%

• ALAT : Le taux des ALAT était élevé chez 83% des patients (n=5) et normal chez 17% des patients (n=1). Il est estimé à 2XNL et à 3XNL chez 33% des cas pour chacun (n=2) (Tableau 41).

Tableau 41 : Taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'Overlap syndrome

Taux des ALAT	Nombre de cas	Pourcentage
2 NL	2	33%
3 NL	2	33%
4 NL	1	17%
NL	1	17%

4.5 Taux de prothrombine (TP) :

Le TP était diminué chez 4 patients (67%) et normal chez 2 patients (33%).

a. Electrophorèse des protéines sériques :

Aucun patient de notre étude n'a bénéficié d'EPP.

b. Sérologies hépatitiques :

Les sérologies hépatitiques étaient négatives chez tous les patients.

c. Hémogramme :

Les anomalies hématologiques étaient représentées par : Une anémie hypochrome microcytaire chez 33% des cas (n=2).]

Une anémie normochrome normocytaire chez 17% des cas (n=1).]

d. Bilan inflammatoire :

Comme marqueur inflammatoire, l'accélération de la VS était notée chez 2 patients (33%).

e. Données radiologiques :

Echographie abdominale

L'échographie abdominale objectivait une cirrhose hépatique chez 33% des patients (n=2) (Tableau 42).

Tableau 42 : Répartition des anomalies échographiques en fonction des cas d'Overlap syndrome

Anomalies échographiques	Nombre de cas	Pourcentage
Foie cirrhotique	2	33%
Signe d'htp	1	17%
Normale	1	17%

- ✓ **Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :** Les anomalies endoscopiques étaient dominées par des VO grade 2 notés chez 67% des cas (n=4) (Tableau 43).

Tableau 43 : Répartition des anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'Overlap syndrome

Données endoscopiques	Nombre de cas	Pourcentage
VO grade 2	4	67%
VO grade 3	1	17%
Gastropathie	1	17%

f. Bilan immunologique :

- **Première variante CBP-HAI type 1 :**

- ✓ **AC anti-tissus :**

Au cours de la première variante d'Overlap syndrome, les AC anti-M2 et les AC anti F actine étaient positifs chez 75% des cas pour chacun (n=3) (Tableau 44 et Figure 39).

Tableau 44 : Profil en AC anti-tissus au cours de la première variante d'Overlap

Syndrome AC anti-tissus	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-M2	3	75%
Anti-F actin	3	75%
Anti-Gp210	1	25%
Anti-SLA	1	25%
Anti-Sp100	1	25%

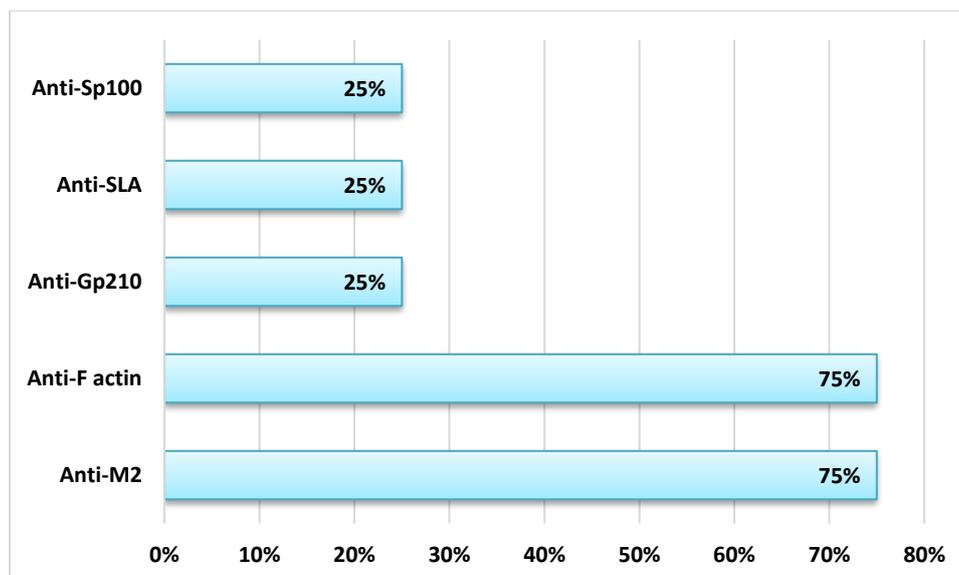


Figure 39 : Profil en AC anti-tissus aux cours de la 1ère variante d'Overlap syndrome

- **Deuxième variante CBP-HAI type 2 :**

- ✓ **AC anti-tissus**

Au cours de la deuxième variante d'Overlap syndrome, les AC anti-LKM1 étaient présents chez 100% des cas (Tableau 45 et Figure 40).

Tableau 45 : Profil en AC anti-tissus au cours de la 2ème variante d'Overlap

Syndrome AC anti-tissus	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-LKM1	2	100%
Anti Gp210	1	50%
Anti-M2	1	50%

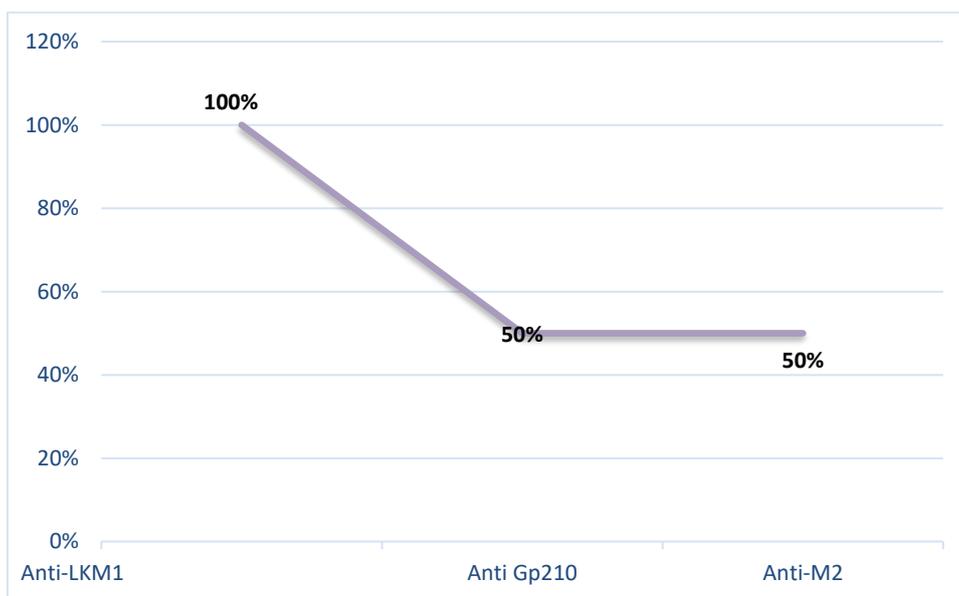


Figure 40 : Profil en AC anti-tissus au cours de 2ème variante d'Overlap syndrome

g. Résultats anatomopathologiques :

Une hépatite d'interface était retrouvée chez 67% des cas (n=4) (Tableau 46 et Figure 41).

Tableau 46 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'Overlap syndrome dans notre série

Anomalies histologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatite d'interface	4	67%
Infiltrat lymphoplasmocytaire des espaces portes	2	33%
Destruction des canaux biliaires intra-lobulaires	1	17%
Cirrhose hépatique	1	17%

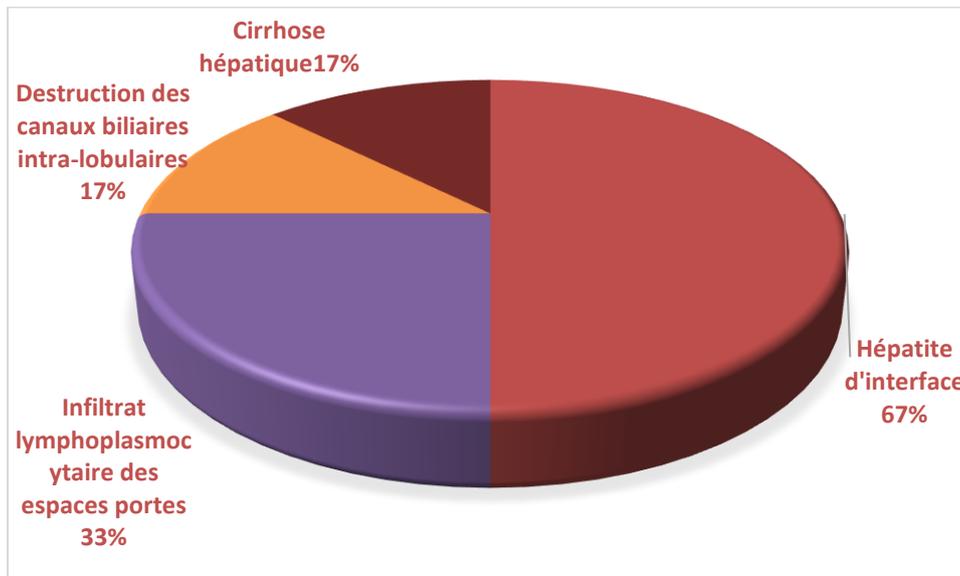


Figure 41 : Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients ayant un syndrome de chevauchement dans notre série

h. Profil en AC anti-tissus et anomalies histopathologiques :

Une cirrhose hépatique a été notée en cas de positivité des AC anti-Sp100, ce qui témoigne de la sévérité de leur présence (Tableau 47).

Tableau 47 : Association entre le profil en AC anti-tissus et les anomalies histopathologiques chez les cas d'Overlap syndrome

Profil en AC anti-tissus	Anomalies histopathologiques
Anti-M2+AntiF-actin (n=1)	Hépatite d'interface+Destruction des canaux biliaires intralobulaires
Anti-M2+Anti-SLA (n=1)	Hépatite d'interface+Infiltrats lymphoplasmocytaire des espaces portes
Anti-Sp100+AntiF-actin (n=1)	Hépatite d'interface+Cirrhose hépatique
Anti-M2+Anti-LKM1(n=1)	Hépatite d'interface+Hyperplasie ductulaire avec infiltrats lymphoplasmocytaire des espaces portes

I. Les pathologies associées :

- **Auto-immunes :**

La LED a été associée au syndrome de chevauchement dans 33% des cas (n=2) (Tableau 48 et Figure 42).

Tableau 48 : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement chez les patients de notre série

Pathologies auto-immunes associées	Nombre de cas	Pourcentage
LED	2	33%
Anémie hémolytique auto-immune	1	17%
Diabète type 1	1	17%
Thyroidite auto-immune 1	1	17%

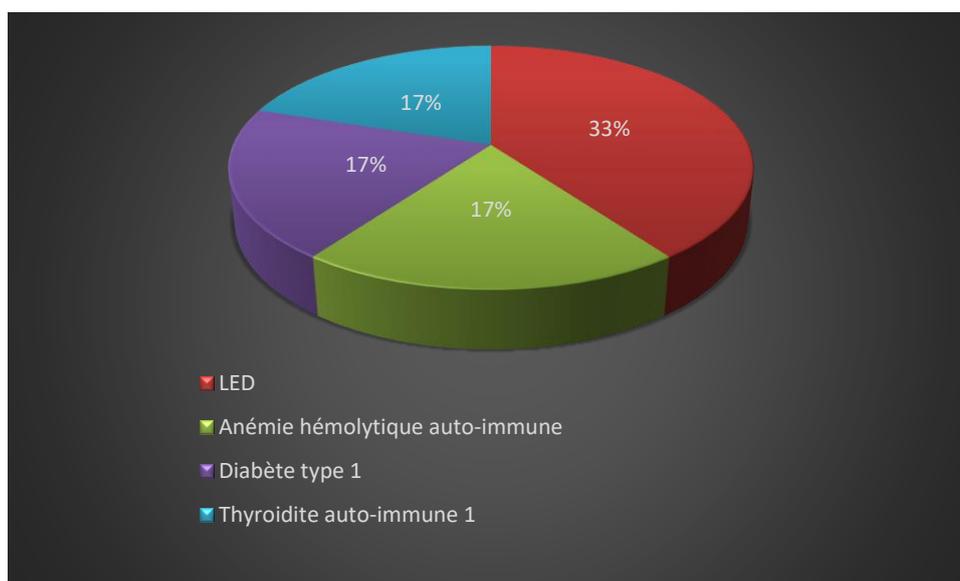


Figure 42 : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement chez les cas de notre série

CHAPITRE 4 :

DISCUSSION

I. HEPATITE AUTO-IMMUNE

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence des différents types des HAI

L'HAI type 1 est la forme la plus fréquente des HAI dans notre série, similaire aux résultats rapportés dans les différentes études, elle représentait 73,5% des cas, alors que l'HAI type 2 était notée chez 26,4% des patients (Tableau 49).

Tableau 49 : Fréquence des deux types des hépatites auto-immunes selon les séries

Séries	HAI type 1	HAI type 2
Benzerjeb B, (n=78), Algérie, 2015 [95]	88,46%	11,53%
Debbeche R, (n=83), Tunisie, 2010 [96]	83%	5%
Diallo I, (n=12), Dakar, 2013 [108]	100%	-
Dumont F, (n=63), France, 2014[122]	80%	7%
Kchir H, (n=32), Tunisie, 2009 [105]	96,8%	-
Chiali N et coll, (n=20), Algérie, 2013 [103]	50%	5,5%
Notre série, (n=48), 2023	73,5%	26,4%

1.2. Age :

a. Moyenne d'âge

La moyenne d'âge des patients de notre série est comparable à celle rapportée dans la majorité des séries régionales et internationales, et varie entre 30 et 54,2 ans (tableau 50)

Tableau 50 : La moyenne d'âge des patients ayant des HAI selon les différentes séries

Séries	Age moyen
Benzerdjeb B, (n =78), 2015 [95]	42 ,7
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [98]	41
Bendabous M, (n=50), 2011 [99]	47 ,5
Henneb L, (n=15), 2013 [101]	40
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	41
Maamouri N, (n=38), 2012 [104]	47,5
Kchir H, (n=32), 2010 [105]	47
Notre série, (n=48), 2023	45,4

b. Tranche d'âge

La répartition des patients de notre série selon les tranches d'âge est similaire à celle décrite par l'étude de Benzerdjeb [95] (tableau 51), faisant état d'une répartition homogène des différentes tranches d'âge à partir de 21 ans. Cependant, au regard de la faible prévalence des HTAI chez les enfants, la fréquence de 6% observée dans notre série semble inférieure à d'autres séries ayant inclus des populations pédiatriques de leurs études.

Tableau 51 : Tranches d'âge des patients ayant des HAI selon différentes séries

Séries	< 20 ans	20<	âge 60	> 60 ans
Benzerjeb B [95]	-	37,2%	38,7%	17 %
Czaja A [123]	-	50%	-	-
Notre série	6%	34%	38%	22%

1.3. Sexe

La prédominance féminine au cours des HAI est largement documentée, comme le montrent différentes études (tableau 52), elle est moins prononcée dans notre étude où celle-ci est estimée à 68 % avec un sexe ration de 0,47 (Tableau 52).

Tableau 52 : Sexe des patients ayant des HAI selon différentes séries

Séries	Pourcentage	du sexe féminin Sexe ratio
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [94]	83,3%	0,25
Debbeche R, (n=83),2010 [96]	84%	0,25
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [98]	85%	0,17
Bendabous M, (n=50), 2011 [99]	88%	0,14
Henneb L, (n=15), 2013 [101]	80%	0,11
Maamouri N, (n=38), 2012 [104]	87%	0,15
Kchir H, (n=32), 2010 [105]	87%	0,15
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	85%	0,18
Notre série, (n=48), 2023	68	0,47

2. Manifestations cliniques

2.1. Signes généraux :

Les signes généraux généralement révélateurs ou associés au tableau clinique des HAI sont représentés essentiellement par l'asthénie et l'anorexie, rapportées avec des fréquences variables selon les différentes séries de la littérature (Tableau 53).

Tableau 53 : Répartition des signes généraux chez les patients atteints des HAI selon différentes séries

Séries	Signes généraux	
	Asthénie	Anorexie
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	15,4%	14%
Debbeche R, (n=83), 2010 [96]	68%	41%
Benhriz F, (n= 75), 2009 [109]	70%	-
Vergan d et al, (n=30), 2014 [110]	60%	60%
Henneb L, (n=15), 2013 [101]	100%	-
Kadakkal R, (n=33), 2010 [111]	30%	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [112]	34%	-
Notre série, (n=48), 2023	60,4%	41,5%

2.2. Signes digestifs

Le polymorphisme clinique accompagnant les HAI est classique, et comporte différentes manifestations dont la fréquence est variable selon les séries, où prédominent l'hépatosplénomégalie et la douleur abdominale (Tableau 54). Les différentes manifestations cliniques relevées chez nos patients sont réparties de façon relativement équivalente, avec une légère prédominance de la douleur abdominale notée chez 34% des patients et de l'ascite chez 30% des cas

Tableau 54 : Répartition des signes digestifs associés aux HAI selon différentes séries

Séries	Signes digestifs						
	Dlr abdominale	Ascite	HPM	SPM	Diarrhées	HTP	HDH
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	-	40%	-	-	53%	50%	-
Debbeche R, (n=83), 2010 [96]	17%	38%	17%	33%	-	-	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [112]	44,8%	20,7%	51,7%	67%	-	-	43,5%
Malekzadeh Z, (n=102), 2012 [114]	-	16,9%	62%	54,8%	-	-	-
Notre série, (n=48), 2023	34%	30%	24,5%	21%	11,3%	11,3%	7,5%

2.3. Signes extra-digestifs :

Les signes extra-digestifs sont représentés essentiellement par un ictère et un prurit rapporté de façon quasi-constante par la majorité des séries. Leurs fréquences dans notre série est similaire à celles rapportées par une étude tunisienne de Lahsen [98] et al estimée à 70% pour l'ictère et à 51% pour le prurit (Tableau 55).

Tableau 55 : Répartition des signes extra-digestifs chez les patients ayant des HAI selon différentes Séries

Séries	Signes extra-digestifs		
	Ictère	Prurit	Arthralgies
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	24,35%	-	10,25%
Debbeche R, (n=83), 2010 [96]	-	49%	33%
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [98]	70%	52%	-
Benhriz F et al, (n=75), 2009 [97]	40%	-	-
Debbeche R, (n=83), 2010 [115]	65%	-	-
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	45%	15%	-
Kadakkal R, (n=33), 2010 [111]	40%	-	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [112]	87,4%	-	-
Notre série, (n=48), 2023	70%	51%	32%

3. Bilan paraclinique

3.1. Biologique

a. Bilan de cytolyse

La cytolysse hépatique est une anomalie biologique constante au cours des HAI, elle concerne les ASAT et les ALAT et avoisine les 100 % dans la majorité des études (Tableau 56).

Tableau 56 : Pourcentage des paramètres de cytolysse chez les patients ayant des HAI selon différentes séries

Séries	Paramètres de cytolysse	
	ASAT	ALAT
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	91%	87,2%
Hakem D, (n=50), 2005 [106]	68%	68%
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	95%	95%
Henneb L, (n=15), 2013 [101]	75%	75%
Notre série, (n=48), 2023	96%	94%

b. Bilan de cholestase

La cholestase biologique est moins fréquente que la cytolysse hépatique au cours des HAI [23]. Elle est représentée par l'élévation des différents paramètres (PAL, GGT, Bilirubine). A ce propos, nos résultats sont proches de ceux rapportés par la majorité des séries (Tableau 57).

Tableau 57 : Degré de cholestase en fonction des différents paramètres au cours des HAI selon les séries

Séries	Paramètres de cholestase		
	PAL	GGT	Bilirubine
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	21,8%	11,5%	14%
Debbeche R, (n=83), 2010 [96]	60%	-	73%
Hakem D, (n=50), 2005 [106]	16%	16%	-
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [98]	60%	60%	-
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	5%	5%	-
Henneb L, (n=15), 2013 [101]	25%	25%	28%
Hakem D, (n=50), 2005 [106]	16%	-	-
Notre série, (n=48), 2023	15,1%	13,2%	24,5%

c. Taux de prothrombine (TP)

Une insuffisance hépatocellulaire a été notée avec un TP bas chez 66% des patients de notre série, fréquence proche de celle rapportée par l'étude algérienne de Benzerjeb [95] estimée à 71%, à la différence des séries de Kharchafi [117] et de Chiali [103] où l'élévation du TP est moins prononcée (Tableau 58).

Tableau 58 : Taux de TP chez les patients ayant des HAI selon les séries

Séries	Taux de prothrombine
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	71%
Kharchafi A, (n=5), 2006 [117]	38%
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [103]	25%
Notre série, (n=48), 2023	66%

3.2. Bilan immunologique

✓ AC Anti-tissus

a. HAI type 1 :

L'HAI type 1 est caractérisée par la présence des AC anti F-actin, AC anti-SLA (Soluble Liver Antigen) comme marqueurs immunologiques spécifiques [103], associés ou non à des AAN (Tableau 59). Dans notre série les AC anti F-actin étaient positifs chez 76% des cas proche aux résultats rapportés par plusieurs études, alors que les AAN n'étaient positifs que chez 5% des cas, ce qui était loin des résultats rapportés dans les autres séries (Tableau 59).

Tableau 59 : Profil en AC anti-tissus au cours de l’HAI type 1 selon différentes séries

Séries	AC anti-tissus		
	AAN	Anti –F actin	Anti –SLA
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	29%	43%	-
Debbeche R, (n=83), 2010, Tunisie [96]	35%	40%	-
Dehghani SM et al, (n=33), 2013 [112]	22,60%	41,5%	-
Oettinger R, (n=52), 2005 [118]	24,6%	73%	-
Gourdas C, (n=41), 2005 [119]	39,4%	63,2%	-
Garcia R, (n=70), 2007 [120]	71,4% -	-	-
Domont F ,2015 [122]	70%	80%	-
Hakem D, (n=50), 2005 [106]	-	58%	-
Diallo L, (n=12), 2008 [108]	67%	91%	-
Nguyen Y, (n=23), 2007 [102]	69%	29%	-
Notre série, (n=48), 2023	5%	76%	19%

b. HAI type 2

L’HAI type 2 est caractérisée essentiellement par la positivité des AC anti-LKM1. Ils étaient retrouvés chez 80% des patients de notre série, ce résultat est similaire à celui rapporté par Dumont [122] (Tableau 60) et proche aux autres. Alors que la fréquence des AC anti-LC1 n’étaient qu’à 7% dans notre série proche à celle rapportée par une étude algérienne de Benzerjeb [95] (Tableau 60).

Tableau 60 : Profil AC anti-tissus au cours de l’HAI type 2 selon différentes séries

Séries	AC anti-tissus	
	Anti-LKM1	Anti-LC1
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [95]	100%	10%
Duclos-Vallée J, 2005 [143]	95%	50%
Debbeche R, (n=83), 2010 [96]	10,2%	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [112]	15%	-
Garcia R, (n=70), 2007 [120]	28,6%	-
Rodrigues A, (n=54), 2005 [121]	3%	-
Domont F, 2015 [122]	80%	-
Notre série, (n= 48), 2023	80%	7%

3.3. Histologie

Chez les patients atteints d’HAI dans notre série, les anomalies anatomopathologiques sont variables : la plus caractéristique était une hépatite d’interface notée chez 50% des cas, résultat relativement proche de ceux rapportés par d’autres études (tableau 61), suivie de l’infiltration inflammatoire des espaces portes observée chez 41% des cas, observée de façon identique dans la série Henneb[95], puis la cirrhose hépatique notée chez 25% de nos patients, rejoignant les chiffres rapportés par la majorité des auteurs (Tableau 61).

Tableau 61 : Répartition des anomalies histopathologiques au cours des HAI selon différentes séries

Anomalies histo patho	Séries							
	Benzerdjeb [95]	Debbeche [115]	Lahsen et al [98]	Kharchafi [117]	Nguyen [102]	Dumont [122]	Henneb [95]	Note série
Hépatite D'interface	17,9%	87%	94%	-	43%	-	50%	50%
Hépatite d'interface	17,9%	87%	94%	-	43%	-	50%	50%
Infiltration Des EP inflammatoire	-	97%	-	100%	-	96%	41%	41%
Nécrose parcellaire	-	-	-	100%	67%	-	25%	31%
Cirrhose	-	-	-	-	17%	25%	25%	25%
Fibrose hépatique importante	17,9%	44%	-	-	-	34%	-	22%
Ballonisation des hépatocytes	-	-	-	60%	-	-	-	16%
Fibrose hépatique minime	20,5%	91%	-	-	-	-	-	9,4%

CONCLUSION

CONCLUSION

Les HTAI sont réparties en quatre types : La cirrhose biliaire primitive, l'hépatite auto-immune, la cholangite sclérosante primitive et le syndrome de chevauchement ou overlap syndrome. La CBP représente l'HTAI la plus fréquente dans notre série, suivie par l'HAI, puis le syndrome de chevauchement. Le seul cas de CSP de notre série concorde avec les données de la littérature quant à la rareté de cette entité.

Notre étude confirme la prédominance féminine dans les trois catégories d'HTAI (CBP, HAI et le syndrome de chevauchement), avec une moyenne d'âge avoisinant les 50 ans sauf pour la CSP qui était présente chez un patient de 13 ans. Le polymorphisme clinico-biologique et histopathologique des HTAI est similaire à celui rapporté par la plupart des études. Au cours de ces hépatopathies, la présence d'une grande diversité d'auto-AC fait d'elles un prototype de maladies auto-immunes.

Les anticorps anti-M2 constituent le stigmate essentiel de l'auto-immunisation au cours de la CBP, il en est de même pour les AC anti-Factin au cours de l'HAI type 1 et les anti- LKM1 au cours de l'HAI type 2. Ce constat est relaté aussi par notre étude. Ajoutant à cela les autres marqueurs comme les AC anti-SLA, anti-SP100 et anti-gp210, dont l'apport diagnostique est également de grande utilité pour le clinicien. Confrontés aux données cliniques, ces différents auto-anticorps auraient donc une valeur diagnostique voire pronostique considérable face à ce type de maladies dont la prise en charge n'est guère aisée.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Luong Ba K et al. Hépatite auto-immune. Rev Med suisse. 2013.
2. Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques Rev. Médecine Interne 2010.
3. Chawla Y, Dilawari B. XIV éme Séminaire Atelier National de Formation en Hépatogastroentérologie 2011.
4. Manns MP, Strassburg CP. Auto-immune hepatitis: clinical challenges. Gastro-entérology 2001.
5. Ben hriz F, Czaja AJ. Auto-immune hepatitis and its variant syndromes 2001.
6. Duclos-Vallée JC, Johanet C, Sebagh M, Samuel D, Yamamoto AM. Hépatite auto-immune: Aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. Rev. Méd. Int. Gastroentérologie 2001.
7. Radhoune D, Maamouri N, Zanari B. L'hépatite auto-immune en tunisie. La tunisie médicale 2010.
8. Michael R, Lucey MD, John M, Vierling MD. Clinical presentation and natural history of Autoimmune Hepatitis. Clinical Liver Disease. AASLD 2016.
9. Florkemeier V . CBP. In: cholestatic liver diseases 2009.
10. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. Hepatology 2006.
11. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. 2013 Jul.

12. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review or current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011.
13. Johanet C, Ballot ET. Hépatopathies auto-immunes. *Biotribune* 2004.
14. Musset L. Les anticorps anti-nucléaires: méthodes de détection et interprétation. *Cahier de formation, Autoimmunité et auto-anticorps, Bioformat* 1999.
15. Strassburg CP, Mauss S, Rockstroh Y, Sarrazin C, Wedemeyer H, Berg T. Autoimmune Liver Diseases: AIH, PBC and PSC. *Hepatology a clinical text book* 2015.
16. Kuntz E, Kuntz HD. Primary Sclerosing Cholangitis. Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer 2006.
17. Strassburg CP, Manns MP, Sanyal AJ. Autoimmune Hepatitis. A Textbook of Liver Disease. ELSERVIER 2012.
18. Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. Immunology and Liver. KluwerAcademic Publishers 2000.
19. Leuschner U. Autoimmune Hepatitis. Publisher Dr Falk Pharma, 3rd edition 2013.
20. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis. Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition 2006.
21. Kuntz E, Kuntz HD. Autoimmune Hepatitis. Principles and Practice History. Morphology Biochemistry. Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006.
22. Cohen SM. Autoimmune Hepatitis. In: Reddy K R, Faust T. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated. 2006.

23. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. **Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. 2010.**
24. Manns MP, Bahr MJ, Bantel H. **Autoimmune Hepatitis. Schiff's Diseases of the Liver 10th Edition 2007.**
25. Lohse AW, Vergani G. **Autoimmune hepatitis. EASL Journal of Hepatology 2011.**
26. Gross RG, Odin JA. **Recent advances in the epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. Clin Liver Dis 2008.**
27. James SP, Sorrell MF, Maddrey WC. **Primary Biliary Cirrhosis 10th Edition 2007.**
28. Lindor KD, Levy C. **Primary Biliary Cirrhosis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. ELSERVIER 2012.**
29. Chazouilleres O, Poupon R, Regimbeau JM. **Cirrhose Biliaire Primitive. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur. 2009.**
30. Benhammou JP, Erlinger S. **Maladies du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris Flammarion. Medecine science 2007.**
31. Mells GF. **Primary Biliary Cirrhosis: Family, genes, and bugs. In: Lucey M. Clinical Liver Disease AASLD 2014.**
32. Campbell M S, Faust T. **Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. In : Reddy K R, Faust T. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated. 2006.**
33. Chazouilleres O, Regimbeau JM. **Cholangites Sclérosantes. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur 2009.**

34. Lazaridis KN, Larusso NF, Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC Primary Sclerosing Cholangitis. Schiff's Diseases of the Liver. 10th Edition. 2007.
35. Lazaridis KN, Larusso NF, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M. Sclerosing Cholangitis. Textbook OF Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing 2007.
36. Leuschner U. Overlap Syndromes: Atypical manifestations of Autoimmune Hepatitis. XIII Falk liver Week 2006.
37. Beuers U, Rust C, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis with Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press. 2007.
38. Dancygier H. Autoimmune Overlap Syndromes. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer 2010.
39. Roger W, Gideon M, Ansgar W, Michael P Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue Kirsten Muri Boberg on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group Journal of Hepatology 2011.
40. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ Overlap Syndromes. A textbook of Liver Disease. ELSERVIER 2012.
41. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard CB, Pennaforte JL, et al. Etude épidémiologique du syndrome de chevauchement de la Cirrhose Biliaire Primitive et de l'Hépatite Auto-immune. À propos d'une série rétrospective de 115 cas d'hépatopathies Auto-immunes. Gastroenterol Clin Biol 2007.

42. Feld JJ, Heathcote EJ, Bayless TM, Diehl AM. Primary Biliary Cirrhosis. Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease. Fifth edition 2005.
43. Erlinger S, Chazouilleres O. Cirrhose biliaire primitive. Hépatogastro-entérologie digestive (HGOD). 2013.
44. Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, Franke A, Bossa F, Amos C. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with Primary Biliary Cirrhosis. European Network for Genetic-Epidemiological Studies HEALTH 2012.
45. Florkemeier V. CBP. In: cholestatic liver diseases Dr Falk Pharma 2009.
46. Dancygier H. Primary Biliary Cirrhosis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010.
47. Leuschner U. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis 2007.
48. Zein E et al. Fumer nuit-t-il à la CBP ? Hepatology 2006.
49. Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. Liver immunology principles and practice. Humana Press. 2007.
50. Lindor K D, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V, Heathcote E J .Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009.
51. Feld JJ, Heathcote EJ, Bayless TM, Diehl AM Primary Biliary Cirrhosis. Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease. Fifth edition 2005.
52. Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. Immunology and Liver. Kluwer Academic Publisher 2000.

53. Vergani D, Vergani G, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M. Autoimmune hepatitis. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* THIRD edition, Blackwell Publishing. 2007
54. Corless L, Tsai H. Primary Sclerosing Cholangitis - Current Issues in Clinical Practice. *The Open Pharmacology Journal* 2012.
55. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on Primary Sclerosing Cholangitis. *Digestive and Liver Disease*. 2010.
56. Cullen S, Chapman R, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. Sclerosing Cholangitis Primary and Secondary. *Liver Immunology Principles and Practice*. Humana Press 2007.
57. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006.
58. Rust C, Beuers U. Overlap Syndromes among Autoimmune Liver Diseases. *World J Gastroenterol* 2008.
59. Kuntz E, Kuntz H D. Overlap Syndrome. In: Kuntz E, Kuntz H D. *Hepatology Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy*. Springer 2006.
60. Heathcote J, Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. Overlap Syndromes and changing diagnosis. *Immunology and Liver*. Kluwer Academic Publishers 2000.
61. Heathcote EJ, Milkiewicz Z, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M. Primary biliary cirrhosis. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* Third edition, Blackwell Publishing 2007.
62. Lindor KD, Hauser SC, Pardi DS, Poterucha JJ. Cholestatic Liver Disease: Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition. 2006.

63. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. Orphanet J Rare Dis 2008.
64. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D. La Cirrhose Biliaire Primitive: actualités. FMC-HGE. 2013
65. Pariente A. Prise en charge des cholestases : êtes-vous à jour ? hépato Gastro et oncologie Digestive. 2013.
66. Hepatol J. EASL Clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseasesq. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2009.
67. Corpechot C. Cirrhose Biliaire Primitive. Gastroentérologie Clinique et Biologique (GCB) 2003. Doi : GCB-03-2003.
68. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2005.
69. Corpechot C. Cholangiopathies Inflammatoires. Bases sémiologiques et nosologiques. Hépato Gastro oncologie digestive 2014.
70. Czaja AJ. Autoantibody-Negative Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2012.
71. Florkemeier V. Autoimmune hepatitis. In: Cholestatic Liver Diseases Dr Falk Pharma; 2009.
72. Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. Association Polyarthrite Rhumatoïde et Cirrhose Biliaire Primitive. Revue du Rhumatisme 2007.
73. Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin M E, Vierling JM, Manns MP. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press 2007.

- 74. Hennes EM, Zenia M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2008.**
- 75. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.**
- 76. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on Autoimmune Hepatitis. World J Gastroenterol 2009.**
- 77. Berrebi W. Hépatologie Gastroentérologie, Estem 2003.**
- 78. Stephen A, Geller MD.. Autoimmune Hepatitis: Histopathology. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.**
- 79. Vergani D, Mieli-Vergani G, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP. Autoimmune Hepatitis Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press 2007.**
- 80. Strassburg CP, Manns MP, Boyer TD. Autoimmune Hepatitis. Textbook of Liver Disease ELSERVIER 2012.**
- 81. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al Liver Autoimmune Serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group 2004.**
- 82. Strassburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2000.**
- 83. Johanet C, Ballot E. Hépatites Auto-immunes: Pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1. Spectra Biologie 2005.**
- 84. 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 2015.**

85. Dancygier H Autoimmune Hepatitis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer 2010.
86. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G. International Autoimmune Hepatitis G. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008.
87. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. EASL. Journal of Hepatology 2011.
88. Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Broome U. Primary Sclerosing Cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. 2006.
89. Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. Textbook of Hepatology: From basic science to clinical practice 3e. Oxford: Blackwell Publishing 2007.
90. Dancygier H. Primary Sclerosing Cholangitis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010.
91. Karlsen TH, Boberg KM, Schrumpf E. Primary Sclerosing Cholangitis. A textbook of Liver Disease. ELSERVIER 2012.
92. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Clinical Textbook Of Hepatology. Third Edition 2012.
93. Chazouilleres O. Cholangite Sclérosante. FMC-HGE. 2008.
94. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy- candidiasisectodermal dystrophy. Gastroenterology 2001.
95. Benzerjeb B. Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virale: Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien 2015.

96. Debbeche D, Maàmouri N, Ajmi S, Moussaddek AM. Hépatite auto-immune en tunisie, étude multicentrique rétrospective de 83 cas. *La tunisie Medicale* 2010.
97. Ben Hriz F, Abbessi H, Naija N, Maamouri M, Chouaib S, Belkahla N, Ouerghi H, Chaabouni H, Ben Mami N. Les hépatopathies auto-immunes : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas. *Gastroentérologie Clinique et Doi: GCB-03-2009-33 HS1-0399-8320. Biologique.* 2009.
98. Lahcene M, Oumnia N, Chiali N, Benzaghoul L. Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* 2013.
99. Boudabous M, Grati A, Mnif L, Chtourou L, Amouri A, Tahri N. Les hépatopathies auto-immunes. Expérience d'un service d'hépatogastroentérologie *La Revue de Médecine Interne* 2012.
100. Hakem D, Berrah A, Berkane S, Asselah H, Aït-Younes S, Asselah F, Salah S, Merriche S, Abbadi M.C. Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. *La Revue de Doi: 10.1016/j.revmed.2005.07.009. Médecine Interne* 2005.
101. Henneb L, Benkanoun S, Dahman N, Boumedine S, Tibaoui S. Profil épidémiologique, Clinique et évolutif des hépatopathies auto-immunes a propos de 15 cas. 6ème congrès franco-maghrébin de médecine interne Oran 10-12 Mai 2013.
102. Nguyen Y, Hillaire S, Marroun I, Roumier M, Séné TA, Piette M. Hépatite auto-immune: série monocentrique de 23 cas suivis en médecine interne *Revue de Médecine Interne* 2014.
103. Chiali N et coll. Profil des hépatites auto-immunes à propos de 20cas. *Service de médecine interne de Kouba-Alger-Algérie* 2013.

104. Maamouri N, Guerhazi W, Belkahla W, Mohsni B, Ben Mam N. L'hépatite auto-immune : est-elle plus sévère chez l'homme que chez la femme La revue de Médecine Interne 2012.
105. Kchira H, Maamouri N ,Belkahla N, Ouerghi H. Les hépatites auto-immunes de l'adulte : a propos de 32 cas La revue de médecine interne 2010.
106. Hakem D, Berrah A, Berkane S, Asselah H , Asselah F, Merriche S . Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte :étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. La Revue de Médecine Interne 2005.
107. Ben Hriz F , Habbessi H, Chouaib S, Belkahla N, Ouerghi H. Les hépatopathies auto-immunes: données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques à propos d'une série tunisienne de 75 cas. Revue de Gastroentérologie clinique et biologique 2009.
108. Diallo L, Mbaye PS, Ndiaye B, Thioub A, Diop Y, Gning SB, Fall F. Les hépatites auto-immunes au Sénégal: étude rétrospective à l'Hôpital Principal de Dakar Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 2013.
109. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a casecontrol study. J Bone Miner Metab. 2008.
110. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
111. Kadakkal R, Alkhouri N, Worley S, Wyllie R , Ariel E Feldstein Autoimmune hepatitis in children—Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. Digestive and Liver Disease 2010.
112. Dehghani SM et al, Haghghat M, Imanieh MH, Honar N Autoimmune Hepatitis in Children: Experiences in a Tertiary Center. Iranian Journal of Pediatrics 2013;23(3):302-8.

113. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*.
114. Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S. Clinical Features and Long Term Outcome of 102 Treated Autoimmune Hepatitis Patients *Hepat Mo*. 2012-.
115. Debbeche R, Maàmouri N, Ajmi S, Azzouz MM, Ben Mami N, Dougui MH. L'HAI en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas. *La Tunisie Médicale* 2010.
116. Aydan k, Kalayci AG, Altuntas B. Autoimmune hepatitis in children: Areport of ten cases. *Turk J med Sci* 2000.
117. Kharchafi A, Morlat P, Bernard P, Bernard N, Balabaud C. Association hépatite auto-immune et hépatite virale C cinq nouvelles observations. *La revue de médecine interne* 2006
118. Ottinger R, Brunberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenk A. Clinical features an biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity* 2005.
119. Gourdas C, Sanjay KS, Chalamalasetty SB and George A . Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology* 2005.
120. García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C. Autoimmune hepatitis in pediatric patients *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* 2007.
121. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004.
122. Domont F, Cacoub P. Hépatites auto-immunes en 2014. *La Revue de Médecine Interne* 2014.

123. Czaja AJ, Hauser SC, Pardi DS, Poterucha JJ. Autoimmune Hepatitis. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition. 2006.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : ZEBILAH ASMA
CHIKH NADJET

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES HEPATITES CHRONIQUE NON VIRALE AU CHU BENBADIS CONSTANTINE

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé

L'hépatite auto-immune a été découverte en 1950 par Waldenström, C'est une maladie qui cible le foie, elle responsable d'une destruction progressive du parenchyme hépatique.

Notre objectif principal est d'apporter une meilleure compréhension des poussées d'hépatite auto-immune à la communauté scientifique biologique et notre travail s'appuie sur l'étude de cette maladie dans la wilaya de Constantine et notamment de décrire les manifestations cliniques de la maladie.

Cette maladie se divise en deux catégories : hépatite auto-immune type 1 et hépatite auto-immune type 2. Dans notre étude, nous avons constaté que l'incidence de l'hépatite de type 1 (74,5 %) était supérieure à celle de type 2 (26,4 %). Nous avons également noté la prédominance de la composante féminine (77 %) sur la composante masculine (23 %). Quant à La tranche d'âge la plus touchée par cette maladie se situe entre (40-60 ans), avec un taux de (38%).

Quant aux causes de la maladie, elles sont encore inconnues, mais certains facteurs peuvent en être la cause, notamment : des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.

L'hépatite auto-immune peut être associée à plusieurs autres maladies, y compris les maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et les maladies thyroïdiennes auto-immunes, et ces dernières peuvent ne pas être auto-immunes, y compris le diabète de type 2.

MOTS -Clefs : Hépatite - Hépatopathie - Destruction- Anticorps- le foie - Auto immune - bilan immunologique

Laboratoire de recherche : CHU Benbadis Constantine (service de gastro entérologie).

Président du jury : **PR. ELOUAR Ibtissem** (PR-Université Frère Mentouri ; Canstantine1).
Encadrant : **DR.TABANI Fethi** (M.C.A-Université Frère Mentouri ; Canstantine1).
Examineur : **DR. MECHATI Chahinez** (M.A.A -Université Frère Mentouri ;
Canstantine1).