

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA



Faculté de médecine

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme Docteur en pharmacie

Session septembre 2018

**Thème**

**L'INTERET DU DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE  
DANS LES HEPATOPATHIES AUTO-IMMUNES**

**Présentée par :**

**BOUCHIREB HIBET ALLAH et FENNICHE ASMAA**

**Encadrée par :**

**Dr N. RACHEDI      Assistante en immunologie CHU blida -unité Hassiba Ben Bouali**

**Devant le jury:**

**Président :      Pr Y. BOUCHEDOUB      Professeur en immunologie CHU BLIDA**

**Examineur:      Dr R. BABA SACI      Maitre assistante en immunologie CHU BLIDA**

**Examineur:      Dr N. BENREBHA      Assistante en immunologie CHU BLIDA**

**Année: 2017-2018**



## *Remerciements et Dédicaces*

*Au bon dieu*

*Tout puissant*

*Qui nous a inspiré*

*Qui nous a guidés dans le bon chemin*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

*Nous voudrions présenter nos remerciements  
à notre encadreur*

*« Docteur RACHEDI NASSIMA »*

*Nous voudrions également lui témoigner  
notre gratitude pour sa patience et son  
soutien qui nous a été précieux afin de mener  
notre travail à bon port.*

*Merci*

*Professeur Y. BOUCHEDOUB*

*Docteur R. BABA SACI*

*Docteur N. BENREBHA*

*Vous nous avez fait un grand honneur de juger notre thèse.*

*A nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.*

*Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.*

## **Table des matières**

<b>Chapitres et sections</b>	<b>Page</b>
<b><u>Introduction</u></b>	
<b><u>Chapitre I : Rappel bibliographique.</u></b>	
<b>Introduction</b>	01
<b>Rappelle anatomique du foie</b>	01
<b>Hépatite Auto-immune</b>	04
<b>I.</b> Introduction	04
<b>II.</b> Historique	04
<b>III.</b> Épidémiologie	04
<b>IV.</b> La pathogènese	05
<b>V.</b> Diagnostic	09
1. Clinique	09
2. Biologique	09
3. Immunologique	19
4. Histologique	20
<b>VI.</b> Diagnostic différentiel	21
<b>VII.</b> Score de diagnostic	21
<b>VIII.</b> Maladies auto-immunes associées à l'HAI	
<b>IX.</b> Traitement	23
<b>Cirrhose biliaire primitive</b>	
<b>I.</b> Introduction	24
<b>II.</b> Historique	24
<b>III.</b> Épidémiologie	24
<b>IV.</b> La pathogènese	25
<b>V.</b> Diagnostic	
1. Clinique	30
2. Biologique	31
3. Immunologique	31
4. Histologique	39
<b>VI.</b> Diagnostic différentiel	39
<b>VII.</b> Maladies auto-immunes associées à la CBP	40
<b>VIII.</b> Traitement	40

<b><i>Cholangite sclérosante primitive</i></b>	
I. <i>Introduction</i>	42
II. <i>Épidémiologie</i>	42
III. <i>Diagnostic clinique</i>	
IV. <i>Diagnostic biologique</i>	43
V. <i>Diagnostic immunologique</i>	43
VI. <i>La CSP associée à l'IgG4</i>	43
VII. <i>Traitement de CSP</i>	44
<b><i>Syndrome de chevauchement</i></b>	45
<b><i>Chapitre II : MATERIEL ET METHODES</i></b>	47
<b><i>Chapitre III : Résultats</i></b>	52
❖ <i>Caractéristiques épidémiologiques des patients</i>	52
❖ <i>Caractéristiques cliniques des malades atteints d'HAI</i>	55
❖ <i>.Caractéristiques biologiques des malades atteints d'HAI</i>	57
❖ <i>Caractéristiques immunologiques des patients atteints de l'HAI</i>	
❖ <i>Caractéristiques cliniques des malades atteints de CBP.</i>	60
❖ <i>Caractéristiques biologiques des malades atteints de CBP.</i>	
❖ <i>Caractéristiques immunologiques des patients atteints de CBP</i>	62
<b><i>Chapitre IV :DISCUSSION</i></b>	
1. <i>EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE :</i>	65
1.1. <i>Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques des malades atteints d'HAI.</i>	65
1.2. <i>Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques des malades atteints de la CBP.</i>	69
<b><i>Chapitre V: CAS CLINIQUES</i></b>	74
<b><i>Conclusion</i></b>	80
<b><i>Annexes</i></b>	
<b><i>Références bibliographiques</i></b>	

## **ABREVIATIONS**

AUDC: L'acide ursodésoxycholique.

AA : Acide Aminé.

Ag : antigène.

Ac : anticorps.

AAM: Auto-anticorps anti -mitochondries

ADCC: cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acides désoxyribonucléique.

ALAT : Alanine aminotransférase.

Anti- ML: anticorps anti-muscle lisses.

Anti-SLA: anti-soluble l'antigène du foie

Anti-LKM1 : anticorps anti-microsome de type 1.

Anti-LC1 : anticorps anti-cytosol de type 1

Anti-SSA : Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A

Anti-SSB : : Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B

ARN: Acides ribonucléiques.

ASAT: Aspartate aminotransférase

ASGPR: Anticorps Anti-Récepteur à l'Asialoglycoprotéine

BCOADH-E2 :2-oxo-acide déshydrogénase à chaîne ramifiée

CBP : Cirrhose biliaire primitive

CD4 « Cluster of differentiation 4 »

CD8: « Cluster of differentiation 8 »

CD25: « Cluster of differentiation 25 »

CEB : cellules de l'épithélium biliaire

CoA : Coenzyme A

CSP: cholangite sclérosante primitive.

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

CMH : Complexe d'histocompatibilité Humain

CTL : « Cytotoxic T lymphocyte » (Lymphocyte T cytotoxique)

CTLA-4 : « Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 » (Antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques)

CYP2D6: Cytochrome P450 2D6

E3-BP: (E3 binding protein)

EBV : Virus Epstein-Barr

ELISA : « Enzyme-linked immunosorbent assay » (Dosage d'immunosorption lié à l'enzyme)

Foxp3 : « Forkhead box P3 »

GIHAI : Groupe International d'hépatite Auto-immune

GGT :gamma-glutamyl-transpeptidase

HAI : Hépatite auto-immune

HAI-1 : Hépatite Auto-Immune de type-1

HAI-2 : Hépatites Auto-Immune de type-2

HBsAg : Petit antigène de surface de l'hépatite B

Hep2 : Epithélial Humain 2

HDL-c: high-density lipoprotein,

HTA: hyper-tension artérielle.

HHV-6 : « Human herpes virus 6 »

(Virus de l'herpès humain 6)

HLA : « Human leukocyte antigen »(Antigène de leucocyte humain)

HTP : l'hypertension portale

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IFN-γ : Interféron-gamma

Ig : immunoglobulines.

IgA : Immunoglobuline de type A

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM: Immunoglobuline de type M

IL-2 : Interleukine -2

IL-3: Interleukine -3

IL-4 : Interleukine-4

IL-5 : Interleukine-5

IL-6 : Interleukine-6

IL-10 : Interleukine-10

IL-12: Interleukine-12

L-17 : Interleukine-17

IRM : L'imagerie par résonance magnétique

LC1 : « Liver cytosol type 1 » (Antigène cytosolique du foie 1)

LED : Lupus érythémateux disséminé

LKM1 : « Liver kidney microsome type 1 » (Antigène microsomique du foie et des reins 1)

LT : lymphocytes T

LTC : lymphocyte T Cytotoxique

L Th : lymphocyte T helper

LTreg : Lymphocyte T régulateur périphérique

TCR : « T-cell receptor » (Récepteur des cellules T)

TNF- $\alpha$ : facteur de nécrose tumorale-alpha

MAI : Maladie auto-immune

NK : « Natural killer cell »

OGDH-E2:l'oxo-glutarate déshydrogénase

PAL : phosphatases alcalines

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

pANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme de Polynucléaire Neutrophile.

PDH : pyruvate déshydrogénase

PNE: polynucléaires éosinophiles

SEP : Sclérose en plaques

snRNPs : Petites Ribonucléoprotéines Nucléaires

t-ARN : Acides ribonucléiques de transfert

tRNP(Ser)Sec : complexe Acides ribonucléiques de transfert / séléno-cystéine.

TCR : « T-cell receptor » (Récepteur des lymphocytes T)

TGF- $\beta$  : « Tumor growth factor beta » (Facteur de croissance tumorale beta)

Tim-3 : « T cell immunoglobulin and mucin domain 3 »

(Domaine 3 analogue des immunoglobulines et mucines associé aux cellules T)

TLR : les récepteurs toll- like

TS: triple substrat

VHA : virus de l'hépatite A

VHB : virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite C

VHE: Virus de l'hépatite E.



<b>Titre des tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1.-</b> L'intérêt des Ac anti-ML dans l'HAI.	13
<b>Tableau 2.-</b> L'intérêt des Ac anti-SLA dans l'HAI-1.	14
<b>Tableau 3.-</b> L'intérêt diagnostique d'AAN.	16
<b>Tableau 4.-</b> L'intérêt clinique d'Ac anti-LKM1 et l'Ac anti-LC1.	18
<b>Tableau 5.-</b> Score simplifié de l'HAI (GIHAI 2008).	21
<b>Tableau 6.-</b> Diagnostic différentiel de l'HAI.	21
<b>Tableau 7.-</b> Les maladies auto-immunes associées à l'HAI.	22
<b>Tableau 8.-</b> Le traitement spécifique d'HAI.	23
<b>Tableau 9.-</b> Études indicatives et méta-analyse rapportant l'incidence et la prévalence de la cirrhose biliaire primitive	25
<b>Tableau 10.-</b> Les types des anticorps anti-mitochondriaux et les maladies associées.	33
<b>Tableau 11.-</b> Techniques d'identification des AAM	34
<b>Tableau 12.-</b> Intérêt des AAM dans la CBP.	36
<b>Tableau 13.-</b> Intérêt des anticorps anti-gp210 et anticorps anti-Sp100	38
<b>Tableau 14.-</b> Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Sheuer (1997)	38
<b>Tableau 15.-</b> diagnostic différentiel de la CBP	39
<b>Tableau 16.-</b> Maladies auto-immunes associées à la CBP	40
<b>Tableau 17.-</b> traitement non spécifiques à la CBP.	40
<b>Tableau 18.-</b> Interprétation des résultats d'ELISA (M2 QUANTA LITE).	50
<b>Tableau 19.-</b> Interprétation des résultats d'ELISA (ASMA QUANTA LITE).	51

## *Liste des figures*

<i>Titre des figures</i>	<i>Page</i>
<b>Figure 1:</b> Face diaphragmatique du foie.	02
<b>Figure 2:</b> Vascularisation et voies biliaires du foie.	02
<b>Figure 3:</b> anatomie microscopique du foie.	03
<b>Figure 4:</b> Modèle physiopathologique de l'hépatite auto-immune.	08
<b>Figure 5:</b> Les cibles antigéniques des auto-anticorps spécifiques d'HAI.	10
<b>Figure 6:</b> Ac anti-ML (anti-actine) sur estomac de rat.	11
<b>Figure 7:</b> Ac anti-ML sur foie de rat.	11
<b>Figure 8:</b> Ac anti-ML sur rein de rat.	11
<b>Figure 9:</b> Ac anti-ML sur Hep-2.	12
<b>Figure 10:</b> Aspects d'AAN sur Hep-2.	15
<b>Figure 11:</b> Ac anti-LKM1 sur foie de rat.	17
<b>Figure 12:</b> Ac anti-LKM1 sur rein de rat.	17
<b>Figure 13:</b> Ac anti-LC1 sur coupe de foie du rat.	18
<b>Figure 14:</b> Lésion d'hépatite d'interface lymphocytaire diffuse (têtes de flèches). au niveau d'un espace porte.	20
<b>Figure 15:</b> Modèle physiopathologique de la CBP.	29
<b>Figure 16:</b> Les cibles antigéniques des anticorps anti-mitochondriaux.	32
<b>Figure 17:</b> Le complexe pyruvate –déshydrogénase.	32
<b>Figure 18:</b> AAM sur coupe de l'estomac de rat par IFI.	34
<b>Figure 19:</b> AAM sur coupe de rein de rat par IFI.	35
<b>Figure 20:</b> AAM sur coupe du foie de rat par IFI.	35
<b>Figure 21:</b> IFI sur Hep-2 montrant les AAM.	35
<b>Figure 22:</b> IFI sur Hep-2 montrant les anti-gp210.	37
<b>Figure 23:</b> IFI sur Hep-2 montrant les anti-Sp-100.	37
<b>Figure 24:</b> Stade histologique 1 de la CBP.	38
<b>Figure 25:</b> Stade histologique 2 de la CBP.	38
<b>Figure 26:</b> microscope à fluorescence.	47
<b>Figure 27:</b> une lame d'IFI sur Hep-2.	48
<b>Figure 28:</b> réactifs d'IFI sur HEP-2.	49
<b>Figure 29:</b> lame d'IFI sur triple substrat.	49
<b>Figure 30:</b> réactif d'IFI HEP-2 sur triple substrat.	49
<b>Figure 31:</b> Réactif d'ELISA (MIT3).	44
<b>Figure 32:</b> Répartition selon l'hépatopathie.	50
<b>Figure 33:</b> Répartition selon le service d'origine. (HAI)	52
<b>Figure 34:</b> Répartition selon le service d'origine.(CBP)	52
<b>Figure 35:</b> Répartition selon le sexe.(HAI)	53
<b>Figure 36:</b> Répartition selon le sexe.(CBP)	53
<b>Figure 37:</b> Répartition selon la tranche d'âge. (HAI)	54
<b>Figure 38:</b> Répartition selon la tranche d'âge.(CBP)	54
<b>Figure 39:</b> Répartition des patients selon les signes cliniques.	55
<b>Figure 40 :</b> Répartition selon le bilan hépatique.	56
<b>Figure 41:</b> Répartition selon le dosage pondérale des GAM.	56
<b>Figure 42:</b> Répartition selon les résultats d'IFI sur cellule Hep-2.	57
<b>Figure 43:</b> Répartition selon les résultats de (dépistage) l'IFI sur triple substrat.	58
<b>Figure 44:</b> Répartition selon les résultats d'identification Anti-actine par Elisa.	58
<b>Figure 45:</b> la relation entre le titre des Ac anti-muscle lisse et le stade évolutif de la maladie.	59
<b>Figure 46:</b> répartition selon les maladies auto-immunes associées.	59
<b>Figure 47:</b> répartition selon les signes cliniques associés.	60

<b>Figure 48:</b> Répartition selon le bilan hépatique.	61
<b>Figure 49:</b> Répartition selon le dosage pondérale des GAM.	61
<b>Figure 50:</b> Répartition selon l'aspect d'IFI sur Hep -2.	62
<b>Figure 51:</b> Répartition selon le titre de la fluorescence sur triple substrat.	63
<b>Figure 52:</b> La relation entre le titre des AAM et l'évolution de la maladie.1	63
<b>Figure 53:</b> Répartition selon les maladies auto-immunes associées	64
<b>Figure 54:</b> Arbre diagnostique de l'utilisation des auto-anticorps dans les hépatopathies auto-immunes	81

## **Introduction :**

Les hépatopathies auto-immunes représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP), sont des maladies inflammatoires chroniques du foie de cause la plus souvent inconnue. **9** Leur mécanisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs : des virus, des bactéries, des médicaments ou d'autres xénobiotiques comme agents déclenchant de l'auto-immunisation . De plus, le processus semble génétiquement modulé du fait d'une forte association avec des marqueurs génétiques tels que les molécules HLA-A1, B8, DR3 ou DR4 . Ces maladies sont caractérisées par un polymorphisme anatomo-clinique et immunobiologique, pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, donc de prise en charge médicale . **15**

Pour qu'une atteinte inflammatoire hépatique soit considérée comme auto-immune, deux conditions doivent être remplies. En premier lieu, les autres causes possibles doivent avoir été écartées (prise médicamenteuse hépatite B, hépatite C, ... ). En second lieu, des manifestations d'auto-immunité doivent être associées. Celles-ci consistent avant tout à la présence d'auto-anticorps. **25**

La présence d'auto-anticorps (auto-Ac), associés à différentes catégories d'HAI, serait d'une aide précieuse au niveau diagnostique et parfois pronostique, justifiant leur intérêt en pratique clinique.

**32**

Les mécanismes immunopathologiques de ces hépatopathies auto-immunes ne sont pas tous clairement élucidés. Néanmoins, ceux relatifs à l'HAI et à la CBP semblent de mieux en mieux connus. **39**

Bien que la plupart des maladies hépatiques auto-immunes se classent facilement dans l'une des trois catégories, les syndromes de chevauchement (principalement de l'HAI avec CBP ou CSP) peuvent représenter jusqu'à 10% des cas et des syndromes variants tels que les CBP anti-mitochondriaux négatifs. **26**

L'objectif principal de notre thèse est de déterminer l'intérêt du diagnostic immunologique dans les hépatopathies auto-immunes .

On va étudier aussi les caractéristiques épidémiologiques ,cliniques ,biologiques et immunologiques des hépatopathies auto-immunes à l'unité d' immunologie CHU HASSIBA BEN BOUALI, il est composé de 02 grandes parties:

- La partie rappel bibliographique: Nous décrivons d'abord les caractéristiques épidémiologiques physiopathologiques cliniques biologiques et immunologiques des hépatopathies auto immunes.  
Nous aborderons aussi la description des auto-anticorps qui sont associés a ces pathologies et nous clôturons la partie théorique avec la prise en charge thérapeutique.
- La partie pratique: Dans cette partie nous nous intéressons à un échantillon de 33 patients présentant une hépatopathie auto immune provenant surtout des services de gastro-entérologie que nous avons analysé et exploré par des techniques de dépistage principalement l'immunofluorescence indirecte sur triple substrat à la recherche des auto-

anticorps anti muscles lisses et anti-mitochondries et puis des techniques d'identification par ELISA pour identifier les anticorps anti-actine et anti M2.

Pour finir, nous essaierons de comparer nos resultats aux différents resultats rapportés dans la litterature et de faire la description de 02 cas cliniques de nos patients.

***CHAPITRE I :***  
***RAPPEL***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

## Introduction

Les maladies auto- immunes représentent un problème de santé majeur, affectant jusqu' à 10% environ de la population mondiale, avec une forte prévalence chez les femmes.**15**

C'est la troisième cause de mortalité dans les pays développés après les affections cardiovasculaires et les cancers.**9**

Les causes des maladies auto-immunes restent en grande partie inexpliquées, mais font l'objet d'intenses recherches .On sait cependant qu'elles conjuguent un terrain génétique prédisposant et des facteurs environnementaux.**32**

Les maladies auto-immunes ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques parmi lesquels la recherche des auto-anticorps est fondamentale.**9**

Elles peuvent être schématiquement divisées en 02 grandes types de maladies:

- **Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes**, encore appelées **connectivites**: ou les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes dont la distribution est ubiquitaire et la formation des complexes immuns aboutit à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes.
- **Maladies auto -immunes spécifiques d'organes** ou les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes restreints à une distribution cellulaires ou à un organe : thyroïde ; estomac; foie... donnant ainsi une thyroïdite auto-immune, une gastrite auto-immune, hépatopathies auto-immunes.... **15**

Ces hépatopathies auto-immunes peuvent être classées en trois formes principales : l'hépatite auto-immune type I et type II, la cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive.

La pertinence clinique d'un auto-anticorps dépend de sa sensibilité , de spécificité et de ses valeurs prédictives positives et négatives .**25**

### Rappel anatomique du foie :

#### ❖ Morphologie :

Le foie est de couleur rouge-brun et de consistance ferme, discrètement élastique. Il pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg).

Le foie est situé dans l'étage sus-méso-colique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite. **1**

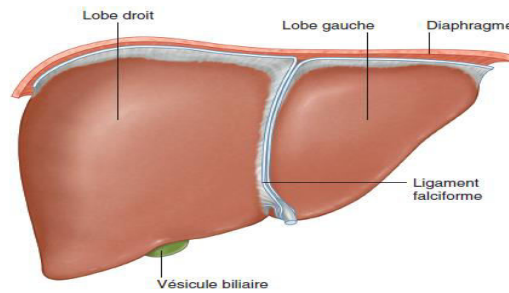


Figure 1 : Face diaphragmatique du foie. 1

### ❖ Les voies biliaires

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de voies biliaires. Ils collectent la bile et la mènent à la sortie du foie dans le canal cholédoque. ce canal débouche dans le duodénum.

Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire qui est reliée au canal cholédoque par le canal cystique.

On distingue les voies biliaires intra-hépatiques (minuscules canaux qui se réunissent en canaux plus gros et qui forment le canal hépatique) et extra-hépatiques (les canaux qui émergent du foie pour rejoindre les intestins). 2

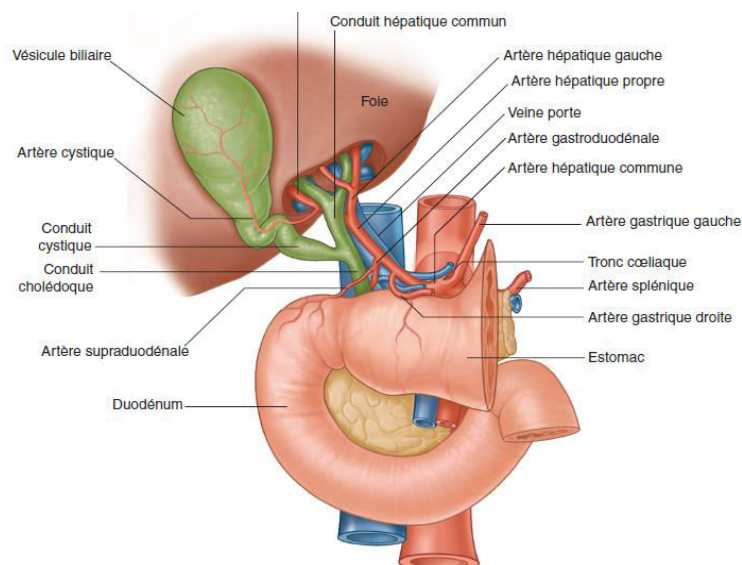


Figure 2: Vascularisation et voies biliaires du foie. 1



### ❖ Histologie

Le parenchyme hépatique est organisé en lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet, L'espace porte contenant en général :

- Une branche de la veine porte.
- Une ou deux branches de l'artère hépatique.
- Un ou deux conduits biliaires interlobulaires.

Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. Entre les espaces portes et la veine centrolobulaire, les travées d'hépatocytes sont séparées par des sinusoides, ces sinusoides sont bordés de cellules endothéliales et de cellules de Kupffer, et apportent aussi de nombreuses cellules immunitaires.

Entre les cellules endothéliales et les hépatocytes se trouve l'espace de Disse qui contient les cellules étoilées du foie. **1**

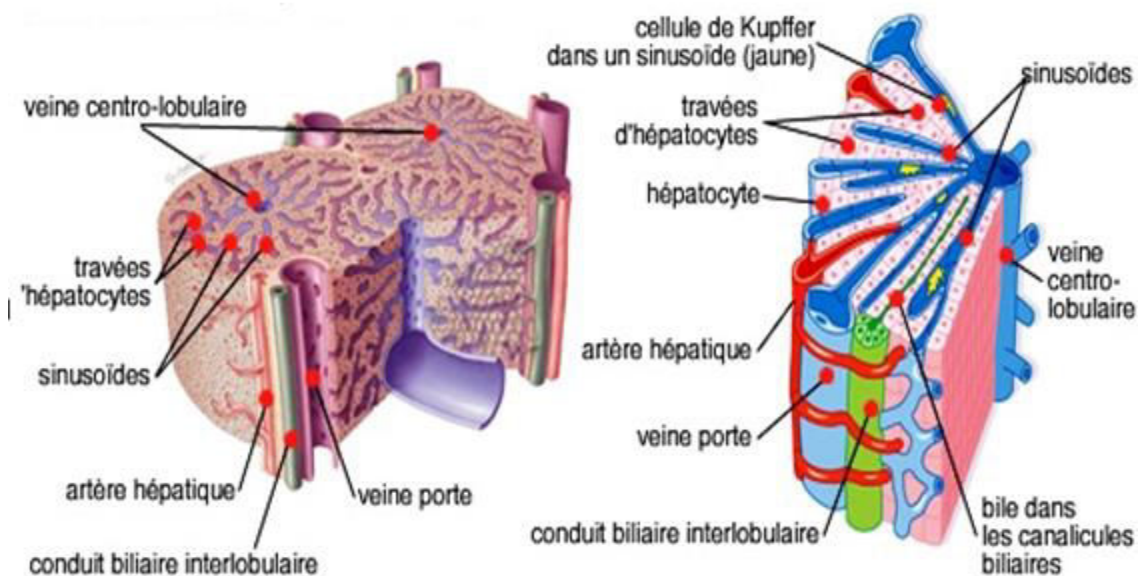


Figure 3: anatomie microscopique du foie. **1**

## ❖ L'Hépatite auto-immune

### I-Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie, caractérisée par une forte activité nécrotico-inflammatoire, la présence d'auto-anticorps (Ac) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale à prédominance d'immunoglobuline G (IgG), et d'une infiltration lymphocytaire périportale.

L'absence de caractère spécifique (étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable) conduit à une définition construite sur un ensemble de critères anamnestiques, cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques regroupés dans une grille proposée par le groupe international des hépatite auto-immune (GIHAI) en 1993 et modifiée en 1999.<sup>3</sup>

Deux types d'HAI sont identifiés en fonction des auto-anticorps associés.

**Hépatite auto-immune de type 1 (HAI-1)** se caractérise par la présence d'Ac anti-muscle lisse (anti-ML) de spécificité anti-câble d'actine (F-actine), d'Ac anti-soluble l'antigène du foie (anti-SLA) et d'Ac anti-nucléaires (AAN)

**Hépatite auto-immune de type 2 (HAI-2)** possède deux marqueurs spécifiques, l'Ac anti-microsome de type 1 (LKM1) et l'Ac anti-cytosol de type 1 (LC1).<sup>4</sup>

### II-Historique

Initialement, l'HAI a été connue sous le nom d'hépatite chronique active, elle a été attribuée d'abord à une infection hépatique non-résolue ou à une séquelle d'infections antérieures plutôt qu'à une manifestation auto-immune.<sup>5</sup>

En 1951, Dr Jan Gösta Waldenström a décrit pour la première fois l'HAI comme une hépatite chronique de jeunes femmes, souffrant d'hyper-gammaglobulinémie en l'absence de cirrhose, et qui répond bien à la corticothérapie. <sup>4</sup>

Plus tard, la maladie a été associée au lupus érythémateux disséminé (LED), et a été appelée par Dr Macky « hépatite lupique ». <sup>6</sup>

Au début des années 1960, Les Ac caractéristiques de l'HAI ont été définis, notamment les AAN, les Ac anti-ML et les Ac anti-LKM-1, et ce n'est qu'en 1965, où la maladie a été appelée "hépatite auto-immune". Cette appellation n'a été officiellement approuvée qu'en 1993 par le GIHAI. <sup>5</sup>

### III-Epidémiologie

Les données épidémiologiques sur l'HAI sont rares et très probablement non déclarées et non reconnues.<sup>7</sup>

En Amérique du Nord et en Europe, la prévalence de l'HAI est de 16.9 par 100000 et l'incidence annuelle moyenne varie de 0.1 à 1.9 pour 100000, <sup>8</sup> en Asie, elle semble être moins fréquente,

avec des incidences compris entre 0.08 et 0.15 au japon, En revanche, la prévalence de la maladie en Alaska est beaucoup plus élevée (42.9 pour 100000). **6**

En général, l'HAI-1 est la forme la plus courante (80% d'HAI). La prévalence est de 1/200 000 dans la population américaine; cependant, cela aurait pu être sous-estimé, car l'HAI est une maladie insidieuse et certains cas pourraient être asymptomatiques. **9**

La prévalence de l'HAI-2 varie géographiquement, en effet, elle est signalée le plus en Europe que l'état unis ou le japon. **8**

L'HAI affecte tous les groupes d'âge avec une présentation bimodale: un pic survient chez les enfants et les adolescents (10-30ans) et l'autre chez les adultes âgés de plus de 40 ans (40-50ans), 75% d'HAI-1 se manifeste chez les femmes jeunes ou d'âge moyen, alors que l'HAI-2 affecte principalement les enfants et les jeunes adultes. **9**

#### **IV-Physiopathologie**

Les causes de l'HAI sont encore inconnues, mais L'hypothèse prédominante suggère le développement de la maladie chez des individus génétiquement prédisposés, après leur exposition à des facteurs déclenchant. Par la suite, la réaction auto-immune au niveau du foie se poursuit, potentiellement à travers des mécanismes de mimétisme moléculaire, et est favorisée par la diminution du contrôle des cellules T régulatrices (Treg).**10**

#### **IV-1-Sexe et l'âge**

Dans l'HAI, le sexe ratio femmes / hommes va de 3/1 dans l'HAI-1 ; à 9/1 dans l'HAI-2. Cette différence entre les sexes pourrait être le résultat de différences existantes dans les réponses immunitaires de base entre les femmes et les hommes.

L'âge influence également l'incidence de l'HAI suggérant le rôle des hormones dans la pathogenèse de cette maladie. L'HAI est principalement une maladie pédiatrique; 40% des cas de l'HAI-1 et 80% des cas de l'HAI-2 sont diagnostiqués avant l'âge de 18 ans.

Un deuxième pic d'incidence de l'HAI a également été rapporté chez les femmes après la ménopause. L'état hormonal des patients pourrait être lié à ces pics d'incidence prépubères et post-ménopausiques.**11**

#### **IV-2-Facteurs génétiques**

Plusieurs facteurs génétiques interagissent pour influencer la susceptibilité à l'HAI, les manifestations cliniques, la réponse au traitement et le pronostic global. **12**

L'association la plus forte entre les gènes et l'HAI a été trouvée au niveau du locus de l'antigène leucocytaire humain (HLA), situé sur le chromosome 6. En effet l'HAI est associée à l'haplotype HAL-A1-B8, HAL-DR3, HAL-DR4, HLA-DR7 et HLA-DQ2. **11**

L'haplotype HLA peut affecter non seulement la susceptibilité à la maladie, mais aussi les manifestations cliniques et l'évolution de l'HAI:

La présence de HLA-DR3 est associée à une probabilité plus faible de rémission et à une fréquence de rechute plus élevée, ainsi qu'à des besoins fréquents de transplantation hépatique. De plus, les patients porteurs de HLA-DRB1 \* 03: 01 génèrent des taux d'IgG plus élevés.

En revanche, les patients porteurs de HLA-DR4 présentent un taux plus élevé de rémissions complètes avec une fréquence plus faible de cirrhose et sont donc associés à un résultat clinique plus favorable. **13**

Il existe également d'autres études concernant la susceptibilité à l'HAI, indiquant une association avec des polymorphismes dans des gènes situés en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), comme le polymorphisme de l'antigène T cytotoxique 4 (CTLA4) qui code une molécule régulant négativement la réponse lymphocytaire T, une adénine remplaçant une guanine en position 49 du premier exon conférant la susceptibilité. **10**

D'autres polymorphismes pouvant influencer la susceptibilité à l'HAI tel que les polymorphismes du récepteur de la vitamine D. ce récepteur s'est avéré avoir des fonctions immunomodulatrices telles que l'activation des macrophages et des monocytes, et l'inhibition des fonctions de lymphocytes T helper-1 (Th1). Par conséquent, les polymorphismes dans ce récepteur pourraient influencer la réponse immunitaire envers les auto-antigènes.

Les polymorphismes du gène du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) confèrent aussi une susceptibilité à l'HAI et influencent leur évolution. Une substitution de l'acide glutamique à adénine à la position 308 est supposée influencer la transcription génique et entraîner des taux induits ou constitutifs plus élevés de TNF- $\alpha$  circulant. Les patients souffrant d'HAI qui possèdent ce polymorphisme sont susceptibles de développer précocement la maladie, et sont moins susceptibles d'entrer en rémission et plus enclins à développer une cirrhose du foie. **11**

#### IV-3-Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux, notamment les agents infectieux et les médicaments, peuvent être responsables de la réaction auto-immune chez des patients génétiquement prédisposés. **14**

Dans le contexte de l'HAI, les infections virales ont été associées à l'initiation et / ou à la propagation de la maladie.

Fait intéressant, l'apparition d'Ac anti- LKM-1 chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C chronique (HCV) pourrait s'expliquer par un mimétisme moléculaire, puisque les Ac anti protéines non structurales NS3 et NS5A du VHC reconnaissent un épitope conformationnel spécifique du cytochrome P450 2D6 (CYP P450 2D6). **10**

Dans l'HAI-2, un mimétisme moléculaire a été trouvé entre deux épitopes du formiminotransférase cyclodéaminase, la cible d'AC anti-LC1 et les séquences de la protéine virale antigénique 101K et de la protéine U50 du virus herpétique humain de type 6. **11**

D'autres virus tels que les virus de l'hépatite A et B, Le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'herpès simplex et le cytomégalovirus, ont été proposés aussi comme facteurs infectieux déclenchant de l'HAI.

En plus des infections virales, Certains médicaments comme la nitrofurantoïne, la minocycline, les fibrates, les statines et les agents anti-TNF $\alpha$ , ont été décrits aussi comme potentiellement déclencheurs de la maladie. **15**

Les mécanismes ne sont pas clairs, soit les médicaments démasquent ou induisent une HAI, soit ils déclenchent une hépatite médicamenteuse avec des caractéristiques auto-immunes associées. **16**

#### IV-4-Facteurs immunologique

Les cellules T régulatrices (Treg) sont essentielles pour maintenir l'homéostasie du système immunitaire et supprimer les réactions immunitaires excessives dans les maladies auto-immune. **15**

Plusieurs études ont rapporté que les cellules Treg sont numériquement défectueuses chez les patients atteints d'HAI par rapport aux sujets sains.

Qualitativement, les cellules T régulatrices de patients atteints d'HAI étaient moins capables de générer un milieu de cytokine anti-inflammatoire riche en TGF $\beta$  (transforming growth factor-  $\beta$ ), suggérant qu'elles sont des promoteurs inefficaces de l'immunosuppression.

En effet, ils sont Incapables d'inhiber la prolifération de cellules CD8 et CD4, par contre améliorent efficacement l'activation des monocytes pro-inflammatoires en augmentant le niveau de migration spontanée, par la production de TNF $\alpha$  .

En outre, les cellules Treg des patients atteints d'HAI se sont avérés d'exprimer des faibles quantités de la galectine-9, et ce défaut est reflété par une expression réduite du ligand galectine-9, par les cellules CD4, suggérant que l'HAI pourrait également être associée à la résistance des cellules effectrices au contrôle des cellules Treg. **4**

Récemment, l'accent a été mis sur l'importance des cellules NK T dans la réponse immune. Ces lymphocytes sont moins nombreux chez les patients avec HAI, et produisent moins de cytokine régulatrice IL-4 que les contrôles. La synthèse d'IL 2 par ces cellules se trouverait alors diminuée, avec pour corollaire la diminution de l'expression de la molécule inhibitrice CTLA4 à la membrane plasmique des lymphocytes T régulatrices. **15**

#### IV-3-Pathogenèse de l'HAI:

Le système immunitaire du foie présente une tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes alimentaires et des microorganismes auxquels il est constamment confronté.

Cette tolérance est médiée par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dont les cellules dendritiques, les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules hépatiques stellaires. En présentant ces différents antigènes aux lymphocytes T(LT), ces CPA induisent l'anergie des LT ou leur différenciation en LTreg.

Selon la nature de l'antigène et sous l'influence du microenvironnement cytokinique, les lymphocytes Th0 activés se différencient en Th1, Th2 ou Th17, permettant d'initier des réactions immunitaires déterminées par la nature des cytokines secrétées. **17**

Les lymphocytes Th1, par la synthèse d'interleukine-2 (IL-2) et d'interféron- $\gamma$  (INF-  $\gamma$ ), supervise la destruction hépatocytaire en stimulant les cellules T cytotoxiques(LTC) et les macrophages qui en

retour synthétisent IL-1 et TNF- $\alpha$ , cette dernière étant cytolytique. Enfin, l'INF- $\gamma$  augmente d'une part l'expression des molécules HLA de classe I, ligand avec le peptide antigénique du récepteur des LTC, et d'autre part assure l'expression sur l'hépatocytes des molécules HLA de classe II, qui devient alors cellules présentatrices d'antigènes capable de perpétuer la réaction immune. **4**

Les lymphocytes Th-2 permettent en particulier par la synthèse d'IL-4, d'IL-10 et IL-13, et la maturation des lymphocytes B en plasmocytes et la synthèse d'Ac, qui entraînent un phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) assuré par les lymphocytes NK. **15**

Les lymphocytes Th17 sont différenciés sous la stimulation à la fois du facteur de croissance transformant bêta (TNF- $\beta$ ) et de l'IL-6. Ces cellules, et via la libération d'IL-17 et d'IL-23, induisent la production d'IL-6 par les hépatocytes, qui stimulent davantage la génération de cellules T de type Th17. **18**

Si les cellules T régulatrices (Treg) sont altérées numériquement et/ou fonctionnellement, un certain nombre de réponses effectrices, y compris l'action directe des LTC, des cytokines libérées par les les cellules Th1 et éventuellement Th17 et les monocytes, les lymphocyte NK, perpétuent la destruction des cellules hépatiques. **19**

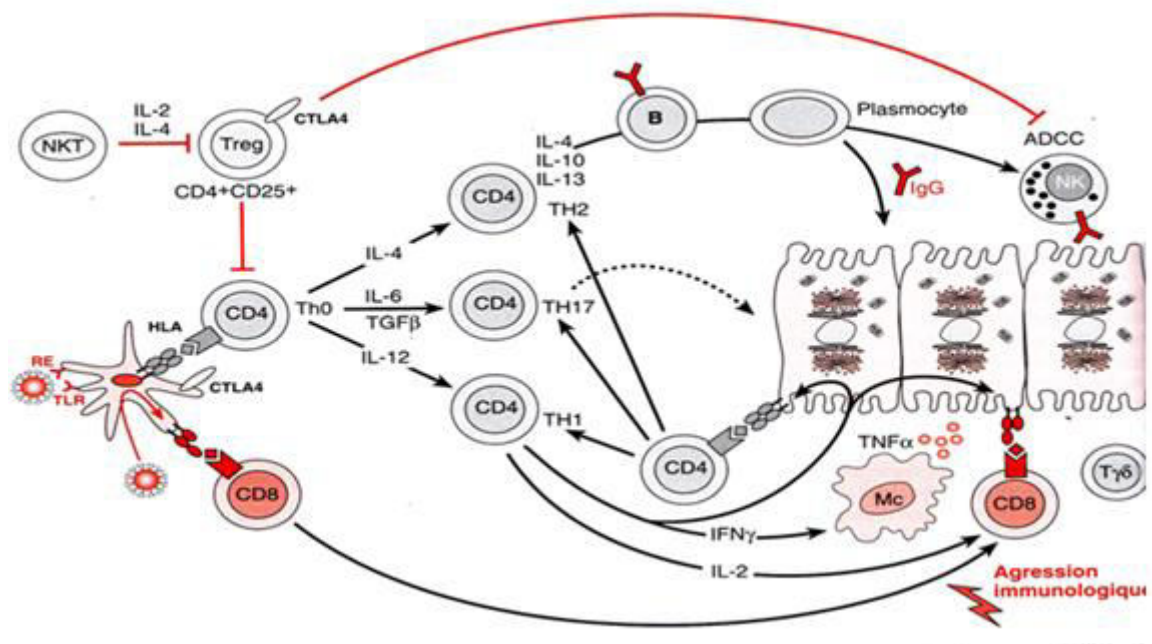


Figure 4 : Modèle physiopathologique de l'hépatite auto-immune. **15**

## V-Diagnostic

Le diagnostic de l'HAI est basé sur la combinaison des caractéristiques cliniques, biologiques, immunologique et histologiques après exclusion des autres causes d'hépatite.<sup>6</sup>

### V-1-Diagnostic clinique

L'HAI est caractérisée par des fluctuations de l'activité de la maladie et donc son spectre clinique varie de l'asymptomatique à un grave, aigu ou encore hépatite fulminante.<sup>20</sup>

Environ 12% à 35% des patients sont asymptomatiques au diagnostic et dans de tels cas, l'HAI est habituellement documentée lors d'une recherche aléatoire pour des transaminases élevées qui a été faite pour différentes raisons. Cependant, 30% des patients ont déjà développé une maladie avancée au moment du diagnostic, ce qui est associé à une survie globale plus faible et peut indiquer un retard dans le diagnostic.<sup>10</sup>

Dans l'HAI aiguë, les signes sont identiques à ceux des patients souffrant d'hépatite virale ou toxique<sup>10</sup>, ce sont aspécifique de type d'asthénie, ictère, arthralgies, anorexie, troubles du transit, douleur de l'hypochondre droit, et parfois prurit dans les formes cholestatiques. <sup>14</sup>

Tandis que, dans les formes chroniques, les signes sont plus spécifiques tel que l'hépatomégalie, splénomégalie, l'ascite et l'insuffisance hépatocellulaire au stade de la cirrhose.<sup>14</sup>

### V-2-Diagnostic biologique

Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation des transaminases (d'intensité très variable) et parfois de la bilirubinémie.<sup>20</sup>

Les taux de  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase ( $\gamma$ -GT), et les phosphatases alcalines peuvent également être élevés.<sup>21</sup>

L'élévation des gammaglobulines et, en particulier, les taux d'IgG sériques en l'absence de cirrhose sont l'une des caractéristiques de l'HAI. Typiquement, il y a une augmentation sélective des IgG avec des taux d'IgA et d'IgM restant le plus souvent normaux.

Cette caractéristique est non seulement un test important pour établir le diagnostic, mais constitue aussi un excellent marqueur, pour suivi l'évolution de la maladie.<sup>11</sup>

### V-3-Diagnostic immunologique

La détection d'auto-anticorps spécifiques, à savoir anticorps antinucléaires anticorps (AAN), anticorps anti-ML, anti-microsome de type 1 (anti-LKM1), anti-cytosol de type 1 (anti-LC1) et anti-soluble l'antigène du foie (anti-SLA) est considéré le plus important dans le processus de diagnostic d'HAI, comme Le GIHAI décrit dans la version révisée pour les critères le diagnostic de l'HAI.<sup>22</sup>



### V-3-1-Les auto-anticorps associés à l' HAI-1:

#### V-3-1-1-Les anticorps anti-muscles lisses (Anti-ML) :

Les AC anti-ML avec spécificité anti-actine sont généralement considérés comme des marqueurs spécifiques de l'HAI- 1. Ils ont été inclus dans les critères révisés en 1999 par le GIHA1 puis dans le score de diagnostic simplifié en 2008.**23**

#### ❖ La cible antigénique :

Les Ac anti-ML sont dirigés contre des composants du cytosquelette tels que les composants d'actine et non-actine, y compris la tubuline, la vimentine, la desmine.**24**

Dans l'HAI-1, les Ac anti-ML sont principalement dirigés contre l'actine filamentueuse (polymérisée) (F-actine) **25**. Cette spécificité anti F-actine n'est pas incluse dans la grille de score diagnostique des HAI révisée en 1999 ou seul l'anti-ML apparaît. Or les Ac anti-ML non actine n'ont aucune spécificité vis-à-vis de la maladie. **26**

Ces AC sont présents dans 80% des HAI- 1, mais également, dans des formes mixtes CBP/HAI, hépatites virales C, hépatites médicamenteuses, MAI non hépatiques. **14**

La valeur pronostique des Ac anti-actine reste controversée. Une étude récente a montré que la persistance de titre élevé d'Ac anti-actine était corrélée à l'activité de la maladie.**26**

L'anti-ML est un marqueur prédictif utile pour la rechute de l'HAI-1 pendant ou après le retrait d'un traitement médical .**27**

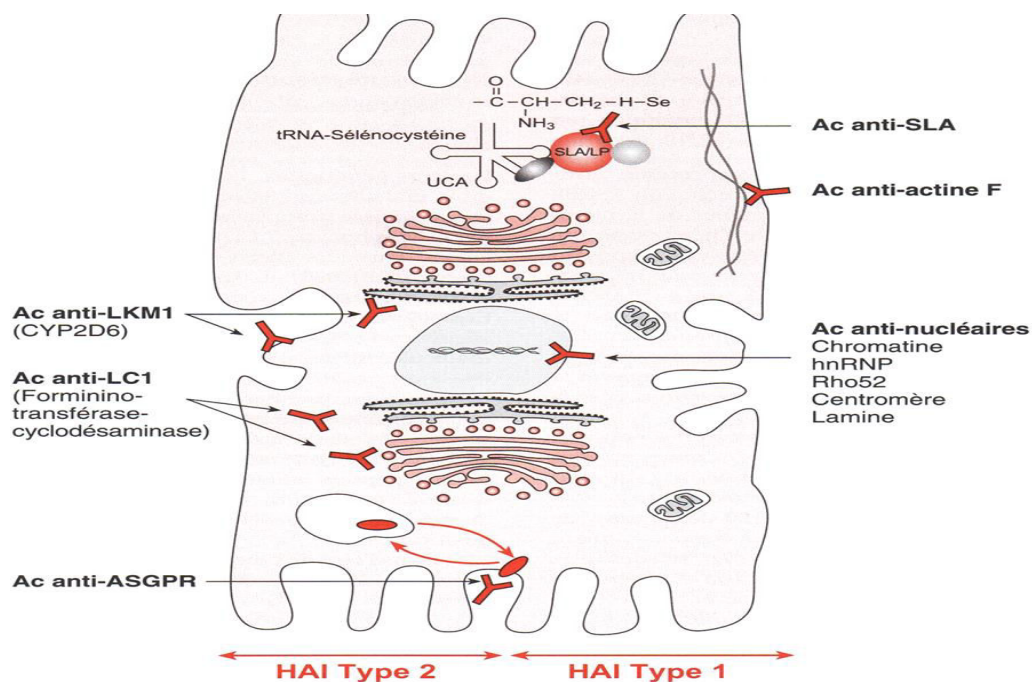


Figure 5 : Les cibles antigéniques des auto-anticorps spécifiques d'HAI.**15**



**❖ Les techniques de recherche des Ac anti-ML :****✓ Les techniques de dépistage :**

- **Immunofluorescence indirecte (IFI) sur triple substrat de rat (estomac, rein, foie) :**

C'est une technique de première intention pour rechercher les différents Ac liés à l'HAI, y compris anti-ML, AAN, anti-LKM1 et anti-LC1.**22**

Les différents auto-Ac sont identifiés d'après l'aspect et la localisation de la fluorescence au niveau des 3 organes. L'association de plusieurs tissus est indispensable pour pouvoir identifier correctement les Ac. **24**

**Aspect de la fluorescence sur TS:**

- Sur coupe d'estomac : marquage des fibres interglobulaire de la musculuse, de la musculaire muqueuse, et de la paroi des vaisseaux.
- Sur coupe du foie : marquage de la membrane des hépatocytes (actine sous-membranaire des hépatocytes), responsable de l'aspect polygonal ou en grillage.
- Sur coupe du rein : fluorescence au niveau des glomérules, ainsi que dans l'espace péri-tubulaire avec un aspect caractéristique de spicules ou d'épines.

On note également un marquage de la couche moyenne des artères au niveau des 3 organes.**26**

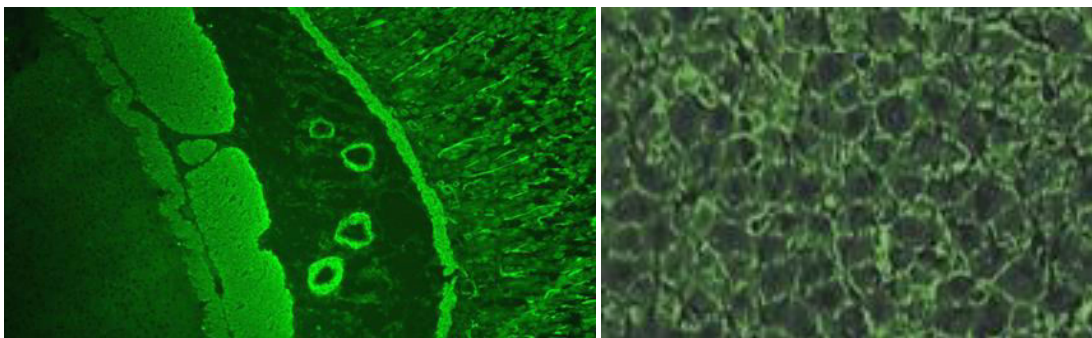


Figure 6 : Ac anti-ML (anti-actine) sur estomac de rat.**17** Figure 7: Ac anti-ML sur foie de rat.**17**

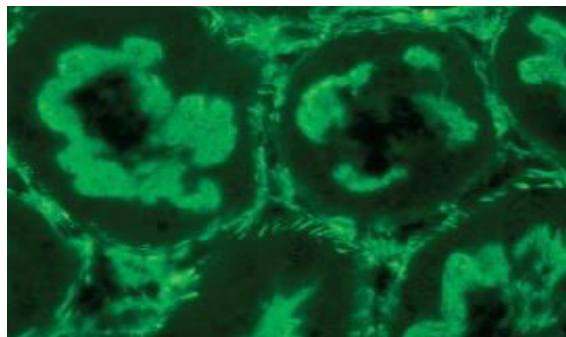


Figure 8 : Ac anti-ML sur rein de rat.**17**

✓ **Les Techniques d'identification :**

Dans les cas de positivité des Ac anti-ML, il est nécessaire de confirmer la spécificité anti-F actine en utilisant une méthode spécifique telle que ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), dot blot ou IFI sur différentes lignées cellulaires.

En IFI, l'anti-F-actine peut être détectée à l'aide de cultures humaines ; fibroblastes, cellules HEp-2 traitées à la colchicine, et les lignées cellulaires du muscle lisse vasculaire.<sup>24</sup>

- *Sur cellules Hep-2: On observe un marquage des câbles d'actine dans le cytoplasme de cellules.*

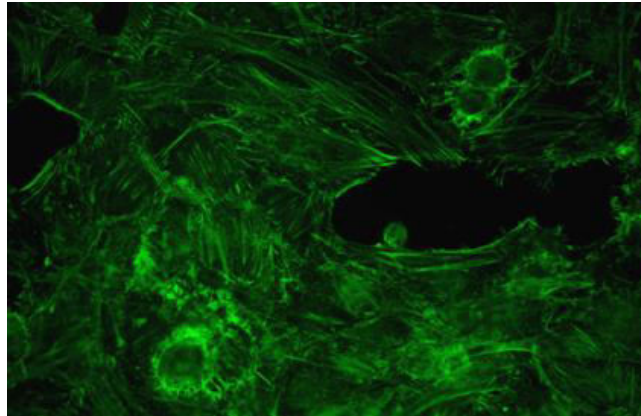


Figure 9 : L'Ac anti-ML sur Hep-2. **14**

❖ L'Intérêt des anti-ML dans l'HAI-1 :

<u>Intérêt diagnostique</u>	<p>La présence d'AC anti-ML fait partie des critères diagnostiques des HAI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*La sensibilité &gt; à 85%.</li> <li>*fréquemment associées aux AAN (60% des patients sont AAN+ anti-ML+).</li> <li>*10-30% sont anti-ML+ anti-SLA+.26.14</li> <li>*Spécificité= 80%,( très spécifique population &lt; 25ans).14</li> <li>*Les Ac anti-ML de type actine sont aussi rencontrés dans d'autres pathologie : hépatites virales C ; hépatites médicamenteuses ; MAI non hépatique.15</li> <li>*Les Ac anti-ML non actine sont trouvés dans nombreuses pathologies ; infections virales, maladies systémiques AI, cancer.14</li> </ul>
<u>Intérêt pronostique</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Les patients adultes avec HAI-1 et Ac anti-actine positive, développent la maladie à un âge plus précoce, répondent moins bien à la corticothérapie et évoluent vers une insuffisance hépatique ou transplantation hépatique plus que les patients avec anti-actine négative.24</li> </ul>
<u>Intérêt dans le suivi de la maladie</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Une corrélation positive entre le titre des anti-ML et la valeur des transaminases a été rapportée chez les enfants, suggérant que ces Ac peuvent être utilisés pour le suivi de l'activité de la maladie.20</li> <li>*Cependant le titre de ces Ac diminue chez la majorité des patients sous traitement (la disparition des Ac anti-actine fait partie des critères de guérison).27</li> </ul>

Tableau 1 : L'intérêt des Ac anti-ML dans l'HAI.

**V-3-1 -2- Auto-anticorps anti-SLA (SLA):****❖ La cible antigénique :**

La cible antigénique de l'Ac anti-SLA a été identifiée comme une protéine de 50 KD apparentée aux membres de la famille des sérine-hydroxy-méthyl-transférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et séléno-cystéine appelée tRNP(Ser) Sec (Figure 6)**26**

Ils sont détectés dans 6-30% des HAI-1 dont ils sont un marqueur très spécifique ; en outre, ils seraient un facteur d'évolution défavorable de la maladie. **15**

Leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives pour les autres marqueurs notamment l'Ac anti-actine. En effet, ces Ac permettent de reclasser 15 à 20 % des hépatites cryptogéniques en HAI-1.**27**

**❖ Les Techniques de recherche des Ac anti-SLA:**

Les Ac anti-SLA ne sont pas détectables par IFI mais par d'autres techniques commercialisées : ELISA, dot blot, utilisant comme antigène des protéines recombinantes issues de la tRNP(Ser)Sec synthétisées par génie génétique.**26**

**❖ L'intérêt des Ac anti-SLA dans l'HAI-1 :**

<b><u>Intérêt diagnostique</u></b>	<p>*Spécificité : &gt;99%.<b>28</b></p> <p>*Sensibilité : 6-30%.<b>15</b></p> <p>*association aux Anti-ML dans 10-30% des cas, Ils sont particulièrement intéressants à rechercher lorsque les autres Ac sont négatifs puisqu'ils sont retrouvés dans 20% des hépatites cryptogénétique.<b>28</b></p>
<b><u>Intérêt pronostique</u></b>	<p>*Marqueurs de sévérité et de mauvais pronostique</p> <p>*Ces auto-Ac sont également décrits dans les récives d'HAI et dans les HAI de novo après transplantation.<b>24</b></p>

Tableau 2: L'intérêt des Ac anti-SLA dans l'HAI-1.

### **V-3-1-3-Auto-anticorps antinucléaires (AAN):**

Les AAN sont les auto-anticorps les plus couramment trouvés dans l'HAI, mais ils sont plutôt non spécifiques puisqu'ils peuvent être trouvés dans une grande variété d'autres maladies auto-immunes, tels que le LED, le syndrome de Sjogren, la sclérose systémique, et maladies non auto-immunes, comme les hépatites virales, hépatites d'origine médicamenteuse et alcoolique et maladies du foie gras non alcooliques. **4.29**

Ils sont présents en association avec les Ac anti-ML dans 40 à 70 % d'HAI-1,**26** et parfois isolément dans 9-14% des cas.**15**

#### **❖ La cible antigénique :**

Plusieurs cibles moléculaires sont reconnues pour les AAN mais elles ne sont pas spécifiques à l'HAI: ADN simple brin et double brin, histones, chromatine, complexes ribonucléoprotéiques, cycline A et le centromère.

Les protéines de la membrane nucléaire peuvent être aussi leurs cibles, en particulier les lamines.**15**

#### **❖ Les techniques de recherche des AAN:**

Les AAN sont systématiquement déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'estomac/foie/ rein du rat. Mais doivent être recherchés aussi sur Hep-2.**16**

Un aspect homogène surtout peut être observé, l'aspect moucheté peut être retrouvé (figure 12) aussi. **26**

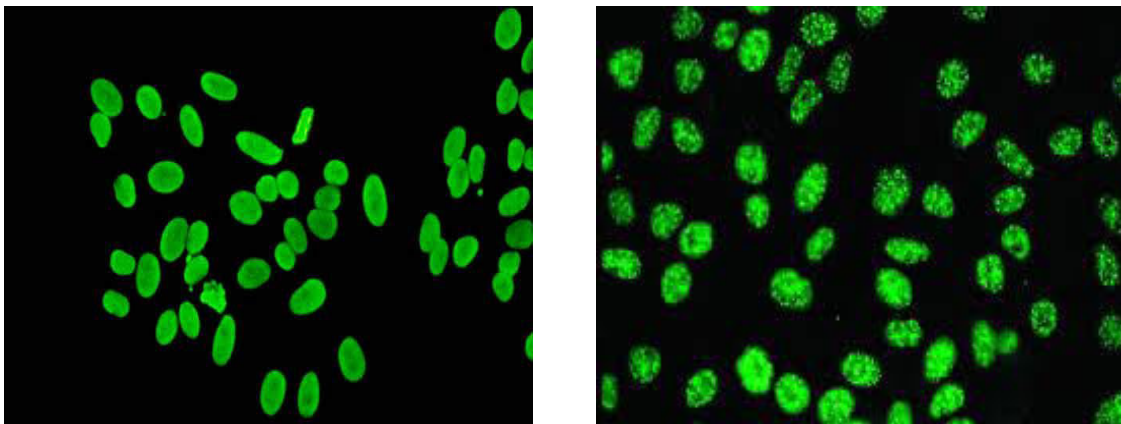


Figure 10 : Aspects d'AAN sur Hep-2 :

a. Aspect homogène.**22**

b. Aspect moucheté.**22**

❖ **Intérêt des AAN dans l'HAI-1:**

<b><u>Sensibilité</u></b>	<p>*Sensibilité=70%.</p> <p>*70% des patients avec HAI-1 sont AAN+, anti-ML+.</p> <p>*14% sont AAN +.</p> <p>*Environ 3/4 des patients AAN+ présente une fluorescence d'aspect homogène.<b>15.26</b></p>
<b><u>Spécificité</u></b>	<p>*Peu spécifiques (AAN présents dans connectivite, maladie infectieuse, médicamenteuses...)<b>.15</b></p>

Tableau 3: l'intérêt des AAN dans l'HAI-1.

**V-3-2 Les auto-anticorps associés à l' HAI-2 :****V-3-2-1-les auto-anticorps anti-LKM-1 :**❖ **La cible antigénique :**

Il s'agit d'Ac anti-réticulum endoplasmique ou anti- microsome du foie et du rein, de spécificité CYP P450 2D6 (figure2), protéine de 50KDa inséré dans la membrane du réticulum endoplasmique et exposé sur son versant cytosolique, mais qu'elle est aussi présente sur la membrane plasmique, du coté extra cellulaire.**14.15**

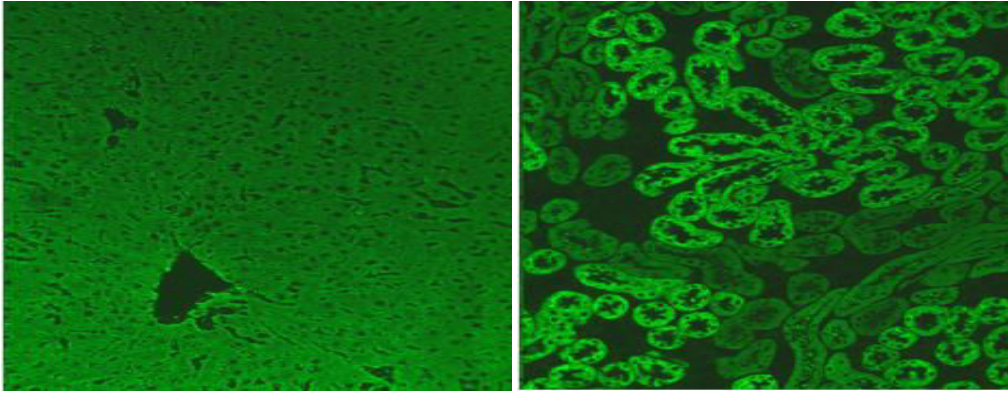
Plusieurs épitopes linéaires ont été décrits sur le CYP P450 2D6 long de 517 résidus, tous localisés en C- ter au delà de l'acide aminé (AA) 193. Il existe deux épitopes majeurs, entre les résidus 193-212 (séquence reconnue par 70-93% d'HAI-2) et 257-269(62-85%), avec de petites variations.

D'autre épitopes sont décrits, en particulier les séquences 321-372, 373-389, 410-429, mais moins fréquemment réactifs avec les anti-LKM-1.**15**

❖ **Les techniques de recherche des Ac anti-LKM1:**

Ils sont détectées par IFI sur coupe estomac/foie / rein du rat.**26**

- Sur le foie : on note une fluorescence homogène intense réparti régulièrement dans le cytoplasme des hépatocytes .
- Sur le rein : on note une fluorescence des tubules proximaux, les tubules distaux ne sont pas fluorescents
- Sur l'estomac: absence de fluorescence.

Figure 11 : Ac anti-LKM1 sur foie de rat.**18**Figure 12: Ac anti-LKM1 sur rein de rat.**18**

Leur présence à titre élevé ( $>1/80^{\text{ème}}$ ) fait évoquer le diagnostic d'une HAI- 2 dans 85% des cas, associés dans 30% des cas à des AC anti-LC1.**17** mais on le trouve également dans les hépatites médicamenteuses ou des hépatites virales C (5-10%des cas), ou ils reconnaissent d'autres épitopes. **14**

L'intérêt pronostique des Ac anti-LKM1 est certain. En effet, leur titre varie avec le stade de la maladie et le traitement utilisé. Un traitement par ciclosporine ou la transplantation hépatique entraînent une négativation de ces Ac dans 60 à 70 % des cas.**17**

### V-3-2-2-les auto-anticorps anti-LC-1 :

#### ❖ La cible antigénique :

Ils sont dirigés contre une enzyme du métabolisme de l'histidine de 58-62KDa , la Formino-transférase-Cyclodésaminase qui se trouve libre dans le cytosol. **15**

Ces Ac sont présents dans 30-50% des cas d'HAI- 2, dans 10% des cas, les anticorps anti-LC1 représentent le seul marqueur immunologique, ils peuvent être détectés chez 0.5% des patients atteints d'infection virales C. **30.31**

Comme pour les Ac anti-LKM1, le titre des Ac anti-LC1 varie selon le stade de la maladie et le traitement utilisé. La présence d'Ac anti-LC1 est associée aux formes histologiques sévères de l'HAI.**17**

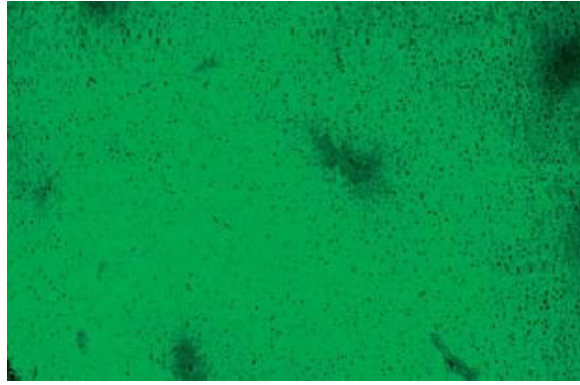
#### ❖ Les techniques de recherche des Ac anti-LC-1:

##### ✓ Les technique de dépistage :

Ces Ac sont mis en évidence par IFI sur triple substrat de rat (figure15).mais leur détection peut être difficile en cas d'association aux Ac anti-LKM1.**26**

- Sur le foie: la fluorescence cytoplasmique épargne les hépatocytes autour des veines centro-lobulaires, donnant un aspect de fluorescence très particulier avec des ombres le long de ces veines. (Figure14). **17**



Figure 13 : Ac anti-LC1 sur coupe sur foie de rat.<sup>17</sup>

✓ **Les Techniques d'identifications :**

Les techniques les plus utilisées sont: l'immunodiffusion double, l'ELISA et l'immunodot.<sup>32</sup>

❖ **L'Intérêt des Ac anti-LKM1 et anti-LC1 dans l'HAI-2:**

<p><b><u>Intérêt diagnostique</u></b></p>	<p><b><u>*Spécificité :</u></b> la présence de ces marqueurs est spécifique de l'HAI-2.</p> <p>-l'Anti-LKM1 est retrouvé dans 3-5% des hépatites virales C, reconnaît des épitopes différents du CYP 2D6, anti-LC-1 dans 0.5%.<sup>15</sup></p> <p><b><u>*Sensibilité :</u></b> Ac anti-LKM1 = 85%. Ac anti-LC1 30-50%.<sup>15</sup></p>
<p><b><u>Intérêt dans le suivie</u></b></p>	<p>*Les titres des anti-LKM1 et anti-LC1 varient avec le stade de la maladie et le traitement :</p> <p>*En phase aigue, ces Ac peuvent être absent ou de titrage faible, alors qu'en phase chronique, puis cirrhotiques, ils sont détectés à titres élevés puis très élevés.</p> <p>*Après transplantation hépatique et sous un traitement immunosuppresseur ces Ac s'observent respectivement dans 70% des cas, 50%.</p> <p>*Le titre des Ac anti-LC1 corrèle à l'activité de la maladie et représente un marqueur de l'inflammation hépatocellulaire résiduelle dans les HAI.<sup>24</sup></p>

Tableau 4: l'intérêt clinique d'Ac anti-LKM1 et l'Ac anti-LC1.



### **V-3-3-Les auto-anticorps associés aux HAI-1 et HAI-2 :**

#### **V-3-3-1-Les anticorps anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine(ASGPR) :**

##### **❖ La cible antigénique :**

ASGPR est une glycoprotéine spécifique de la membrane cellulaire du foie.<sup>14</sup> Ces Ac reconnaissent des glucides au sein d'épitopes conformationnels sur la structure hétéro-oligomérique du récepteur.<sup>26</sup>

Ils sont présents dans 50-76% d'HAI -1, et dans 40% d'HAI-2, mais aussi dans 14-19% des CBP, 4-12% des hépatites à virus B, 14% des hépatites à virus C, 10% des hépatites alcooliques et 15% des malades atteints de pathologies auto-immunes non hépatiques.

Leur fréquence et titres seraient plus élevés dans les hépatites en poussée qu'en rémission et constitueraient donc un marqueur de gravité, mais leur présence serait aussi associée à une meilleure réponse au traitement immunosuppresseur.<sup>14</sup>

##### **❖ Les techniques de recherche :**

Ils sont détectés par ELISA avec comme antigène l'ASGPR purifié de foie humain. Mais la difficulté de purification des récepteurs qui ne sont pas commercialisés limite la recherche de ces Ac.<sup>29</sup>

#### **V-3-3-2-Autre auto-anticorps :**

D'autres auto-anticorps ont également été identifiés dans l'HAI, en particulier les auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (pANCA).<sup>26</sup>

Les pANCA sont réagis avec des composants de la membrane nucléaire périphérique. Ce sont des protéines nucléaires de 50 kDa spécifiques aux neutrophiles.<sup>32</sup>

Ces Ac ont été ajoutés en 1999 dans la grille de score diagnostique comme critères additionnels.<sup>26</sup> 40 à 50% des patients avec une HAI -1 sont positifs pour les p-ANCA tandis que la plupart des patients présentant une HAI-2 sont négatifs pour ce type d'Ac.<sup>31</sup>

On peut citer aussi l'Ac anti-LKM3, qui sont spécifiques des membres de la famille uridine glucuronosyltransférase 1 et donnent un profil d'immunofluorescence similaire à celui de l'anti-LKM1.<sup>33</sup> Bien que l'anti-LKM3 soit le plus souvent détecté chez les patients atteints d'hépatite D, il est également présent chez environ 10% des patients avec HA-2.<sup>28</sup>

### **V-4 -Diagnostic histologique**

L'HAI est caractérisé par une inflammation lympho-plasmocytaire portale et péri-portale avec nécrose d'intensité variable<sup>7</sup>, conduisant à la destruction de la plaque limitante « hépatite d'interface » (figure16).<sup>6</sup>

Cet aspect est retrouvé chez 84% à 98% des patients, mais peut également être observé chez des patients atteints d'hépatite virale ou médicamenteuse.<sup>20</sup>

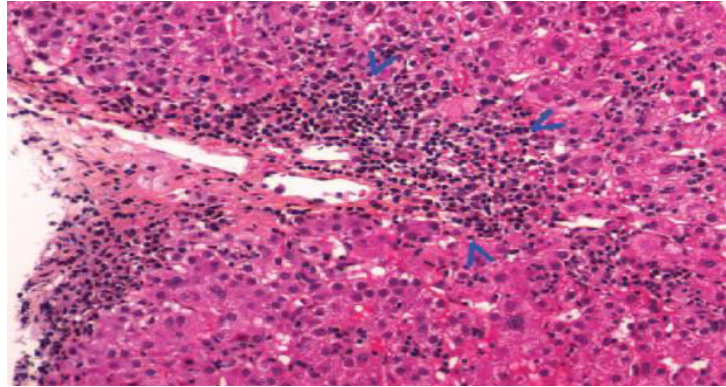


Figure 14 : Lésion d'hépatite d'interface lymphocytaire diffuse (têtes de flèches) au niveau d'un espace porte.**20**

#### VI Scores diagnostic :

Du fait de la grande variabilité des signes cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques, des scores diagnostiques ont été créés par le groupe international d'HAI (GIHAI) en 1993, modifiées en 1999 puis simplifiées en 2008.**20** Ces scores ont pour but de standardiser la terminologie, les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la maladie chez l'adulte.**14**

La sensibilité globale du score « révisé » de certitude ou de probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible.**20**

Ces considérations ont conduit l'GIHAI à concevoir et évaluer des critères diagnostiques simplifiés. Ceux-ci n'utilisent que les trois caractéristiques de l'hypergammaglobulinémie, des auto-anticorps et de l'histologie, en l'absence d'hépatite virale.**21**

Paramètre	Valeur	Points
<b>La présence d'AAN ou anti-ML.</b>	≥1/40	1
	≥1/80	2
<b>Anti-LKM 1</b> <b>Anti-SLA</b>	≥1/40	2
	≥1/40	2
<b>IgG</b>	>N	1
	>1.1N	2
<b>Histologie hépatique</b>	-Compatible avec le diagnostic d'HAI	1
	-Typique d'HAI	2
<b>Marqueurs viraux</b> <b>IgM anti-HAV,</b> <b>Ag Hbs, ADN VHB, ARN VHC</b>	Absents	2
<b>Score ≥ 6 : HAI probable, score ≥ 7 HAI défini.</b>		

Tableau 5 : score simplifié de l'HAI (GIHAI 2008).20

**VII-Diagnostic différentiel :**

Maladie	Diagnostic différentiel
<b>L' hépatite virale</b>	par une sérologie virale complète (Ag Hbs, Ag anti-Hbc , Anti-VHC, IgM anti-VHA, IgM anti-VHE, ARN VHC ou ADN VHB).
<b>Les hépatites médicamenteuses</b>	Ces formes ne récidivant pas à l'arrêt des corticoïdes, il est important d'en faire le diagnostic non seulement pour arrêter le médicament en cause mais également pour la prise en charge au long cours.
<b>Le syndrome de chevauchement</b>	Un dosage des Ac anti-ML et une bili- IRM doivent être réalisés particulièrement en présence d'une anomalie de l'épithélium biliaire à l'histologie, de cholestase marquée ou non -réponse aux corticoïdes.

Tableau 6 : diagnostic différentiel de l'HAI. 14

**VIII -Maladies auto-immunes associées :**

<b>MAI</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Thyroïdite auto-immune</b>	8-23%
<b>Maladie de crhon/colite ulcéreuse</b>	2-8%
<b>Polyarthrite rhumatoïde/conjonctivite</b>	2-4%
<b>Diabète type-1</b>	1-10%
<b>le syndrome de Sjogren</b>	1-7%
<b>Maladie ceoliaque</b>	1-6%
<b>lupus érythémateux disséminé</b>	1-3%

Tableau 7 : les maladies auto-immunes associées à l'HAI.**34**

**IX-Traitement :**

Le but du traitement est d'obtenir une rémission clinique, biochimique, immunologique et histologique, il repose essentiellement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

**IX-1-Traitement spécifique :**

Traitement	Indication
<b>Les corticoïdes.</b>	Ils sont indiqués en monothérapie, en cas de grossesse en cours et chez une femme désirant une grossesse.
<b>Les immunosuppresseurs (Azathioprine)</b>	Utilisé chez les patients qui ne baissent pas leur taux de transaminases avec un traitement corticoïde en monothérapie ou chez les malades qui développent des effets secondaires aux corticoïdes.
<b>Les immunosuppresseurs /corticoïdes.</b>	En cas de rechute de la monothérapie / pour une meilleure rémission.

Tableau 8: le traitement spécifique d'HAI.16

**IX-2-Transplantation hépatique :**

Elle est indiquée chez les patients atteints d'HAI avec insuffisance hépatique fulminante ou avec une maladie hépatique en phase terminale.9

## ❖ LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

### I-Introduction

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie chronique auto-immune entraînant une destruction progressive des petites voies biliaires intra-hépatiques (100 µm de diamètre) et une fibrose hépatique, évoluant vers la cirrhose.

Un pic de fréquence de la maladie se situe après l'âge de 40 ans, avec une large prédominance féminine (plus de 90 %). Le risque de CBP est augmenté en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'affections auto-immunes.

On suppose aujourd'hui que le déclenchement d'une CBP résulterait comme d'autres maladies auto-immunes, d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux multiples. C'est une maladie à médiation essentiellement cellulaire mais des auto-anticorps associés à la maladie sont particulièrement utiles au diagnostic. **35**

Du fait de sa pathogénie, la CBP s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, ce qui explique la tendance actuelle à faire un dépistage systématique. **36**

### II-Historique

La cirrhose biliaire primitive a été décrite pour la première fois en 1851 par Addison et Gull. Hanot, en 1876 établit son origine hépatique.

Un siècle après sa description, Mac Mahon et Tannhäuser lui donnèrent le nom de « cirrhose biliaire xanthomateuse » pour cette maladie, en raison de l'association d'une destruction des petits canaux biliaires, dépôt sous cutané jaunâtre de particules de cholestérol (xanthomes) avec une évolution vers la cirrhose.

Un an plus tard, Ahrens modifiait son appellation en cirrhose biliaire primitive, terme largement utilisé par la suite pour désigner une maladie souvent diagnostiquée à un stade avancé.

En 1959, Docteur Sheila Sherlock avait utilisé, dans sa publication, le même terme pour désigner la maladie chez ses patients alors que certains n'avaient pas de cirrhose; elle remettait en question l'usage inapproprié de ce terme pour une maladie totalement asymptomatique à évolution prolongée et sans fibrose hépatique initiale.

En 1965 Walker et al avaient découvert la présence dans le sang d'auto-anticorps anti mitochondries.

La même année, Rubin et al identifièrent les lésions au niveau des canaux biliaires et proposèrent, dans une publication, le terme de cholangite destructive non suppurative chronique. **14**

### III-Epidémiologie

Au cours des dernières décennies, il y a eu un changement progressif dans notre appréciation de l'épidémiologie de la CBP, en particulier en ce qui concerne la prévalence et l'incidence de la maladie.

À l'origine, la CBP était une maladie très rare; cela était probablement lié à la petite taille des échantillons. Plus récemment, avec de meilleures approches méthodologiques et des cohortes de patients plus importantes, une image plus claire de l'épidémiologie de la CBP a émergé. **37**

Il existe une grande variation de l'incidence et de la prévalence de la CBP dans le monde (tableau). De plus, il y a une tendance à augmenter au fil des ans.**38**

C'est une maladie rare ; son incidence est de 5-10 cas /million d'habitants, mais dans certaines régions elle est en nette augmentation. 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 .**14**

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. L'âge d'apparition serait entre 35-55 ans ; l'âge médian est de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans. Dans 2% des cas on retrouve une CBP chez la sœur, la mère ou la fille de la malade .**14**

Année de publication	Pays/Région	Période	Incidence/10 6	Prévalence/10 6
1995	Australie/Victoria	1974-1991	/	19.1
1997	Royaume-Uni/ Newcastle	1987-1994	14.0 -32.0	180.0(1987) 240.0(1994)
1999	Royaume-Uni	1987-1994		201.9(1987)334.6(1994)
2000	Etats-Unis /Minnesota	1975-1995	27.0	402.0
2004	Australie/Victoria	1990-2002		51.0
2008	France	2006-2007	9.0	207.0
2014	Grèce/Crète	1990-2010	20.9	365.0

Tableau 9 : Études indicatives et méta-analyse rapportant l'incidence et la prévalence de la cirrhose biliaire primitive.**38**

#### **IV-Physiopathologie**

La CBP est considérée comme un modèle de maladie auto-immune devant la prédominance féminine, l'homogénéité des manifestations cliniques, l'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes (dans 50% des cas environs), la présence d'anticorps circulants anti-mitochondriaux (AAM) et l'atteinte spécifique des canaux biliaires.

La pathogénie de la CBP est multifactorielle, elle résulte de la combinaison de facteurs génétique et environnementaux.**14**

### IV-1-Facteurs génétiques

Les rapports épidémiologiques ont montré que la CBP est une maladie héréditaire avec une prévalence familiale bien établie.

On observe une concordance de 60 % pour les jumeaux monozygotes contre presque 0% pour les jumeaux dizygotes. Une incidence significative de la cirrhose biliaire primitive est aussi observée dans les apparentés de patients, avec un risque relatif 50 à 100 fois plus élevé pour ces apparentés au premier degré que dans la population générale. **15**

Le risque relatif le plus élevé est observé chez les filles des femmes touchées (87%). Une vaste étude américaine sur les parents au premier degré a révélé que 20% des sœurs, 15% des mères et 10% des filles des patients atteints de CBP sont positives pour les AAM. **40**

L'association la plus fréquente de la cirrhose biliaire primitive à des facteurs génétique de susceptibilité est faite avec les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité de la famille DRB1\*08, avec cependant des variations selon les groupes ethniques. L'haplotype DRB1\*0801 est présent chez 12 à 18 % des cas de CBP chez les caucasiens, alors que c'est l'allèle DRB1\*0803 qui est présents dans 30 à 35 % de la population de malades japonais.

Récemment, une importante étude génétique met en évidence une association entre la CBP et le polymorphisme d'un nucléotide dans le gène codant pour la sous-unité alpha de l'interleukine-12 (IL-12 p35) un polymorphisme d'un nucléotide dans le gène codant pour la sous-unité beta de l'interleukine-12 (IL-12 p40) et enfin un autre polymorphisme dans le gène codant pour la molécule CTLA4 (un régulateur négatif de l'activation lymphocytaire). **15**

### IV-2-Facteurs environnementaux

Une rupture de la tolérance avec réaction croisée entre antigène du soi et antigène exogène ou une création de néo-épitope est évoquée.

Le facteur environnemental impliqué dans la CBP peut être infectieux, avec réactions croisées entre antigènes bactériens et mitochondriaux. C'est ainsi que des infections urinaires à Escherichia coli sont volontiers présentes dans les antécédents des malades.

D'autres microorganismes sont suspectés comme les Chlamydia, Lactobacilli, Helicobacter pylori, Mycobacterium gordonae, Novosphingobium aromaticivorans ainsi que des B-rétrovirus.

La création de néo-épitope par liaison du pyruvate déshydrogénase (PDH) à des xénobiotiques, générant ainsi un soi altéré est documentée. **15**

Les facteurs environnementaux non microbiens (tabac, Certains composés organiques halogénés) semblent être liés à la progression de la maladie ou à la gravité de la maladie. **38** Le rôle de certains agents chimiques tels que l'acide 2-octynoïque, contenus dans des produits cosmétiques comme le vernis à ongles, les pesticides et détergents, a été suggéré.

Une relation entre la CBP et le traitement hormonal substitutif serait également possible. **14**



### IV-3-Pathogenèse de la CBP:

La présence d'anticorps anti-mitochondries de type 2 chez 95% des malades dirigés contre des complexes 2-céto-déshydrogénase laisse supposer qu'une rupture de tolérance contre ces molécules occupe une place centrale dans la physiopathologie.

La pathogénie de la CBP semble effectivement faire intervenir une immunité de type cellulaire, comme le laisse supposer l'infiltration de l'épithélium des canaux biliaires inter-lobulaires par des lymphocytes T CD4+ et surtout T CD8+cytotoxiques auto-réactifs.

**Le processus d'amont:** la lésion des cellules de l'épithélium biliaire (CEB) peut résulter soit par des causes immunologiques (perte de la tolérance) soit par d'autres causes non immunologiques.

#### **Les causes immunologiques :**

1. Des réactions croisées entre des molécules bactériennes ou virales (qui contiennent des épitopes immunogènes) et les sous-unités E2 des complexes pyruvates déshydrogénase (PDH) (mimétisme moléculaire).
2. La génération d'un soi modifié (néo-antigène) qui peut apparaître au cours de l'apoptose, rendant les PDH accessibles avec ou sans modification par un xénobiotique.

L'apoptose des cellules épithéliales biliaires a été proposée comme source potentielle de néo-antigènes responsables de l'activation de lymphocytes auto-réactifs.

Les antigènes mitochondriaux sont omniprésents dans toutes les cellules nucléées. Au cours de l'apoptose spontanée ou induite, presque tous les types cellulaires expriment des antigènes mitochondriaux sur la membrane plasmique intacte et dans les bulles apoptotiques.

Dans la plupart des types cellulaires, la libération de séquences lysine-lipoylée des mitochondries pendant l'apoptose entraîne leur oxydation par le glutathion (au cours de la détoxification). Les formes oxydées ne sont pas immunogènes et ne sont pas reconnues par les anticorps anti-mitochondriaux sérique car la glutathionylation masque la reconnaissance des auto-anticorps.

Les cholangiocytes ne lient pas de manière covalente le glutathion aux groupes lysine-lipoylé pendant l'apoptose et l'immunogénicité est conservée. Le PDH-E2 intact dans des fragments apoptotiques peut ensuite être absorbé par des cellules présentatrices d'antigène locales et transféré vers des ganglions lymphatiques régionaux.

3. La sensibilité innée du système immunitaire est accrue chez les patients atteints de CBP, en particulier lorsque les TLR sont activés. Une étude démontrent que les monocytes des patients ne sont pas seulement quantitativement élevés dans le sang périphérique des patients atteints de CBP par rapport aux individus sains, mais plus important encore, produisent des taux accrus de cytokines inflammatoires lorsqu'ils sont exposés à diverses PAMP.

Les mécanismes pour une telle sensibilité accrue ne sont pas encore éclairés mais l'hypothèse la plus proche est que des anomalies peuvent être présentes dans la voie de la régulation négative de l'activation des TLR chez les patients atteints de CBP.

4. Un défaut des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ (naturel) est également discuté dans la rupture de tolérance devant un taux bas de ces cellules chez les malades.

Toutes ces causes immunologiques peuvent déclencher de multiples mécanismes lésionnels qui sont derrière la destruction des cellules de l'épithélium biliaire (CEB) :

- La production d'IgA capables de transcytose à travers les CEB, avec liaison aux PDH entraînant l'inactivation métabolique de la cellule et sa mort.

-La présence d'IgG pouvant reconnaître des molécules de PDH exprimés à la membrane et entraîner un phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) avec les cellules NK.

-Les cytokines produites, en particuliers IFN $\gamma$  (produit par NK, NKT, TH1 et CD8), sont susceptibles d'activer les macrophages et d'augmenter l'expression des molécules HLA de classe I et II.

-L'IL-5 est capable d'activer les polynucléaires (PNE) avec synthèse de protéine basique majeur cytotoxique (protéine cytotoxique qui représente 50 % des protéines granulaires des éosinophiles).

-Une cytotoxicité cellulaire est possible, assurée par les lymphocytes T CD8+ spécifiques des peptides dérivés des PDH-E2.

-L'expression accrue de TNF alpha et de son récepteur par les cellules de l'épithélium biliaire entraîne leur apoptose.

**Les causes non immunologiques:**

-Une infection par rétrovirus dans les CEB avec effet cytopathique direct.

-Une sécrétion des toxines biliaires.

-Une apoptose secondaire à des facteurs d'environnement ou à des toxines biliaires.

-Une sénescence des cellules biliaires.

Après la destruction biliaires, c'est la choléstase qui est responsable **du processus d'aval** (exacerbation des lésions biliaires) par :

-L'activation des cellules stellaires, fibrose, synthèse de cytokines inflammatoires qui exacerbent la choléstase.<sup>15</sup>

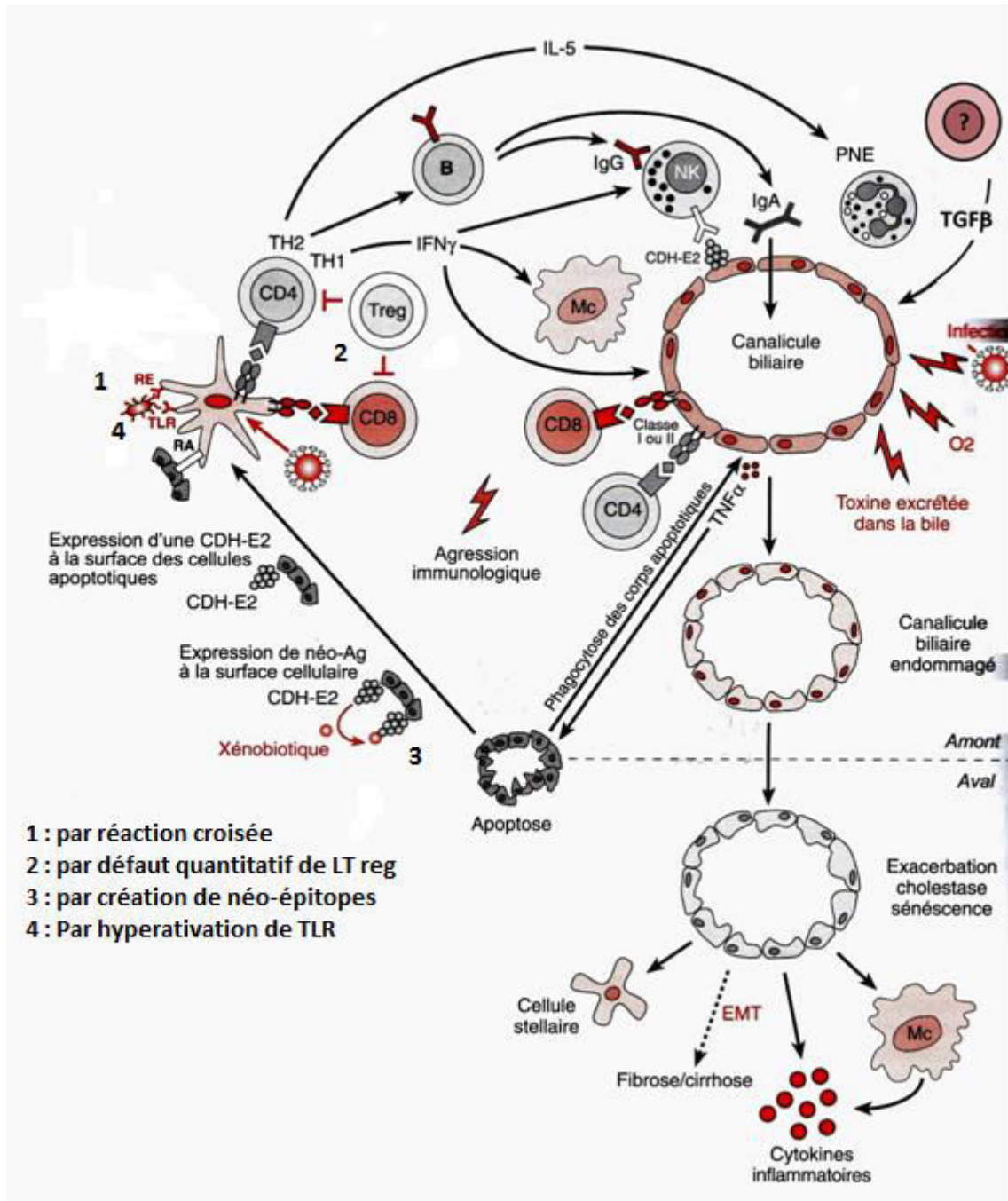


Figure 15: Modèle physiopathologique de la CBP. 15

## V-Diagnostic

### V-1-Diagnostic clinique

La CBP est caractérisée par une disparition progressive à long terme des petites voies biliaires intra-hépatiques et une augmentation parallèle à long terme de la fibrose, entraînant une cirrhose biliaire sur une période de 10 à 20 ans.

Au diagnostic, de nombreux patients sont asymptomatiques diagnostiqués à un contrôle de routine par une augmentation des enzymes hépatiques cholestatiques. Environ 30% d'entre eux resteront asymptomatiques pendant de nombreuses années. Le reste développera des symptômes au cours des 4 prochaines années.

Le symptôme le plus fréquent à la présentation est la fatigue sévère (80%)(qui n'est pas corrélée à la gravité de la maladie). Cependant, des symptômes de dysfonctionnement autonome, tels qu'une hypotension orthostatique, une somnolence diurne excessive ont été rapportés.

Le prurit est le deuxième symptôme le plus fréquent de la CBP, survenant chez 20-70 % des patients. La sévérité de la cholestase et le stade histologique de la maladie ne sont pas corrélés avec l'intensité du prurit.

Les manifestations cutanées avec différents degrés de sévérité sont fréquentes chez les patients atteints de CBP. Des infections fongiques de la peau ont été décrit (Les mycoses plantaires, les onychomycoses et les mycoses interdigitales) même dans les premiers stades histologiques de la maladie. Le dermatographe et la mélanose étaient également très communs. **38**

Chez 38,7% des patients, le symptôme de présentation était une lésion dermatologique de type Xanthélasma et xanthomes sont corrélés avec l'hypercholestérolémie.**41**

L'hépatomégalie; la splénomégalie et l'hypertension portale (HTP) accrue (pression portale au-dessus de 12 mmHg) sont observées avec une maladie progressive et doivent être recherchées, et il est important de reconnaître que l'hépatomégalie est une caractéristique de toutes les maladies hépatiques cholestatique, et peut être observée chez les patients pré-cirrhotiques.**41**

Un manque relatif d'acides biliaires intestinaux conduit à une malabsorption du calcium et de la vitamine D et donc à l'ostéoporose.

### V-2-Diagnostic biologique

Les anomalies des tests biochimiques hépatiques sont caractéristiques d'un syndrome de cholestase avec une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL > 1,5 fois la limite supérieure) et de la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT > 3 fois la limite supérieure). Un syndrome de cytolyse (ASAT et ALAT) minime à modéré est fréquemment observé.

L'hyper bilirubinémie, présente chez seulement un tiers des patients, traduit souvent un stade évolué de la maladie.**14**

Le défaut de la sécrétion biliaire dans la CBP entraîne un taux élevé de cholestérol sérique. Des études antérieures ont montré que 75 à 95% des patients atteints de CBP ont une hypercholestérolémie.

Des changements dans la fonction de synthèse hépatique (l'albumine et le temps de prothrombine....) sont observés avec la progression de la maladie.**41**

### V-3-Diagnostic immunologique

La CBP est une maladie à médiation cellulaire mais les auto-anticorps sont particulièrement utiles au diagnostic. **35**

#### V-3-1 /Les anticorps anti-mitochondries (AAM) :

Les AAM Sont le marqueur immunologique spécifique de la CBP. Il existe dix types d'anticorps anti-mitochondries.

A ce jour, seuls les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) ont un intérêt diagnostique dans la CBP ou ils sont mis en évidence dans 90 à 95 % des cas et conduisent au diagnostic avec une sensibilité et une spécificité élevée.

Les AAM2 sont d'isotype: IgG, IgM et IgA.**15**

#### ❖ Cible antigénique:

Il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre des enzymes de la membrane mitochondriale interne qui catabolisent la décarboxylation oxydative des substrats céto-acides.**1** Ces enzymes sont des multimères de trois types de sous-unités, E1, E2 et E3.

Le principal auto-antigène cible est la sous-unité E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDH-E2 (c'est la cible des AAM2)) qui régule le cycle de Krebs.

Les autres antigènes, moins fréquemment retrouvés, sont les sous-unités E2 de l'oxo-glutarate déshydrogénase (OGDH-E2) et de la 2-oxo-acide déshydrogénase à chaîne ramifiée (BCOADH-E2), ainsi que la protéine E3-BP (E3 binding protein) de la PDH.

Toutes ces sous-unités E2 ont en commun un domaine N-terminal contenant un ou plusieurs sites de liaison à l'acide lipoïque et possèdent une fonction dihydro-lipoamide acétyl-transférase (catalyse le transfert du groupe acétyle en CoA). Les épitopes immuno-dominants reconnus par les AAM2 sont localisés dans le domaine lipoyl. **15**

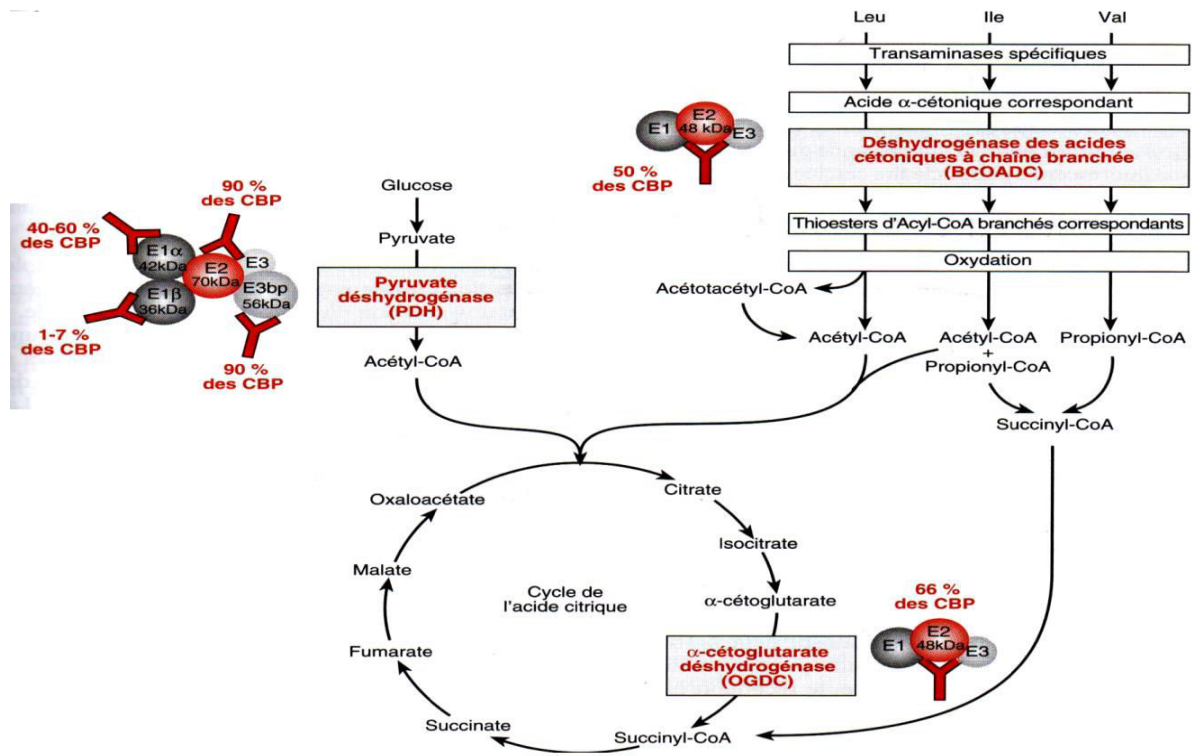


Figure 16: La cible antigénique des anticorps anti-mitochondriaux .15

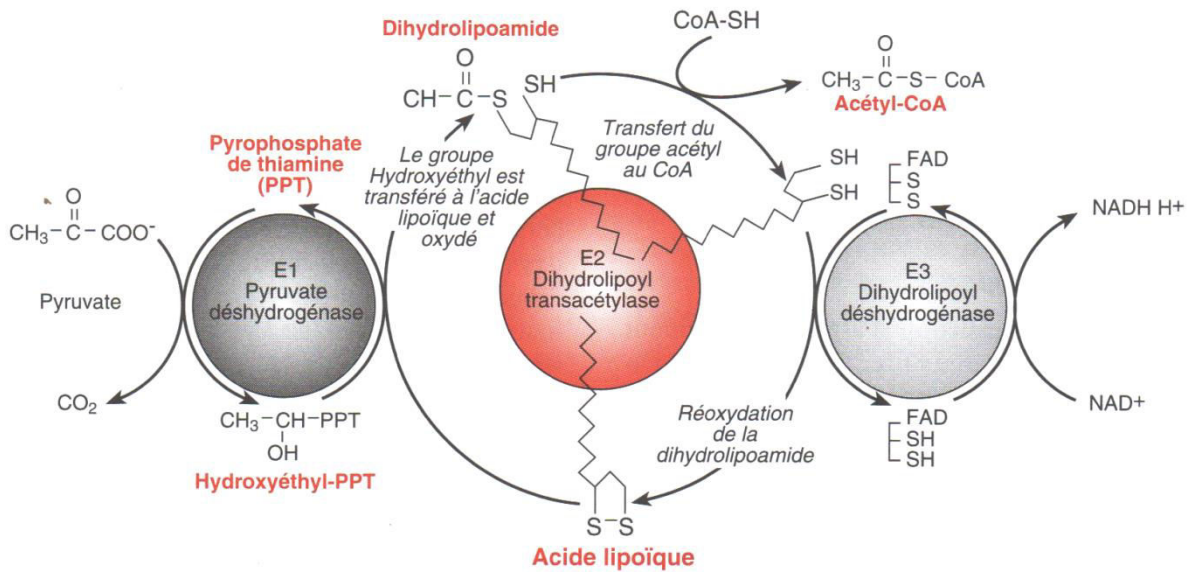


Figure 17 : Le complexe pyruvate -déshydrogénase. 15

AMA	Maladies associées
<b>M1 ,Cardiolipine</b>	Syphilis hépatique
<b>M2 Pyruvate déshydrogénase-E2</b>	CBP et autres atteintes hépatiques chroniques, sclérodermie
<b>M3</b>	Pseudo-lupus (induit par la pyrazolone...)
<b>M4 Sulfite oxydase</b>	CBP (toujours en association avec les M2)
<b>M5, Phospholipides</b>	Lupus avec anticorps anti-phospholipides
<b>M6 Mono-amino oxydases</b>	Hépatite médicamenteuse (Iproniazide)
<b>M7</b>	Myocardite aiguë
<b>M8</b>	CBP
<b>M9 Glycogène phosphorylase</b>	CBP, hépatites virales aiguës et chroniques
<b>M10</b>	CBP (formes précoces)

Tableau 10 : Les types des anticorps anti-mitochondriaux et les maladies associées. 39

❖ **Les techniques de recherche des AAM :**

✓ **Technique de dépistage :**

- **Immunofluorescence indirecte (IFI)** : une technique de première intention pour rechercher les différents auto-anticorps de la CBP.

**IFI sur triple substrat (TS)** : (c'est la technique de première intention pour rechercher les différents auto-anticorps de la CBP).

**Aspect de la fluorescence sur TS:**

- Sur le foie: fluorescence peu intense, granitée, cytoplasmique des hépatocytes. Les canaux biliaires sont faiblement marqués.
- Sur le rein: fluorescence granitée prédominant au niveau du cytoplasme des tubules distaux (D) du rein. la fluorescence des tubules proximaux (P) est légèrement inférieure, telles que:  $D > P1$  et  $P2 > P3$ .
- Sur l'estomac: la fluorescence prédomine de façon très nette sur les cellules pariétales; les cellules principales sont très faiblement marquées. L'existence de fine stries dans le tissu musculaire lisse est un signe très évocateur.



✓ **Technique d'identification :**

<b>ELISA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Différents Ag peuvent être utilisés : extrait mitochondrial, PDH.</li> <li>• Cependant, la sensibilité et la spécificité de cette technique pour l'identification des AAM reste débattue ces techniques sont progressivement abandonnée au profit du dot blot, plus adapté aux petites séries.</li> </ul>
<b>Inhibition de l'activité enzymatique de la PDH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette technique récente a pour avantage d'être automatisable.</li> <li>• Elle est encore très peu utilisée.</li> </ul>
<b>Western blot</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe une bonne concordance entre l'IFI et le western blot, cependant ce dernier est plus sensible , il permet de déceler 2 % de CBP supplémentaire et reste positif après transplantation hépatique , contrairement à l'IFI ou 50 % des sérums deviennent négatifs.</li> <li>• Inversement les cas d'IFI + avec western blot -correspondent majoritairement à des patients ayant une HVC.</li> </ul>
<b>Immunodot</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présente sensiblement les mêmes performances que le western blot pour la détection des AAM2</li> <li>• Les Ag utilisés sont essentiellement des Ag purifiés contenant la PDH-2ou l'association PDH-2 +OGDC+BCOAD</li> <li>• Les Ac anti-PDH-E1a ou E1b ne pourront donc pas être détectés par cette technique, d'où le profil IFI+, immuno dot Seul le western blot permettra une caractérisation exacte de ces auto-Ac.</li> <li>• Ces techniques se sont très développées et ont supplanté les techniques ELISA qui utilisent des Ags similaires.</li> </ul>

Tableau : 11 Technique d'identification des AAM

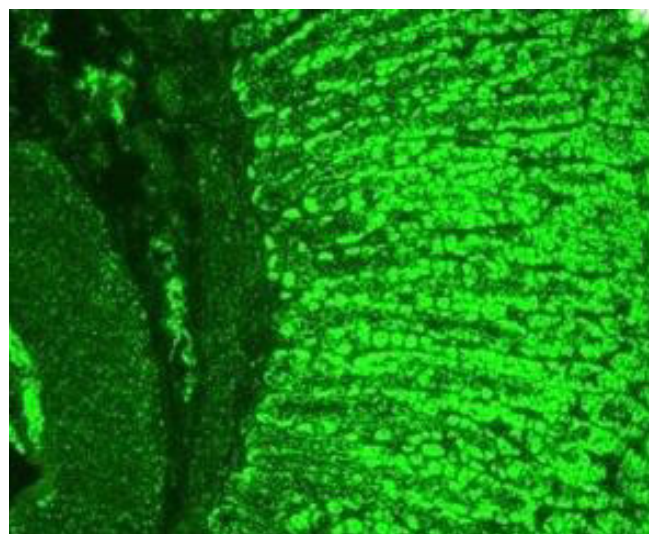


Figure 18 : AAM sur coupe de l'estomac de rat par IFI .44



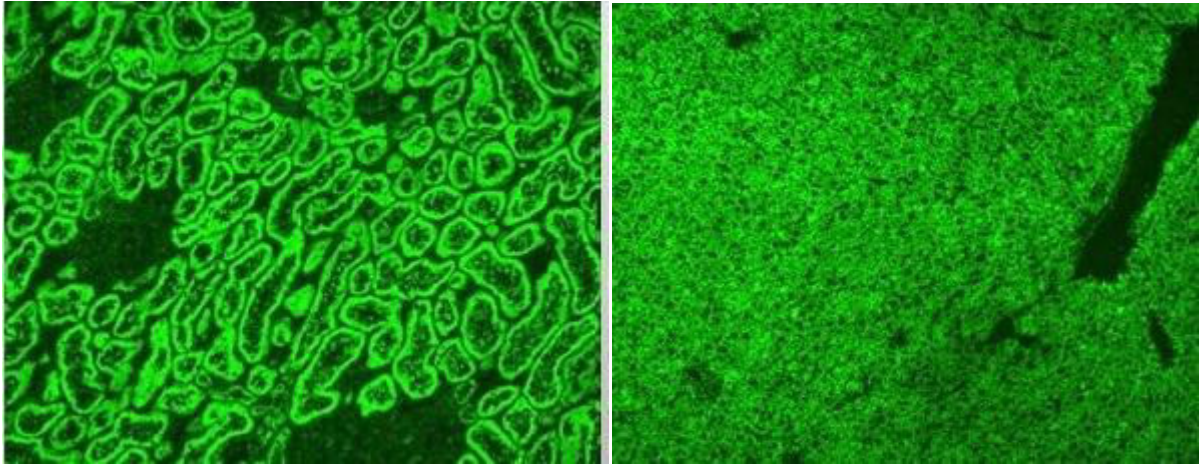


Figure 19: AAM sur coupe de rein de rat par IFI.44

Figure 20 : AAM sur coupe du foie de rat par IFI. 44

**L'IFI sur cellules HEP-2 (cellules de carcinome laryngé humain):**

La fluorescence est cytoplasmique, de type filamento-granulaire à renforcement péri-nucléaire, s'effilochant vers la périphérie.

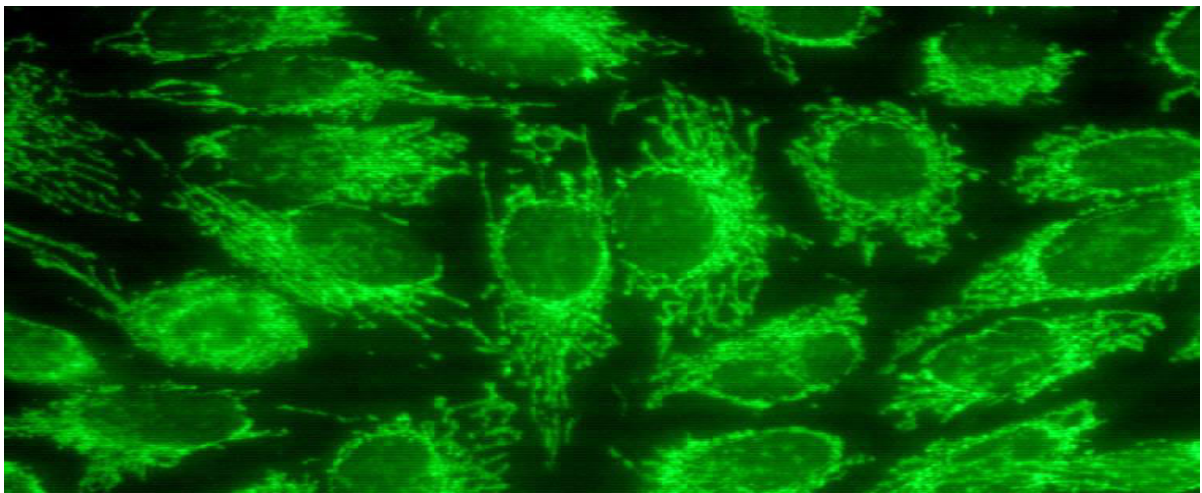


Figure 21 : Les AAM sur cellules Hep-2 .44

❖ Intérêt des AAM dans la CBP:

<b>Intérêt diagnostique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité, 90 à 95 %</li> <li>✓ CBP sans AAM2 (5%)= CBP séronégative ou cholangite auto-immune.</li> <li>• Spécificité &gt;95 % (marqueurs quasi spécifiques de la CBP).</li> <li>✓ Les AAM2 permettent le diagnostic différentiel entre CBP et les autres cholestases intra-hépatiques</li> </ul> <p>En pratique, l'extrême spécificité des AAM2 pour la CBP, permet de poser le diagnostic sur la seule association de ces Ac à une cholestase sans obstruction des gros canaux. Le diagnostic peut également être posé sur la seule association d'une cholangite destructrice suppurée et la détection des AAM2, même en l'absence de signes de cholestase.</p>
<b>Intérêt pronostique</b>	La présence des AAM n'a pas un impact clinique, vu que les patients AAM négatifs ont le même phénotype et pronostic (5-10 % des CBP sont AAM négatif = cholangite auto-immune )
<b>Marqueurs de prédiction</b>	<p>Peuvent être détectés plusieurs années avant le début de la maladie</p> <p>Quelques auteurs suggèrent l'importance de la détection précoce des AAM , avant le début clinique de la maladie , afin de permettre un diagnostic précoce de la CBP et d'améliorer son pronostic.</p>

Tableau 12: Intérêt clinique des AAM. 35

Les AAM2 permettent le diagnostic différentiel entre CBP et autres cholestases intra-hépatiques et peuvent être détectés très précocement, dans les formes asymptomatiques de la maladie. Ils n'ont par contre, aucune valeur pronostique. Le titre (généralement supérieur à 1/80) est stable au cours de la maladie et indépendant de la gravité de celle-ci et de la réponse au traitement.

**V-3-2 -Auto-anticorps antinucléaires (AAN):**❖ Les auto-anticorps anti-gp210 des pores nucléaires :

Les auto-anticorps anti-gp210 décrits entre 1985- 1990 représentent le second marqueur immunologique de la CBP et sont actuellement les seuls auto-anticorps anti-membrane nucléaire qui peuvent être caractérisés en pratique courante.42

Ces auto-anticorps ont pour cible une glycoprotéine de 210 kDa localisée à la jonction des membranes interne et externe en regard des pores nucléaires. Son extrémité N-terminale ainsi que 95 % de la masse de la protéine est dans la lumière de la citerne péri-nucléaire. Faisant suite à un seul domaine transmembranaire, une courte portion C-terminale localisée dans le cylindre du pore porte l'épitope dominant dans ses quinze derniers acides aminés.

Les auto-anticorps anti-gp210 sont très spécifiques de la CBP (99 %) ; leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AAM2 ; cependant, ils ne sont présents que dans 20 à 50 % des CBP.

Il est maintenant bien établi que ces auto-anticorps sont des marqueurs de mauvais pronostic. En effet, Itoh et al ont observé une mortalité plus importante dans le groupe de CBP avec anti-gp210.

❖ **Les auto-anticorps anti-SP100 :**

Ces auto-anticorps sont dirigés contre des protéines solubles acides de 53 KDa localisées dans les corps nucléaires. Ces protéines sont des trans-activateurs transcriptionnels.

Les anticorps anti-Sp100 sont présents dans 10 à 40 % des CBP, et leur spécificité dans un contexte d'hépatopathie varie selon les études de 80 à 98 %. Leur valeur pronostique est moins bien établie que celle des anti-gp210. Ils seraient associés, dans une moindre mesure, à une progression histologique plus rapide de la maladie et à une fréquence plus grande d'infection urinaire.

Enfin, ils sont plus fréquents dans les CBP séronégatives (sans AAM2), soit seuls, soit associés aux anticorps anti-gp210 (3%), ou aux anticorps anti-récepteur de la lamine B (La lamine est une protéine fibreuse qui forme la lamina nucléaire). **42**

Les autres auto-anticorps antinucléaires : tels que les auto-anticorps anti-centromère, anti-SSA, anti-SSB (CREST, syndrome sec respectivement), sont fréquemment associées à la CBP. **26**

❖ **Technique de recherche des AAN :**

✓ **Technique de dépistage :**

- **IFI sur cellules Hep-2 (Human Epithelioma cells-2):**

L'IFI sur cellules Hep-2 sert au dépistage des auto-anticorps antinucléaires qui sont inconstamment positifs dans la CBP :

\* Une fluorescence de la membrane nucléaire est évocatrice d'anticorps anti-gp210. Une fluorescence nucléaire de type nuclear dot est évocatrice d'anticorps anti-Sp100 sur cellules HEp-2.

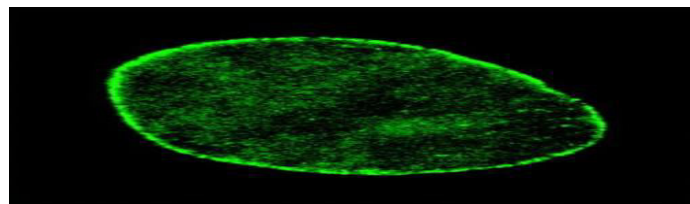


Figure 22 : Les anti gp210 sur cellules Hep-2 **44**

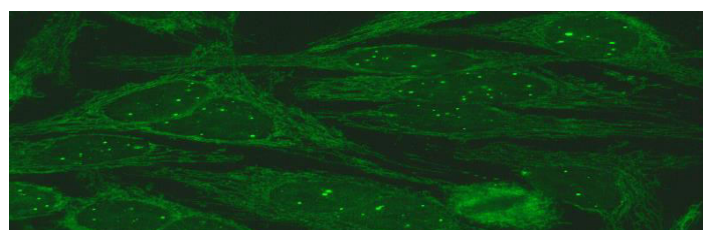


Figure 23: Les anti-sp-100 sur cellules Hep-2 . **44**

✓ **Les techniques d'identification**

Les auto-anticorps anti-gp100 et les anti-Sp100 sont maintenant identifiés par ELISA ou immunodot .

**L'intérêt des anti-gp210 et anti-sp100 dans la CBP :**

Intérêt diagnostique	Spécificité Ac anti-gp210 : >99 % Sensibilité : Ac anti-gp210 : 30 % Ac anti sp-100 : 10 à 20 % Les Ac anti -gp210 ou anti Sp-100 trouvent un intérêt dans le diagnostic des rares cas de CBP sans AAM (cholangite auto-immune) (<10% des cas).
Intérêt pronostique	Ces Ac sont des marqueurs de mauvais pronostic Les Ac anti-gp210 et les Ac de type dots nucléaires sont associés à une progression histologique plus rapide de la CBP. Mortalité plus importante dans le groupe avec anti gp 210.

Tableau 13 : Intérêt clinique des anticorps anti-gp210 et anticorps anti-Sp100. **46**

**V-3-3-Dosage pondéral des immunoglobulines (taux des immunoglobulines)**

Une hypergammaglobulinémie polyclonale portant essentiellement sur les IgM est fréquemment associée à la CBP, mais non systématiquement retrouvée. **35**

**V-4 -Diagnostic histologique**

La biopsie hépatique n'est pas toujours nécessaire.

Les lésions histologiques sont classées en quatre stades selon la classification de Sheuer (1997).

<b><u>Stade 1</u></b>	<b>Lésions florides de cholangite destructive granulomateuse .Figure1</b>
<b><u>Stade 2</u></b>	Prolifération ductulaire périportale. Figure 2
<b><u>Stade 3</u></b>	Fibrose septale extensive sans cirrhose.
<b><u>Stade 4</u></b>	Cirrhose.

Tableau 14 : Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Sheuer (1997) .**14**

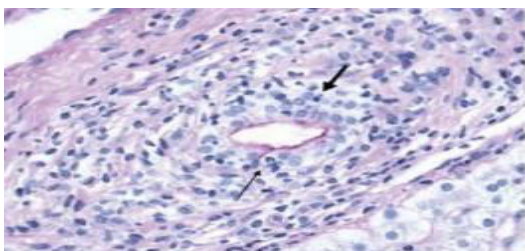


Figure 24: Stade histologique1 de la CBP. **14**

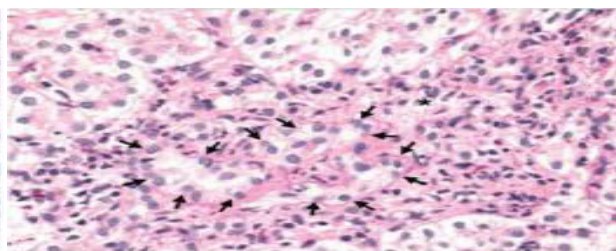


Figure 25 : Stade histologique 2 de la CBP. **14**

**VI-Diagnostic positif :**

Dans 90% des cas, la CBP est une pathologie qui touche les femmes  $\geq 40$  ans, le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic positif repose sur au moins 02 critères des 03 suivants :

- 1) anomalies chroniques des tests enzymatiques hépatiques prédominant sur les enzymes de cholestase (PAL $>1,5 \times N$ ) / (GGT  $>3 \times N$ ) .
- 2) Les AAM  $\geq 1/40$  en IFI (sensibilité  $\geq 90\%$ , spécificité  $\geq 95\%$ ) ou positifs en blot ou ELISA;
- 3) lésions de cholangite inflammatoire destructrice des canaux biliaires inter-lobulaires.

L'absence de lésions de cholangite destructrice n'élimine pas le diagnostic (présentes uniquement dans 30-40% des cas). .45

**VII-Diagnostic différentiel :**

Maladie	Diagnostic différentiel
<b>Une cholestase extra hépatique</b>	Il se fait par une échographie biliaire et pancréatique
<b>Hépatites cholestatiques médicamenteuses</b>  (Les médicaments les plus incriminés sont l'amoxicilline, l'acide clavulanique, l'allopéridol, l'imipramine, les phénothiazines)	Les éléments permettant le diagnostic sont : - L'amélioration de la cholestase à l'arrêt du médicament. - L'absence d'AAM.
<b>Hépatite auto-immune</b>	Le problème se pose chez les patients qui présentent certains traits communs aux deux affections. La présence ou l'absence d'AAM est souvent sans intérêt dans les cas difficiles et la décision finale doit reposer sur l'interprétation des biopsies hépatiques .
<b>Cholangite sclérosante primitive</b>	La CSP détermine un tableau de cholestase progressive similaire à celui réalisé par la CBP mais: - L'absence d'AAM ; - Les données de la cholangiographie permettant dans la majorité des cas de rétablir le diagnostic.
<b>La sarcoïdose</b>	Les caractéristiques distinctes des deux granulomatoses sont : les manifestations extra-hépatiques et les marqueurs d'auto-immunité. Une seconde lecture anatomo-pathologique et la présence d'un autre foyer de lésions granulomateuses est parfois nécessaire. Ils peuvent survenir, concomitamment, chez un même patient et constitue, de ce fait, un véritable challenge diagnostique.
<b>La cirrhose biliaire secondaire</b>	Provoquée par une obstruction permanente des voies biliaires généralement traumatique.
<b>La ductopénie idiopathique de l'adulte</b>	Il n'y a pas de prise médicamenteuse, les AAM sont négatifs et la cholangiographie est normale.

Tableau 15 : diagnostic différentiel de la CBP. 39



**VIII -Maladies auto-immunes associées :**

Maladies auto-immune associées	Pourcentage (%)
Polyarthrite rhumatoïde	10
Thyroïdite d'Hashimoto	5-15
Maladie coéliquie	6
Syndrome de Sjogren	1-10
Lupus érythémateux disséminé	2-5
Sclérodemie	1-3

Tableau 16 : Maladies auto-immunes associées à la CBP.**39****IX-Traitement**

L'objectif principal du traitement est d'améliorer la cholestase, d'éviter ainsi la progression des lésions du foie qui entraînent par la suite la cirrhose et d'arriver à une survie sans transplantation. **39**

**IX-1- traitement non spécifique :**

Le signe	Le traitement.
<b>L'asthénie</b>	Il faut exclure les autres facteurs contributifs, notamment une atteinte thyroïdienne associée. <b>39</b>
<b>Le prurit</b>	En 1 ère intention: la cholestyramine. En 2ème intention: la rifampicine. En 3ème intention: l'naltrexone. En 4ème intention : la sertraline . <b>43</b>
<b>L'ostéopénie</b>	Le calcium et la vitamine D (en l'absence de calculs rénaux) Alendronate (en cas d'ostéoporose démontrée) L'exercice physique est aussi utile pour lutter contre l'ostéoporose. <b>39</b>
<b>L'hypercholestérolémie</b>	En prévention secondaire, mais en prévention primaire uniquement en cas de facteurs de risque associés : HTA, Diabète type2, baisse du HDL-c L'AUDC est un traitement efficace Les statines (l'Atorvastatine) et le bézafibrate peuvent aussi être administrés. <b>39</b>

Tableau 17 : traitement non spécifiques à la CBP.

**IX -2-Traitement de fond de la CBP****IX 2-1-L'acide ursodésoxycholique**

L'AUDC est la seule molécule approuvée à ce jour pour le traitement de la CBP.

L'AUDC est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme et qui exerce un effet sur la circulation entéro-hépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine. On lui prête aussi un effet immunomodulateur et de diminution de

l'apoptose des cellules biliaires permettant de retarder la progression histologique vers la cirrhose et d'améliorer la survie sans transplantation.**35**

Il n'y a pas de traitement de 2ème intention valide en cas de réponse incomplète à l'AUDC.**43**

### ***IX -2-2/La transplantation hépatique***

La transplantation hépatique est efficace pour cette pathologie **35**. Il faut l'envisager lorsque la bilirubine dépasse 100 mmol/L, ou en cas de cirrhose décompensée, et s'il n'y a pas de contre-indication extra-hépatique.

Les résultats globaux sont très bons avec une survie actuarielle a 5 ans de 80 a 85 %. Après la transplantation, le syndrome de cholestase disparaît rapidement. Les anticorps anti-mitochondries persistent habituellement, mais leur taux diminue.**43**

La transplantation hépatique est la seule option qui reste pour les malades aux stades terminaux de la maladie.**39**

## ❖ CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE

### I-Introduction

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une pathologie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques. Elle est souvent associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en particulier la rectocolite hémorragique.

C'est une affection dont le mécanisme reste inconnu affectant le plus souvent l'homme jeune de moins de 40 ans, et dont l'histoire naturelle est caractérisée par une évolution presque constante vers la cirrhose biliaire secondaire et ses complications (l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique). **47**

### II-Historique

La première description de la cholangite sclérosante est attribuée à Delbet en 1924 .En 1958, J. Seymour et al ont fait la distinction entre la forme primaire et secondaire de la maladie.

L'apparition de la cholangiographie endoscopique rétrograde (ERC) dans les années 1970 et la cholangiographie par résonance magnétique (MRC) dans les années 1990 ont permis une meilleure compréhension de la prévalence réelle de ce trouble et facilité une étude attentive de son histoire naturelle. Néanmoins, de nombreux aspects de la CSP restent mal compris ; Le manque le plus notable est la mal connaissance de son étiologie et de la thérapie médicale efficace prouvée.**47**

### III-Epidémiologie

L'incidence est de 1/100.000 habitants .Sa prévalence n'est pas bien connue, mais elle peut être estimée entre 8-14/100.000 habitants pour les hommes et 6,8 /100.000 habitants pour les femmes.

Aux USA la prévalence est estimée à 20,9 par 100 000 chez les hommes et 6,3 par 100 000 chez les femmes. Toutes les races peuvent être touchées. C'est une maladie masculine le plus souvent dans 70%. Elle affecte le sujet entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune et l'âge moyen est de 40 ans. Contrairement à la CBP cette pathologie peut affecter les enfants. Il y a une prédisposition génétique qui augmente de 100 fois entre frères et sœurs. **48**

### V-Diagnostic

#### V-1-Diagnostic clinique

Bien que de nombreux patients atteints de CSP soient asymptomatiques au moment du diagnostic, des symptômes classiques tels que la jaunisse, la douleur abdominale, la fatigue et le prurit sont souvent rapportés. Beaucoup ont une hépatomégalie ou une splénomégalie, mais seule une faible proportion présentera des signes d'hypertension portale.

Les caractéristiques d'autres troubles auto-immuns, tels que les maladies thyroïdiennes, sont présentes dans environ 20% des cas et la CSP peut également se présenter comme un syndrome de chevauchement de l'hépatite auto-immune dans 8% des cas.**48**



### V-2-Diagnostic biologique

Les tests biochimiques sériques indiquent généralement une cholestase; l'élévation de la phosphatase alcaline sérique est l'anomalie biochimique la plus commune dans CSP.**49** Cependant, une activité normale de la phosphatase alcaline n'exclut pas le diagnostic.

Les taux sériques d'aminotransférases sont élevés chez la majorité des patients (2-3 fois les limites supérieures de la normale), mais comme la phosphatase alcaline peut également être dans la plage normale. **47**

Les taux sériques de bilirubine sont normaux au diagnostic chez la majorité des patients. Les taux sériques d'IgG sont modérément élevés chez environ 60% des patients (1,5 fois la limite supérieure de la normale. **49**

### V-4 -Diagnostic histologique

La biopsie du foie chez les patients présentant des signes radiographiques de CPS n'est pas nécessaire pour le diagnostic, elle peut être normal lorsque seuls de grands canaux sont impliqués Cependant, lorsqu'elle est réalisée, les caractéristiques comprennent la prolifération des voies biliaires, la fibrose péri-ductale avec desquamation typique. "Lésions (présentes chez moins de 15% des patients avec PSC), inflammation péri-canalaire et oblitération des voies biliaires.**47**

### V-3-Diagnostic immunologique

Plusieurs auto-anticorps ont été détectés dans le sérum de patients atteints de CPS, indiquant un état altéré de la réponse immunitaire ou de la régulation immunitaire. Cependant, aucune spécificité ou sensibilité ne peut être utilisée pour le dépistage ou le diagnostic.**47**

L'anticorps anti-mitochondrial caractéristique de la cirrhose biliaire primitive n'est pas retrouvé. Des anticorps anti-muscle lisse et antinucléaire, ainsi que des anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles peuvent être trouvés.**50**

### VI-La CSP associée à l'IgG4 :

La cholangite sclérosante liée à l'IgG4 est une entité récemment reconnue comme une maladie représentant la manifestation biliaire d'un trouble multi-organiques (Atteinte pancréatique associée dans 80 à 90 % des cas) caractérisé souvent (mais pas toujours) par des taux sériques élevés d'IgG4.**51.52**

C'est la cause la plus fréquente de sténose biliaire chez les patients atteints de pancréatite auto-immune, mais elle peut survenir en l'absence d'une atteinte pancréatique caractéristique.**51**

La maladie a touché principalement les hommes dans la soixantaine (âge moyen, 63 ans).**53** Les patients présentent fréquemment un ictère indolore (77%) et sont moins susceptibles d'avoir une MICI associée.

La cholangite sclérosante liée à l' IgG4 répond généralement au traitement par corticoïdes, bien que la rechute soit fréquente après le retrait des stéroïdes, en particulier chez les patients présentant des sténoses proximales. **52**

### **VII -Traitement de la CSP**

L'acide ursodesoxycholique (AUGC) est la principale proposition thérapeutique.  
L'adjonction avec les corticoïdes est recommandée lorsqu'une composante auto-immune est identifiée. **54**

### ❖ Syndrome de chevauchement:

Le concept de syndrome de chevauchement s'applique aux patients qui présentent les caractéristiques de cirrhose biliaire primitive (CBP) ou de cholangite sclérosante primitive (CSP) d'une part et les caractéristiques d'HAI d'autre part, simultanément ou consécutivement.

En d'autres termes, un petit nombre de patients atteints de CBP ou CSP présentent les caractéristiques clinicopathologiques de l'HAI, y compris des taux élevés d'IgG, la positivité de AAN / anti-ML, une augmentation importante des transaminases et une hépatite d'interface dans l'histologie hépatique au moment du premier diagnostic ou pendant le traitement de la CBP ou de la CSP. Cependant, il n'existe pas de norme objective permettant de juger si la CBP / CSP ou l'AIH est la maladie dominante chez le même patient.

Le syndrome de chevauchement est divisé en quatre catégories. La majorité des cas de syndrome de chevauchement sont considérés comme un chevauchement CBP-HAI.

La standardisation des critères de diagnostic des syndromes de chevauchement n'a pas été encore réalisée, car ces troubles sont peu fréquents. Il reste difficile de savoir si ces syndromes de chevauchement forment une entité pathologique distincte ou ne sont que des variantes des principales hépatopathies immunitaires.

Cependant, Les syndromes de chevauchement doivent toujours pris en compte une fois qu'une maladie hépatique auto-immune a été diagnostiquée.

#### ➤ syndrome de chevauchement CBP/HAI Overlap syndrome :

Le syndrome de chevauchement CBP-HAI est la forme la plus fréquente, touchant près de 20% des adultes souffrant de CBP.

Le diagnostic de chevauchement CBP-HAI repose sur la présence de caractéristiques des deux maladies (HAI et CBP)

Les Présentations qui soulèvent ce trouble couvrent :

- Un chevauchement immunosérologique: AAN positif /Titres anti-ML et IgG élevés en association avec CBP positive à l'AMA; ou la positivité de l'AMA dans l'HAI.
- Un chevauchement biochimique: ASAT / ALAT > 5xN chez les patients atteints de CBP ; ou PAL > 3xN chez les patients avec HAI (ou  $\gamma$ GT > 5xN chez les enfants).
- Un chevauchement radiologique: caractéristique clinique de l'HAI avec des anomalies cholangiographiques indicatives d'une cholangiopathie inflammatoire.
- Un chevauchement histologique: infiltrat lymphoplasmocytaire et hépatite d'interface sur biopsie du foie avec des lésions biliaire indiquant soit CBP.

Les patients atteints de ce type de chevauchement présentaient des caractéristiques typiques de la CBP (AMA-M2 positif, lésions des voies biliaires compatibles avec la CBP), mais une image plus hépatique qu'un groupe de patients atteints de CBP.

Ils présentaient aussi un type HLA prédominant B8, DR3 ou DR4 similaire à celui de l'HAI et une bonne réponse au traitement aux corticostéroïdes, ce que l'on a donc appelé «CBP, forme hépatique». **85**

➤ Syndrome de chevauchement CSP et HAI :

Un syndrome de chevauchement avec HAI et CSP doit être suspecté si un patient présente des signes biologiques, immunologiques et histologiques habituels d'HAI :

- a)-élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N.
- b)-élévation des IgG supérieure à 1,5 N ou présence d'anti-ML de spécificité anti-actine.
- c)- Des lésions inflammatoires periportales et lobulaires marquées. **2/7**

Cette variante de la CSP est diagnostiquée chez 1,4 à 17% des patients atteints de CSP, et le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes souffrant de troubles du comportement alimentaire ou de la survie infantile **7**

➤ Traitement :

Le traitement des syndromes de chevauchement est empirique, car des essais contrôlés ne sont pas disponibles pour ces maladies rares.

Le traitement anticholestatique par l'acide ursodésoxycholique est généralement associé à un traitement immunosuppresseur par les corticostéroïdes et / ou l'azathioprine dans les syndromes de chevauchement HAI-CBP et HAI-CSP. Dans la maladie en phase terminale, la transplantation hépatique est le traitement de choix.**86**

# **CHAPITRE II :**

## **MATERIEL ET METHODES**

## I- Objectifs de l'étude:

### Objectif principal:

Déterminer l'intérêt de l'exploration immunologique dans les maladies auto-immunes du foie.

### Objectif secondaire:

Etudier les caractéristiques épidémiologiques cliniques biologiques et immunologiques des maladies auto-immunes du foie à l'unité d'immunologie CHU Blida unité HASSIBA BEN BOUALI.

## II- Matériels et méthodes :

### 1- Patients

Il s'agit d'une étude rétro-prospective allant de janvier 2017 à juin 2018.

Notre étude a porté sur 33 patients, présentant une hépatopathie auto-immune (CBP et HAI), provenant de différents services (principalement gastro-entérologie et médecine interne) avec une fiche de renseignements remplie par le médecin traitant (annexe 1).

L'âge des patients varie entre : 16 et 82 ans avec une moyenne de 46,94.

Notre population est constituée de 25 femmes pour 8 hommes. Avec un sexe ratio 0,32.

Parmi ces 25 patients, 18 sont atteints d'HAI et 15 de CBP.

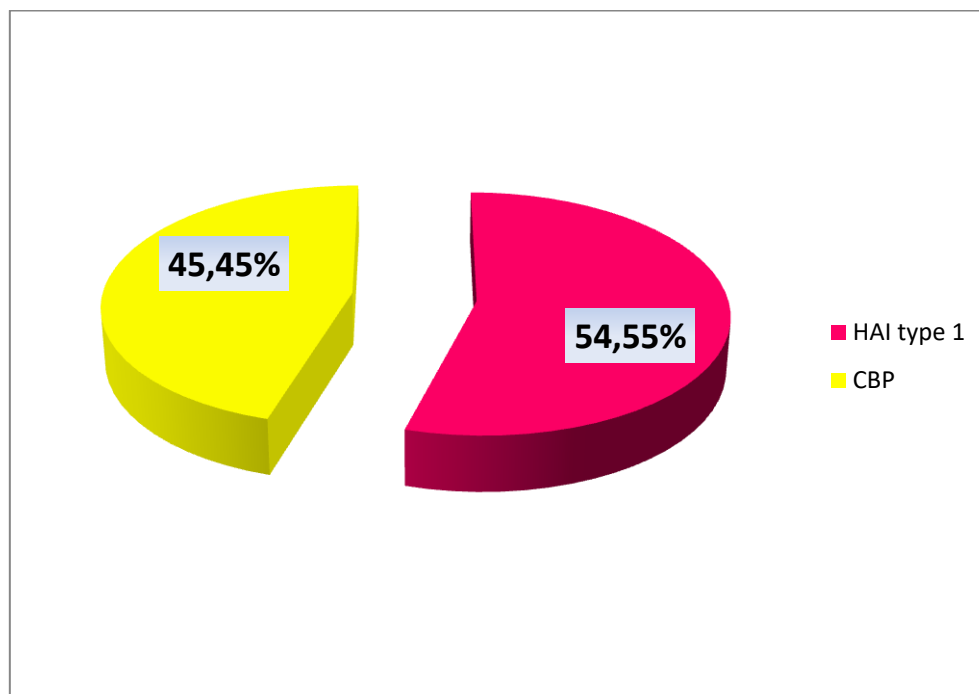


Figure 26 : Répartition selon l'hépatopathie auto-immune.

## 2-Méthodes

### a. Technique de dépistage des hépatopathies auto-immunes: Immunofluorescence indirecte (IFI)

#### ✓ Principe d'IFI :

Dans la technique IFI, les échantillons sont incubés avec l'antigène fixé sur la lame et les anticorps non liés sont éliminés au lavage. Le substrat est incubé avec un conjugué fluorescéine spécifique et le réactif non lié est ensuite éliminé au lavage. Lorsqu'ils sont vus à l'aide d'un microscope fluorescent, les échantillons ayant une réaction positive aux auto-anticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou des noyaux où l'auto-anticorps s'est lié.

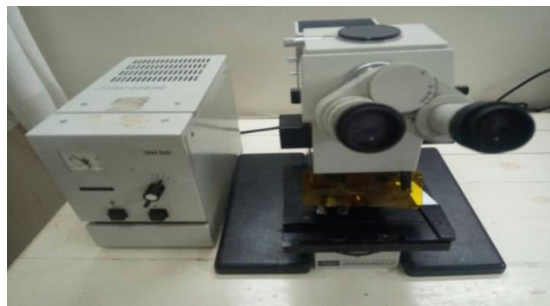


Figure 27: Microscope à fluorescence.

#### ❖ IFI sur Hep-2 (NOVALITE):

##### ✓ Principe :

On utilise des cellules (human epithelial cell line type 2(Hep-2), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines.

Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules Hep-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les anticorps fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. La fluorescence observée peut avoir différents aspects, notamment : homogène ou diffus, périphérique, moucheté ou nucléolaire.

#### Interprétation des résultats

- Réaction négative: une coloration spécifique est  $\leq$  au témoin négatif du système IFI.
- Réaction positif : une coloration nucléaire spécifique est  $\geq$  au contrôle négatif du système IFI

#### Interprétation de l'aspect:

Différents marquages nucléaire ou cytoplasmique peuvent apparaître en fonction des types et quantités relatives d'auto-anticorps présents dans l'échantillon.( **annexe 2**)

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

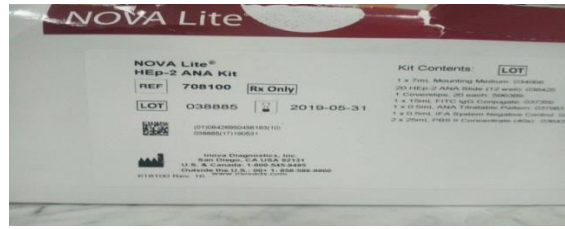


Figure 28: Une lame d'IFI sur Hep-2.

Figure 29: Réactif d'IFI sur Hep-2.

### ❖ IFI sur triple substrat (TS) (NOVALITE):

#### ✓ Principe

On utilise trois tissus différents (foie, rein et estomac) pour identifier plus facilement les auto-anticorps en comparant les résultats obtenus avec chaque tissu.

Les sérums de patients et les contrôles appropriés sont incubés sur les coupes de tissus. Les anticorps non spécifiques sont éliminés par lavage. Un conjugué approprié marqué à la fluorescéine est appliqué. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et la lecture des lames s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence. La positivité des échantillons se traduit par un marquage fluorescent de certaines régions de la coupe de tissu sur lesquelles sont accrochés les auto-anticorps.

#### ✓ Interprétation des résultats :

##### • Résultats négatifs

Le contrôle négatif peut présenter un très léger bruit de fond vert pâle sur toutes les coupes de tissu, mais en aucun cas une fluorescence franche.

**Résultats positifs :** une fluorescence significative apparaît dans les organelles des tissus spécifiques. (annexe3)



Figure 30: Lame d'IFI sur triple substrat.

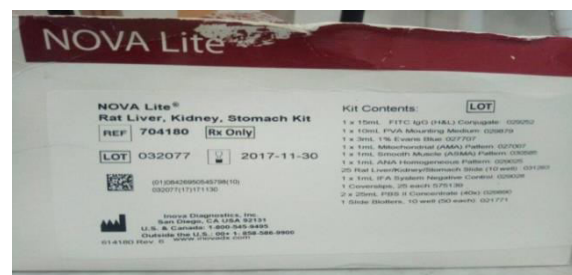


Figure 31 : Réactif d'IFI Hep-2 sur TS.



**b .Technique d'identification des hépatopathies auto-immunes: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) :**

❖ **Identification des AAM2 (M2) QUANTA LITE:**

✓ **Principe**

L'antigène recombinant purifié par affinité (MIT3) est lié aux puits d'une plaque de micro-puits. Des contrôles pré-dilués et des sérums de patients dilués sont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les auto-anticorps mitochondriaux présents de se lier à l'antigène immobilisé.les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage.

Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps des patients. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage .L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée .Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits échantillon et celle des puits de contrôle.

**Interprétation des résultats :**

Les échantillons sont jugés négatifs, douteux ou positifs selon le tableau ci-dessous :

<b>Négatif</b>	$\leq 20$
<b>Douteux</b>	20,1-24,9
<b>Positif</b>	$\geq 25$

Tableau 18 : Interprétation des résultats d'ELISA (M2 QUANTA LITE).



Figure 32 : Réactif d'ELISA (MIT3).

➤ **Identification des anti-ML QUANTA LITE:**

**Principe :**

L'antigène F-actine est purifié et fixé sur les puits d'une plaque de microtitraion. Les contrôles pré-dilués et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits.

Une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps F-actine IgG présent dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage .un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajoutés dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage.

## CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée.

Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits d'échantillon et celle des puits de contrôles.

### ✓ **Interprétation des résultats :**

Les échantillons sont jugés négatifs, équivoques ou positifs selon le tableau ci-dessous:

Négatifs	$\leq 20$
équivoques	20,1-24,9
positifs	$\geq 25$

Tableau 19 : Interprétation des résultats d'ELISA (ASMA QUANTA LITE).

1. Un résultat positif aux IgG anti-actine F indique la présence d'anticorps F-actine IgG.
2. Un résultat négatif indique l'absence d'anticorps F-actine IgG ou bien un taux d'anticorps en dessous de la valeur seuil.

# **CHAPITRE III :**

## **RESULTATS**

❖ Caractéristiques épidémiologiques des patients:

• Répartition selon le service d'origine :

✓ HAI

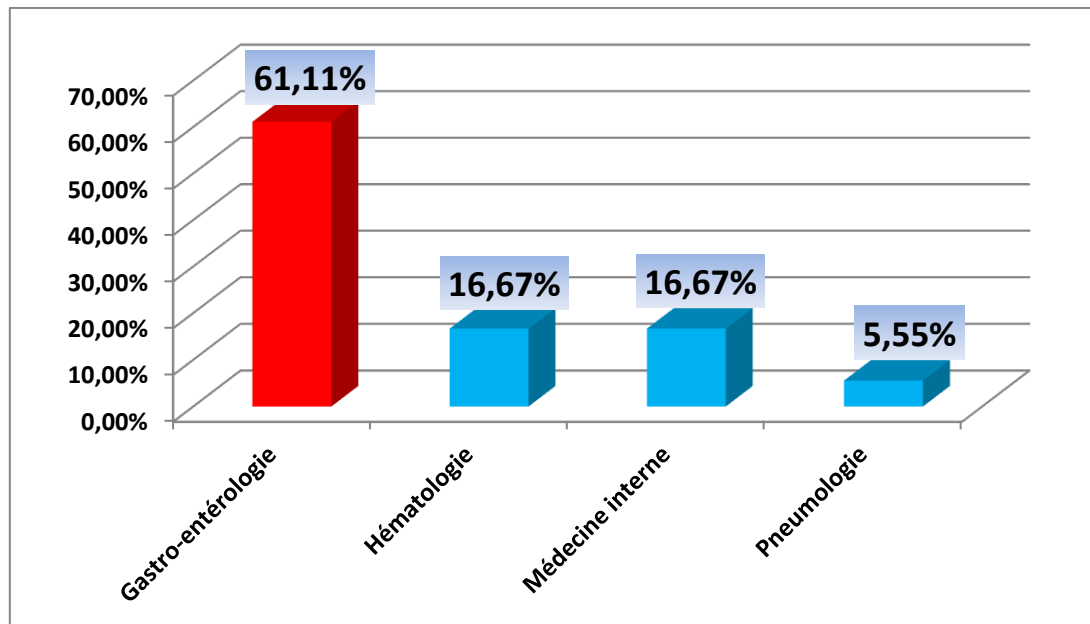


Figure 33 : Répartition selon le service d'origine.(HAI)

La plupart des patients sont adressés par les service de gastro-entérologie.

✓ CBP

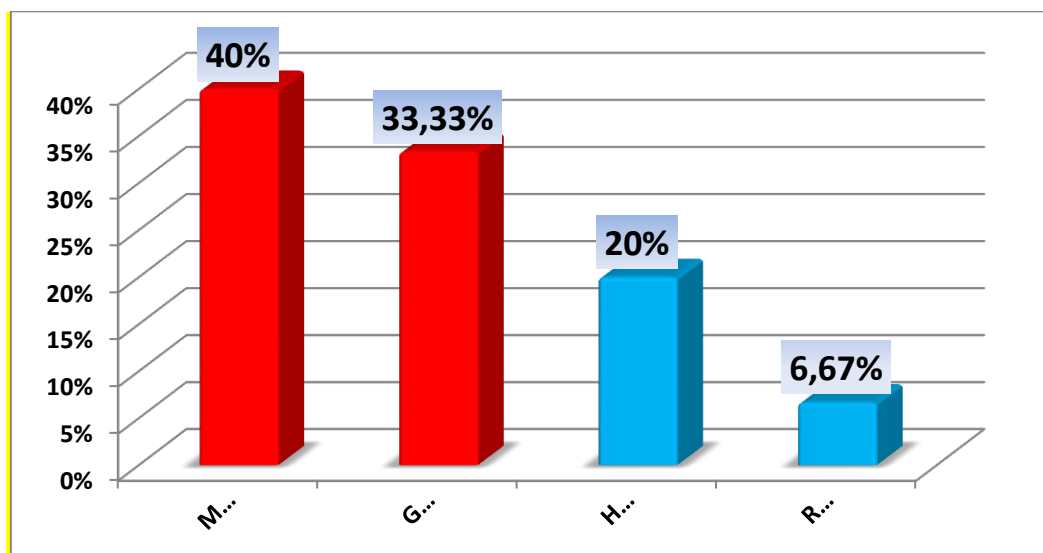


Figure 34 Répartition selon le service d'origine(CBP).

La plupart des patients sont adressés par le service de médecine interne et les services de gastro-entérologie.

- Répartition selon le sexe :

- ✓ HAI

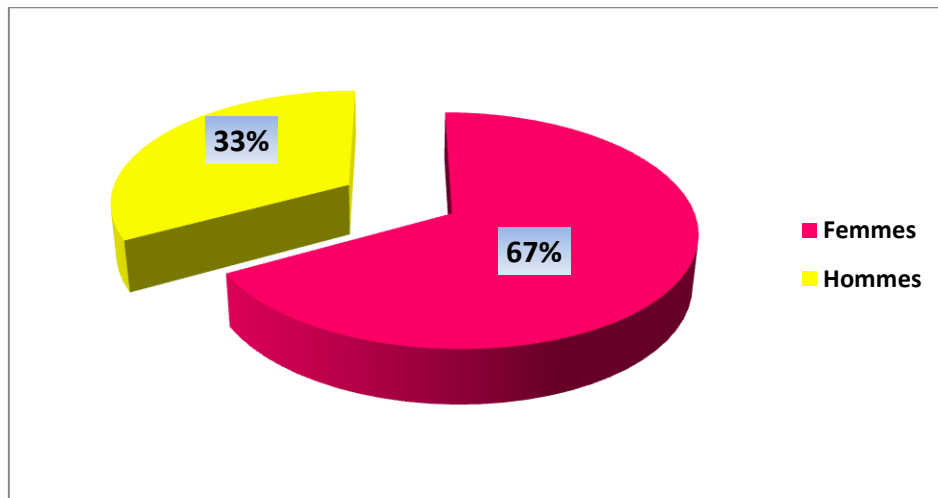


Figure 35: Répartition selon le sexe(HAI).

La majorité des patients sont de sexe féminin (67 %).

- ✓ CBP

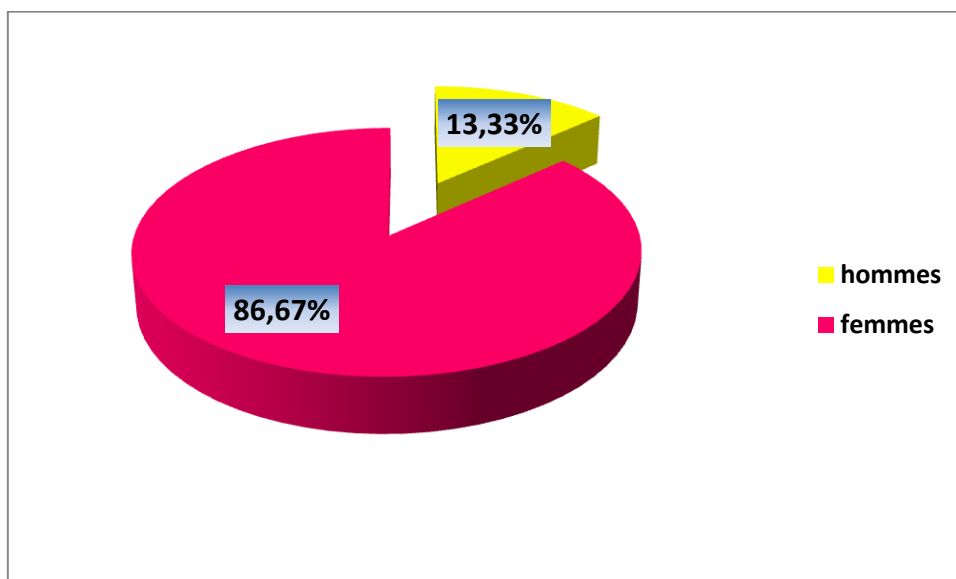


Figure 36: Répartition selon le sexe.(CBP).

86,67% des patients sont de sexe féminin.

- **Répartition selon la tranche d'âge :**

- ✓ **HAI**

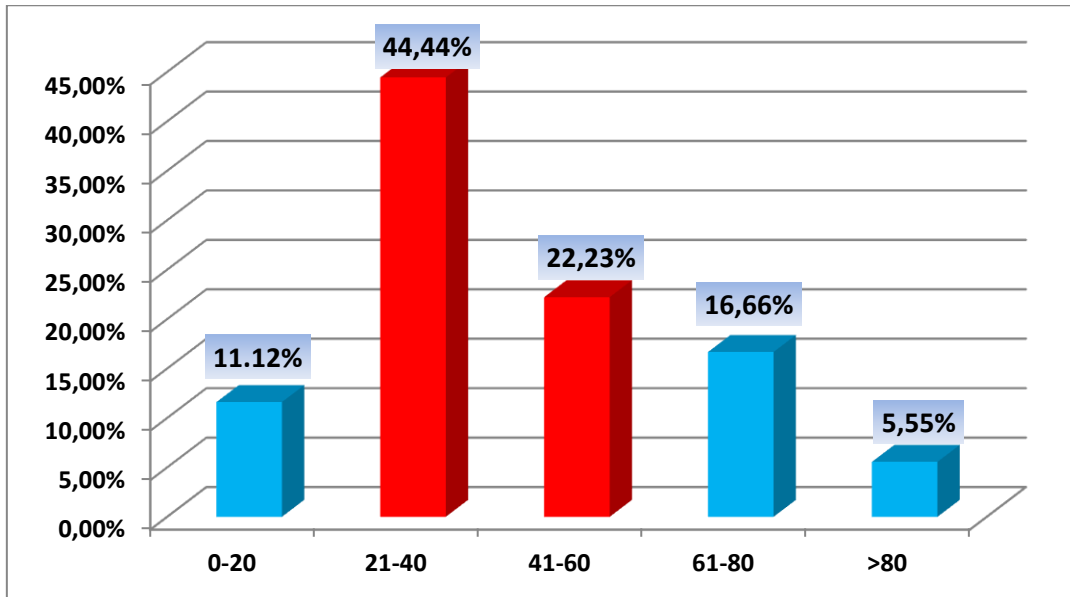


Figure 37 : Répartition selon la tranche d'âge.(HAI)

La tranche d'âge de la plupart des patients se situe entre 21 et 40 ans, suivie par la tranche entre 41-60 ans.

- ✓ **CBP**

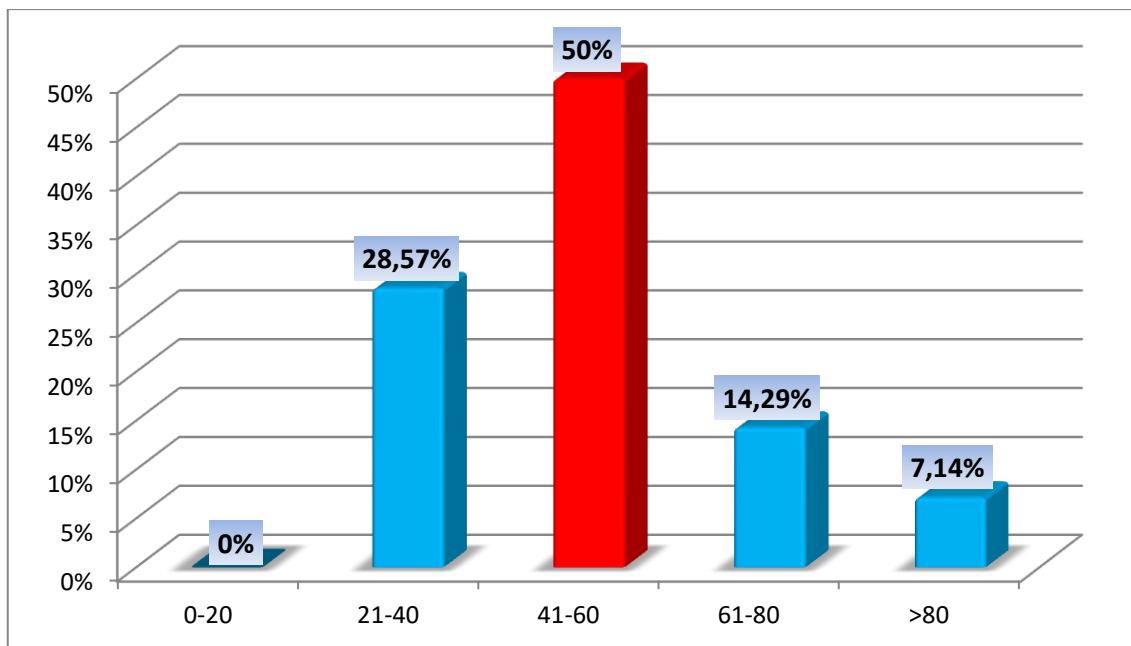


Figure 38 : Répartition selon la tranche d'âge (CBP).

La tranche d'âge de la plupart des patients se situe entre 41-60 ans, suivie par la tranche entre 21 et 40 ans.

❖ **Caractéristiques cliniques des patients atteints de l'HAI :**

- **Répartition selon les signes cliniques :**

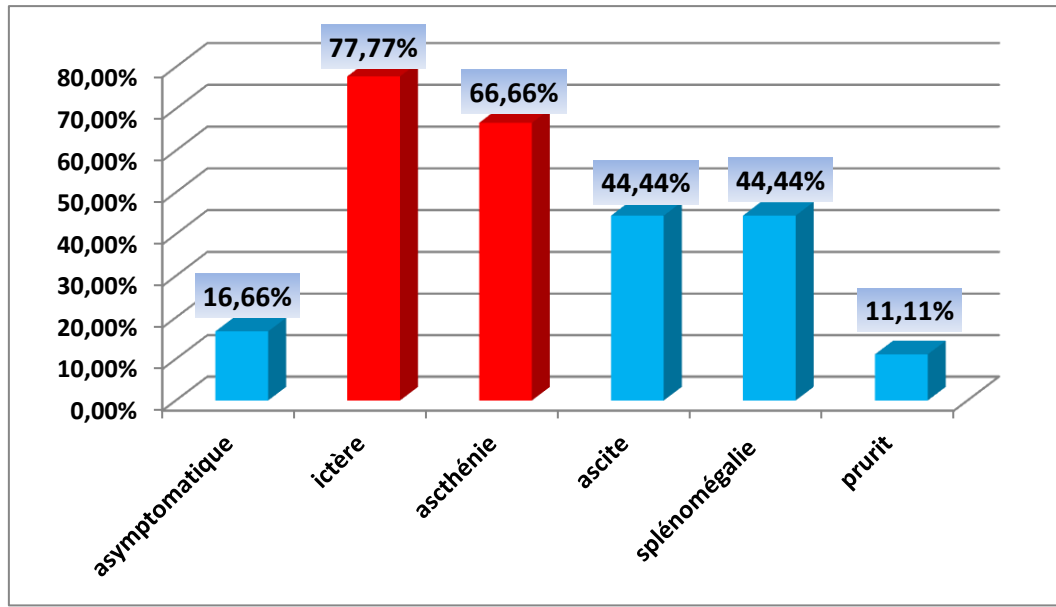


Figure 39: Répartition des patients selon les signes cliniques.

Les signes cliniques les plus fréquents chez notre population sont l'ictère et l'asthénie (77.77 % et 66.66%), alors que 16.66 % sont asymptomatiques.

❖ **Caractéristiques biologique des patients atteints de l’HAI :**

• **Répartition selon le bilan hépatique :**

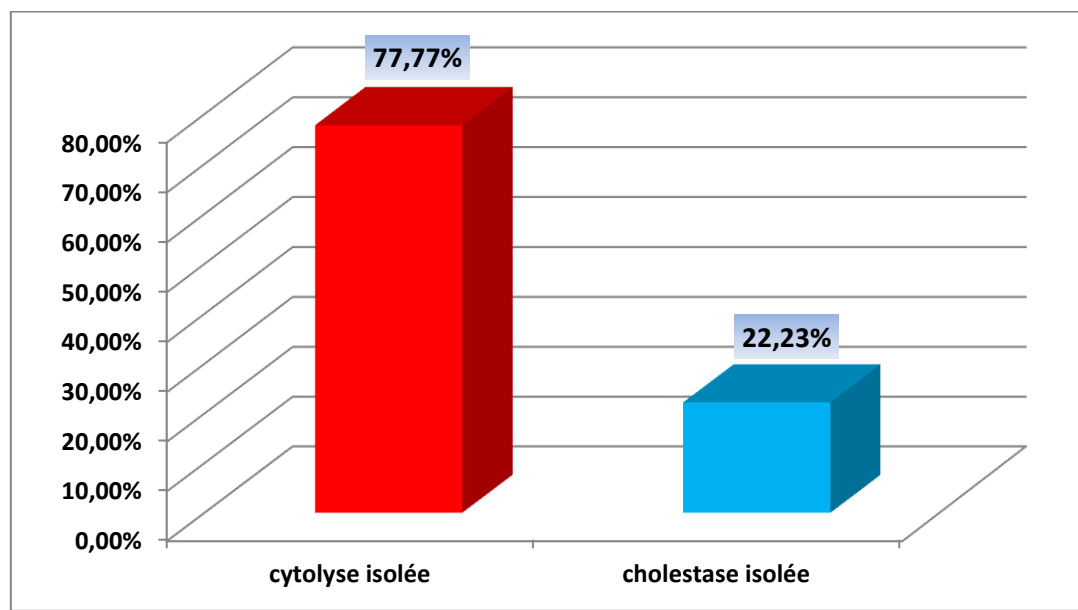


Figure 40 : Répartition selon le bilan hépatique.

77,77 % des patients ont un bilan hépatique perturbé en faveur d'une cytolysse. contre 22.23% avec un syndrome de cholestase.

**Répartition selon le dosage pondérale des GAM :**

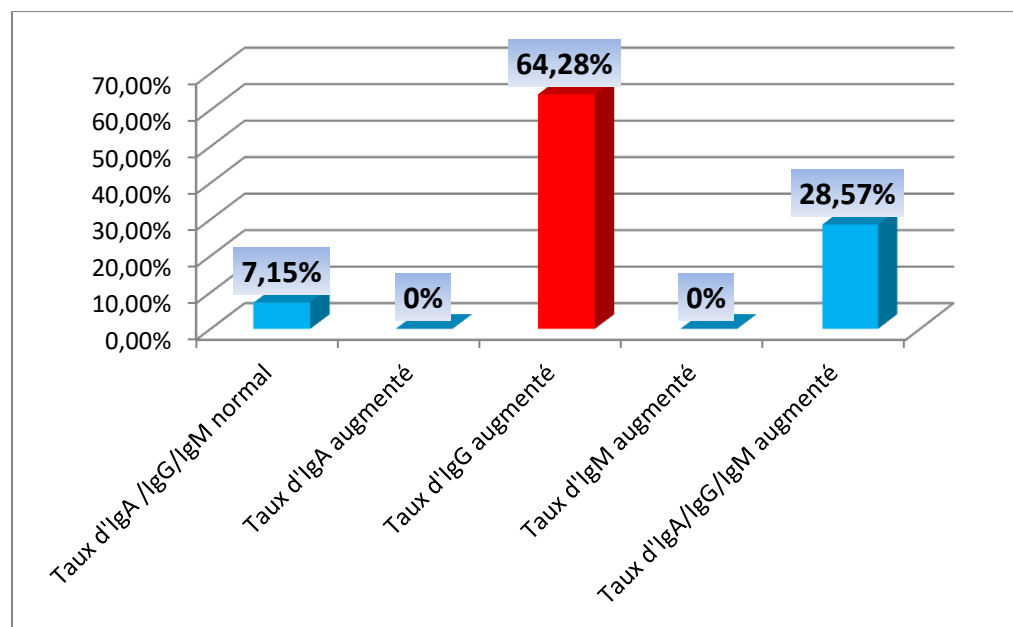


Figure 41 : Répartition selon le dosage pondérale des GAM.



### CHAPITRE III : RESULTATS

Le dosage pondérale des Ig a montré que la majorité de nos patients (64,28 %) ont une hypergammaglobulinémie prédominante sur l'isotype IgG.

Le syndrome inflammatoire chronique est retrouvé chez 28,57% de nos patients.

#### ❖ Caractéristiques immunologiques des patients atteints de l'HAI :

- Répartition selon les résultats d'IFI sur Hep-2 :

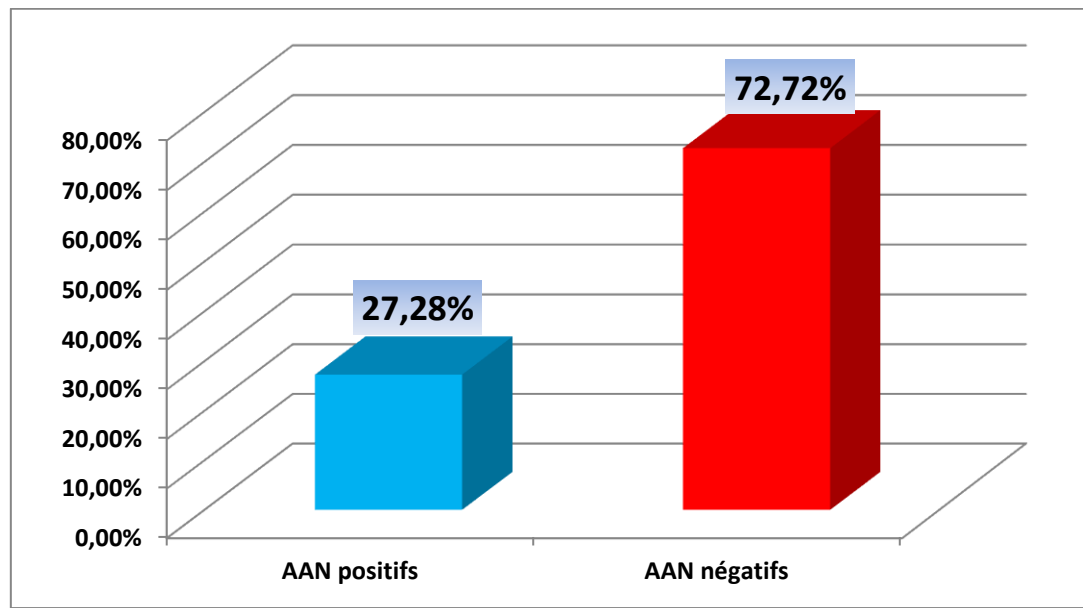


Figure 42 : Répartition selon les résultats d'IFI sur cellule Hep-2.

Dans notre étude les AAN sont positifs chez 27,28 % des patients.

- **Répartition selon les résultats de (dépistage) l'IFI sur triple substrat :**

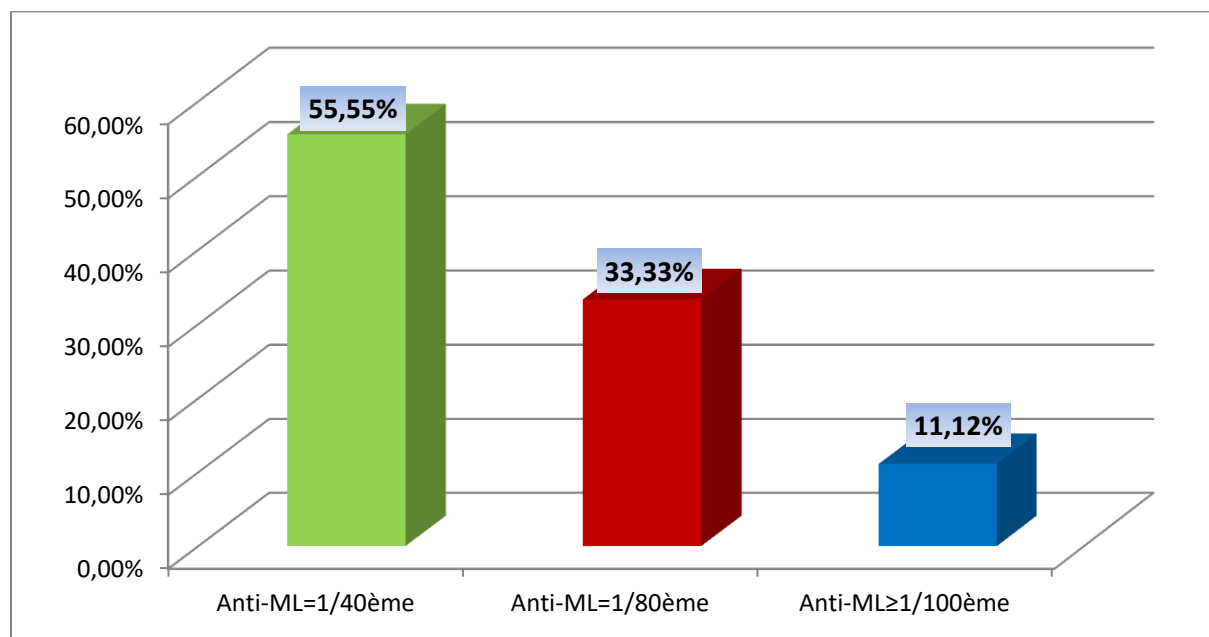


Figure 43 : Répartition selon les résultats de (dépistage) l'IFI sur triple substrat.

Les anti-ML sont à un titre égale à 1/40ème chez 55.55 % des patients, à titre égale 1/80ème chez 33.33 % des patients et à titre supérieur ou égale à 1/100 chez 11.12 % des patients.

- **Répartition selon les résultats d'identification Anti-actine par ELISA :**

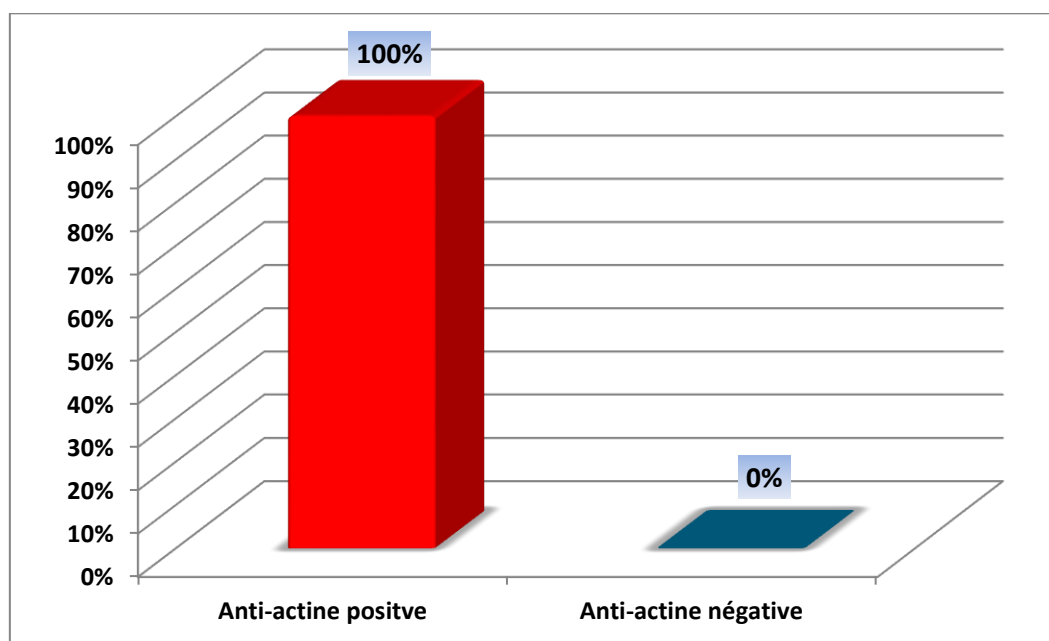


Figure 44: Répartition selon les résultats d'identification Anti-actine par Elisa.

Tous les patients ont des anti-actines positives.

- **Relation entre le titre les Ac anti-muscle lisse et le stade évolutif de la maladie :**

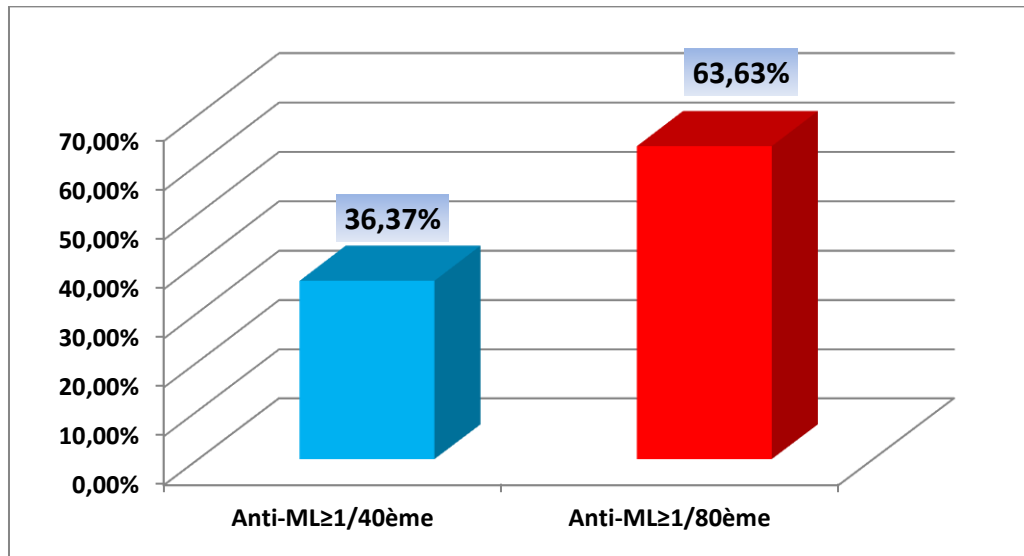


Figure 45: relation entre le titre des Ac anti-muscle lisse et le stade évolutif de la maladie.

- **Répartition selon les maladies auto-immunes associée :**

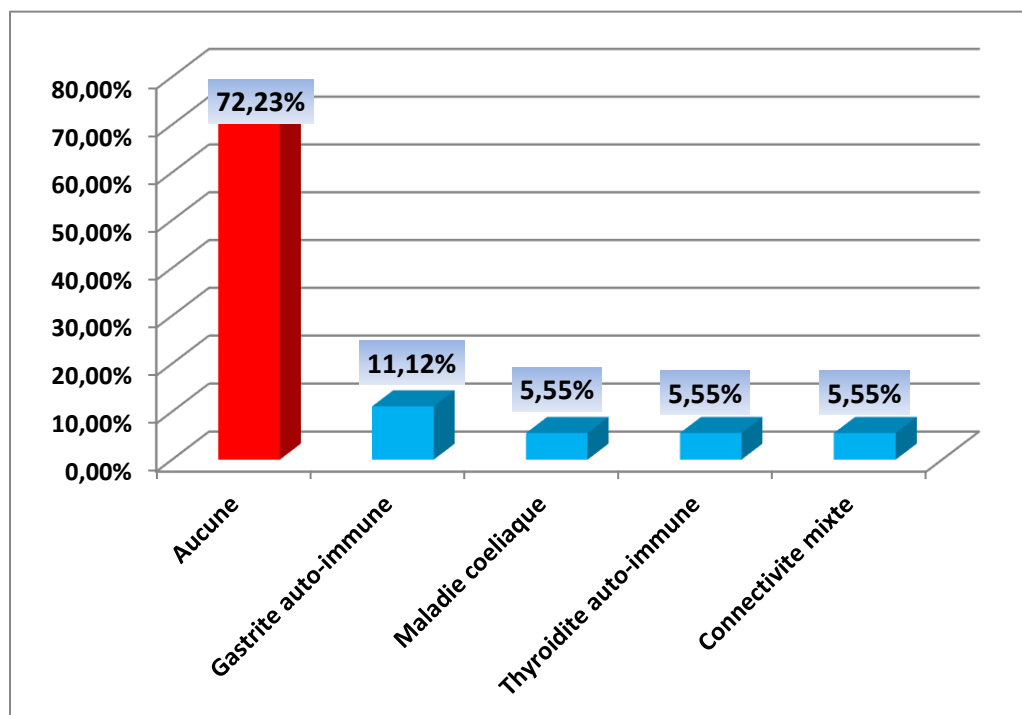


Figure 46 : répartition selon les maladies auto-immunes associées.

72.23% des patients ne présentent aucune maladie auto-immune associée. 11.12% des patients ont une gastrite AI associée, et 5.55% ont une maladie coeliaque, thyroïdite AI, et connectivite AI pour chacune.

❖ **Caractéristiques cliniques des patients atteints de CBP:**

• **Répartition selon les signes cliniques associés:**

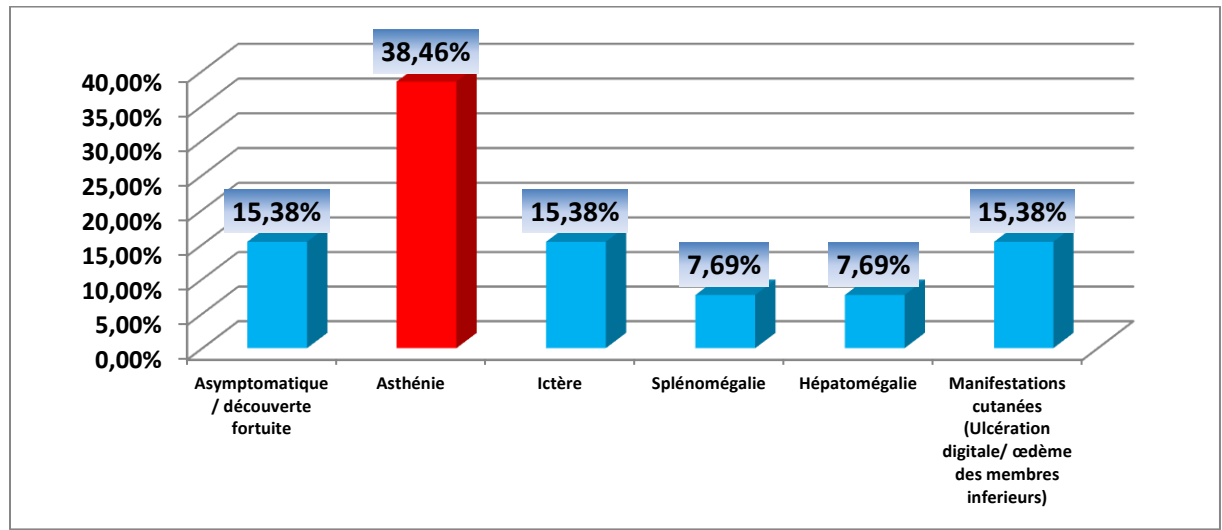


Figure 47: répartition selon les signes cliniques associés.

Asthénie est le signe le plus fréquent dans notre études.

❖ **Caractéristiques biologiques des patients atteints de CBP :**

• **Répartition selon le bilan hépatique :**

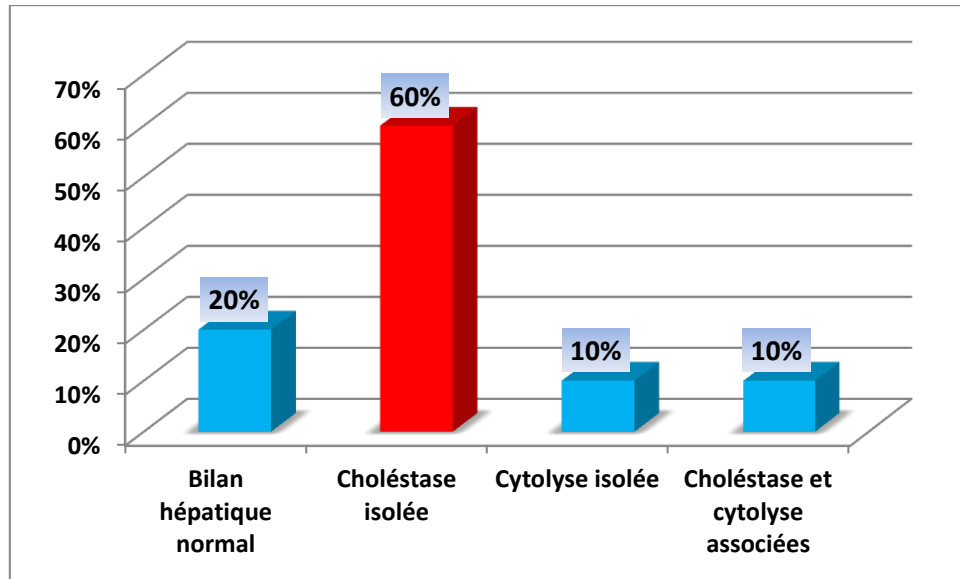


Figure 48 : Répartition selon le bilan hépatique.

60 % de nos patient ont une cholestase isolé alors que la cytolysse est retrouvée chez seulement 10 % des cas.

• **Répartition selon le dosage pondérale des GAM:**

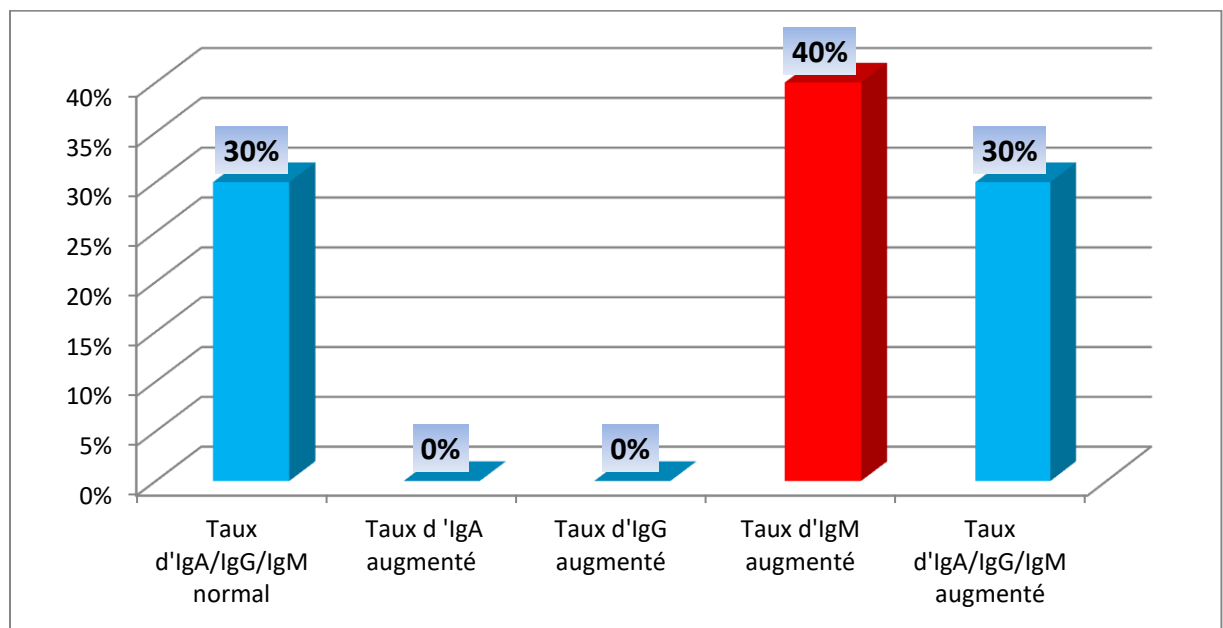


Figure 49 : Répartition selon le dosage pondérale des GAM.

Le dosage pondéral montre que le taux d'IgM est augmenté chez 40% de nos patients alors que 30% des patients présentent un syndrome inflammatoire chronique.

- **Répartition selon l'aspect d'IFI sur Hep -2 :**

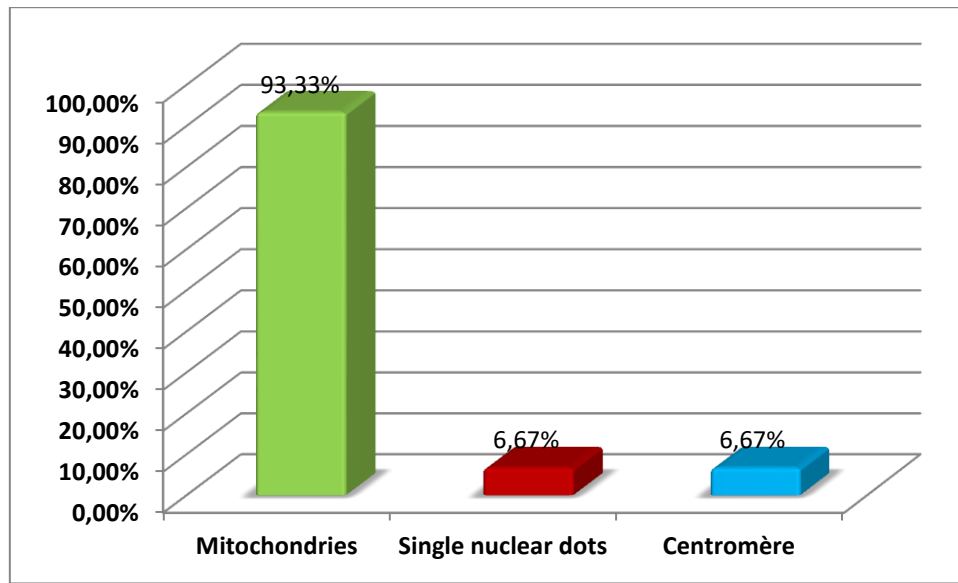


Figure 50: Répartition selon l'aspect d'IFI sur Hep -2

93,33% des patients ont des AAM à un titre égale à 1/40 ème, 6,67% à 1/80ème et 6.67% autres à 1/100ème. .

- Répartition selon le titre de la fluorescence sur triple substrat :

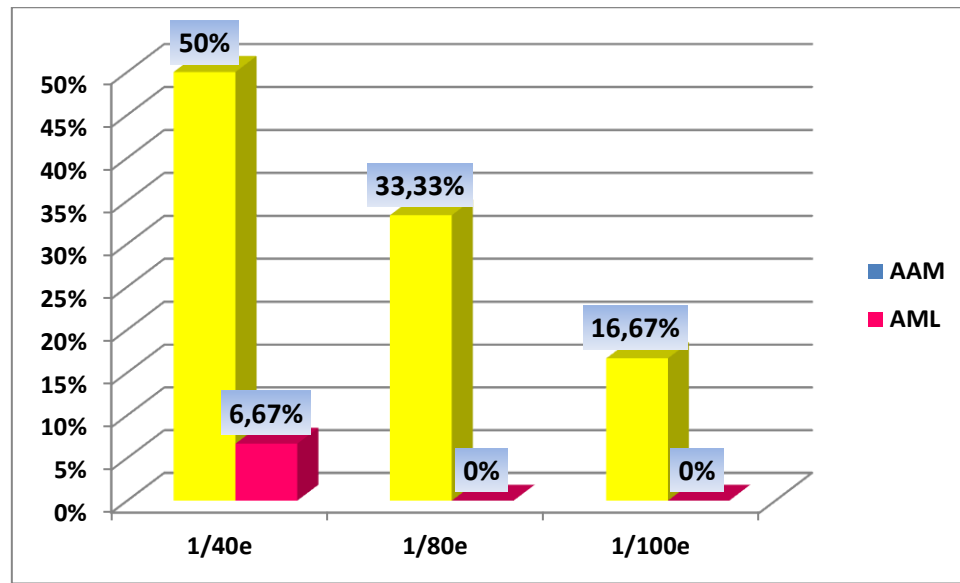


Figure 51 Répartition selon le titre de la fluorescence sur triple substrat.

50 % des patients ont des AAM à un titre égale à 1/40ème ,33,33% à 1/80ème et 16,67% >à 1/100 éme.

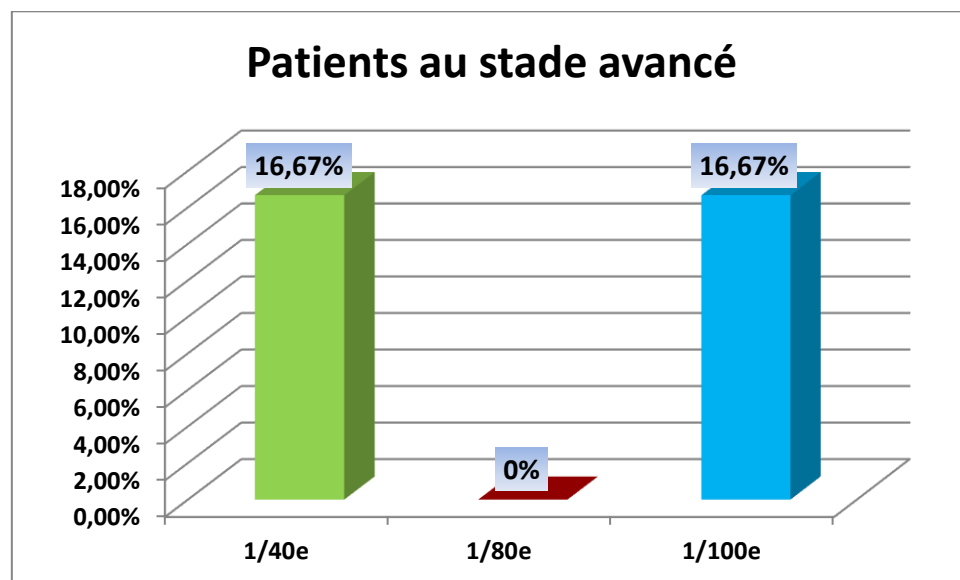


Figure 52 :La corrélation entre le titre des AAM et l'évolution de la maladie.

Les résultats montre qu'il n'existe aucune relation entre le titre des AAM et le stade évolutif de la CBP.

- **Répartition selon les maladies auto-immunes associées:**

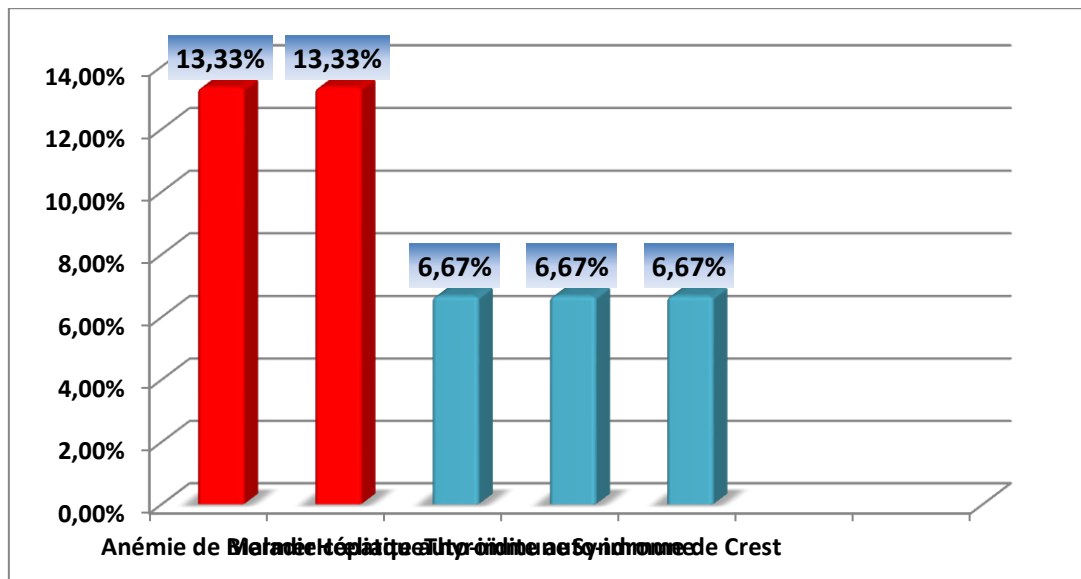


Figure 53 : répartition selon les maladies auto-immunes associées.

26,67 % des patients ont dans les antécédents certains maladies auto-immunes notamment l'anémie de Biermer et la maladie coeliaque chez 13,33% des patients.



# **CHAPITRE IV :**

# **DISCUSSION**

### 1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE :

Notre étude a porté sur 33 patients présentant une hépatopathie auto-immune, repartis comme suit :

- Hépatite auto-immune : 18 patients (54,55%).
- Cirrhose biliaire primitive: 15 patients (45,45%).

Concernant le sexe, les femmes représentent une majorité de 25 patientes (75,76%), alors que les hommes ne représentent que 8 patients (24,24%), le sexe ratio était égal à 0,32.

#### 1.1. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques

##### des malades atteints d'HAI :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie qui touche préférentiellement la femme jeune **55**. Elle est caractérisée par des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps particuliers et une grande sensibilité au traitement corticoïde **56**.

Le diagnostic de l'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et histologiques récemment mis à jour par le groupe international de l'HAI (GIHAI), après avoir éliminé une cause virale, toxique ou métabolique de l'hépatite. **57**

Dans notre étude nous avons colligé 18 patients atteints d'HAI de type-1. Nous avons retenu que les patients répondant au diagnostic de l'HAI et chez qui l'étiologie virale a été totalement exclue (100% des cas avaient une sérologie virale négative).

Notre cohorte est constituée de 67 % de femmes, alors que les hommes ne sont représentés qu'à 33 %. Avec un sexe ratio de 0.5. Ceci montre une prédominance féminine majeure.

Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la littérature ; en effet, dans une étude réalisée en Nouvelle Zélande, sur 130 patients atteints d'HAI de type 1, Jing Hieng Ngu et al ont trouvé 71% des femmes et seulement 29% des hommes avec un sexe ratio de 0.4. **58**

Dans une étude italienne mono-centrique réalisée par Paolo Muratori et al, sur 125 patients atteints d'HAI de type-1, 81.6% des cas sont des femmes et seulement 18.4% des cas sont des hommes, avec un sexe ratio de 0.22. **59**

En Japon, Teruko Hino-Arinaga et al ont trouvé dans une étude réalisée sur 180 patients atteints d'HAI de type-1, 88.33% des femmes et seulement 11.67% des hommes avec un sexe ratio de 0.13. **60**

Ananta Gurung et al ont trouvé 85.71% des femmes et 14.29% des hommes avec un sexe ratio de 0.16. **61**

Sur le plan épidémiologique, nos résultats ont montré que l'âge moyen d'apparition de l'HAI de type-1 chez les 18 patients qu'on a étudiés était de 41,88 ans avec des extrêmes allant de 16 à 82 ans.

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

La répartition selon la tranche d'âge a révélé que l'hépatite auto-immune prédomine majoritairement chez les adultes ayant une tranche d'âge entre 21 et 40 ans (44.44 %) et pourrait survenir aussi fréquemment entre 41 et 60 ans (22.23%), et à 61-80ans (16.66 %).

Nos résultats sont similaires à la plupart des études effectuées sur l'HAI : En effet, Marwa chouali et al ont trouvé dans une étude prospective [de janvier 2013 à octobre 2014] sur 30 patients parmi eux 93.3% atteints d'HAI de type 1, que l'âge moyen d'apparition de l'HAI –1 était de 46.5 ans (18- 78 ans) .**62**

Radhouane Debbeche et al ont trouvé dans une étude multicentrique sur 83 patients parmi eux 85% atteints d'HAI de type 1, que l'âge moyenne était de 49 ans avec des extrêmes allant de 16 à 82ans.**63**

An France, une étude effectuée par Y Nguyen et al sur 23 patients atteints d'HAI de type-1 a montré que l'âge moyen d'apparition de la maladie était de 43 ans (16 - 75ans). **64**

Les résultats de notre étude correspondent aux résultats trouvés par les études précédentes, car l'âge moyen d'apparition de la maladie se situe entre 40 et 60 ans, cependant, des études récentes suggèrent une fréquence de l'hépatopathie non négligeable chez le sujet âgé. 22.23% des patients de notre étude avaient un âge de plus de 60 ans. Kazuhiko-morii et al, nous rapportent que dans 39.43% elle survient chez les sujets au-delà de 70 ans. **65**

L'HAI était considérée comme une maladie chez les jeunes et les personnes d'âge moyen, mais il est maintenant clair qu'elle touche les adultes de tout âge, y compris les personnes de plus de 60ans.

Dans notre étude, 16.66% des patients sont asymptomatiques ce qui concordant avec la littérature (12-35%). **11**

L'ictère (77.77%), l'asthénie (66.66%), L'ascite (44.44%) et splénomégalie (44.44%), et sont les signes les plus fréquents chez les patients symptomatiques. Alors que le prurit (11.11%) est moins décrit.

Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par d'autres études, en effet par marwa chouali et al ont révélé des fréquences élevées d'ictère (80 %), d'asthénie (66 %), splénomégalie (46%). **62**

Radhouane Debbeche et al ont trouvé dans une étude tunisienne sur 83 patients parmi eux 85% atteints d'HAI type-1, 68% des cas avaient un ictère, 65% des cas avaient une asthénie, et 38% des cas avaient une ascite. **63** Diallo et al ont trouvé aussi des fréquences élevées d'asthénie et d'ictère dans 58.3% des cas.**57**

En Algérie, Hakem et al ont montré que seulement 10 % des patients atteints d'HAI ont développé un prurit.**3**

D'après ces résultats, on conclue que La symptomatologie clinique de l'HAI est caractérisée principalement par l'ictère, l'asthénie, splénomégalie et ascite, moins fréquemment par prurit.

Notre étude a montré que le signe biologique le plus fréquent dans l'HAI de type 1 est la cytolysé hépatique (77.77% des cas), et moins fréquemment la cholestase ictérique (22.23%).

Comparativement aux autres études, la fréquence de cytolysé hépatique est similaire à celle trouvée par Diallo et al (75%), alors que la fréquence de cholestase ictérique est à 40%.**57**

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

En revanche, nos résultats sont légèrement discordantes à celles trouvées par Paolo Muratori et al, qui ont trouvé 92% des cas avaient une cytolysse hépatique. Et 47% avaient une cholestase ictérique .59

Le dosage pondéral des Ig a retrouvé une augmentation des IgG chez 64.28 % des cas, un syndrome inflammatoire chronique chez 28.57 % des cas.

Ces résultats sont similaires à celles d'une étude réalisée par M. Lahcene et al qui ont trouvé 60% des cas avec une augmentation des immunoglobulines G (IgG).66

Rasoul Baharlou et al, ont trouvé aussi une fréquence similaire. (70%). 67

Cependant, nos résultats sont discordants à celles trouvés par Paolo Muratori et al a qui ont montré une hyper- immunoglobulines G (IgG) chez 90% des patients.59

Presque tous les patients avec HAI présents une hypergammaglobulinémie polyclonal au moment du diagnostic ; en effet, On a retrouvé que le taux des gammaglobulines était normal dans 7.15% des cas, alors que Muratori et al ont observé des taux sériques d'IgG significativement plus bas chez 10% des cas .68

Le taux sérique d'IgG est très important, non seulement pour établir le diagnostic de l'HAI, mais aussi pour surveiller la réponse au traitement et diminuer leur posologie chez les patients atteints de cette maladie.69

Chez notre échantillonnage, Les AAN ont été détectés par la technique d'IFI sur cellule Hep-2. Ils sont considérés significativement positifs à un titre  $\geq 1/80$ .

Les AAN ont été retrouvés chez 27% des cas. Avec un aspect, nucléolaire, moucheté, homogène à 33.33% pour chacune.

L'identification des cibles antigéniques par ELISA chez le patient qui à l'aspect nucléolaire a révèle l'anti-SSA, anti-SSB et anti-RNP, alors que pour les deux autres l'identification n'a révèle aucuns auto-anticoprs.

Selon la littérature, les AAN sont présents dans 40 à 70 % des cas, avec des aspects d'IFI essentiellement homogène ou moucheté. Les spécificités les plus fréquemment décrites sont : Ac anti-ADN monocaténares ou bicaténares (0 à 50 %), anti-histones (25 à 40 %), anti-chromatine (39 %), anti-antigènes nucléaires solubles (20 à 58 %), anti-membrane nucléaire (25 %), et anti-cycline (10 à 20 %).24

Dans une étude réalisée par Couto et al en Brésil, sur 95 patients atteints d'HAI-type1, 61% des patients avaient des AAN avec les profils à l'IFI suivants : mouchetées (50%), homogènes (32,8%), centromériques (1,7%), nucléolaires (13,8%) et dots nucléaires (1,7%).70

En Italie, Danilo Villalta et al ont trouvé dans une étude réalisée sur 63 patients atteints d'HAI-1, 63,49% des cas avaient des AAN positifs, avec un aspect homogène chez 31,74%, moucheté chez 19,04%, nucléolaire chez 6.34% et dots nucléaires chez 3.17%. 71

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

Plusieurs études ont montré qu'il n'existe aucune corrélation entre le profil initial des AAN, leur taux et la sévérité de la maladie. Cependant, la présence d'Ac anti-chromatine serait liée à l'activité de la maladie ainsi qu'à un plus grand nombre de rechutes à l'arrêt du traitement. **26**

Ces différentes études montrent que, les AAN sont présentes dans les HAI de type-1 à des fréquences éventuellement élevées, mais ils ne sont pas spécifiques à cause de l'hétérogénéité de leurs cibles antigéniques.

La recherche des Ac anti-ML a été faite par IFI sur coupes de foie/rein/estomac de rat (significativement positif à un titre  $\geq 1/40$  ème), l'identification des Ac anti-actine a été faite par Elisa.

Les AC anti-ML étaient positifs chez tous les patients, avec une spécificité anti-actine à 100%.

Aucun anticorps anti-LKM1 n'a été identifié (HAI-2).

Nos résultats sont similaires à ceux donnés par la littérature ; en effet, Diallo et al ont révélé que 91.6% des patients avaient des anti-ML positifs. **57**

Dans une étude réalisée en brésil, Couto et al ont trouvé 84.2% des patients avaient des AC anti-ML et plus de 90% de ces Ac anti-ML ont également été réactivés pour anti-actine. **70**

Dans notre étude, 33.33 % des cas qui ont des Ac anti-ML avaient un titre à 1/40 ème, 55.55% des cas à 1/80 ème et 11.11 % des cas à un titre  $\geq 1/100$ ème.

Christian Frenzel et al ont trouvé 34% des patients avaient un titre  $\geq 1/40$ ème, et 31% des cas avaient un titre d'Ac anti-ML  $\geq 1/80$ ème, et 31% des cas aussi à titre  $\geq 1/160$ ème. **72**

En brésil, Couto et al ont trouvé des résultats discordants à celles trouvées dans notre étude ; en effet, 1.25 % des cas avaient un titre à 1/40ème, 11.25 % des cas à 1/80ème, alors que plus de 80%  $> 1/100$ ème. **70**

Dans notre cohorte, 36.37 % des patients diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (avec un syndrome de cytolyse très important, ictère, ascite, et splénomégalie) avaient des titres  $\geq 1/40$ ème en Ac anti-ML, alors que 63.73 avaient un titre  $\geq 1/80$ ème. Cela montre une corrélation entre le titre des Ac anti-ML et le stade d'évolutif de la maladie.

Certaines études ont montré une relation entre la séropositivité des auto-anticorps ASMA et l'activité biochimique de l'HAI ; en effet, dans une étude longitudinale sur l'HAI de l'enfance, Gregorio et al ont rapporté que les titres Ac anti-ML était associé à l'activité biochimique de la maladie. **73**

De plus, Couto et al a révélé que la persistance de titres élevés d'Ac anti-ML ( $> 1/80$ ) et / ou d'anticorps anti-actine ( $> 1/40$ ) était associée non seulement à des signes biochimiques mais également avec des indexes histologiques de l'activité de la maladie. **70**

Taro Shibuki et al ont montré aussi dans une étude rétrospective entre 2009 et 2014, sur 53 patients atteints d'HAI de type 1, que la positivité des Ac anti-ML et son titre pourraient avoir une certaine association avec la pathogenèse d'HAI. **28**

Selon la littérature, Le titre d'Ac anti-ML peut contribuer aussi au calcul de score diagnostique chez les patients présentant un diagnostic probable ou définitif d'HAI-1. **21**

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

D'après ces différentes études, on conclue que l'HAI-1 est caractérisée sur le plan immunologique par la présence des AAN et surtout l'Ac anti-ML.

Pour de nombreux patients atteints d'HAI, la présence d'une maladie auto-immune extra-hépatique est bien reconnue à la fois au moment de la présentation et pendant le suivie à long terme. **34**

Dans notre étude, les maladies auto-immunes extra-hépatiques étaient retrouvées chez 28% des cas, représentées essentiellement par la gastrite auto-immune chez 13 % des cas, la maladie cœliaque, la thyroïdite AI, la connectivite mixte chez 5 % des cas pour chacune.

Ces prévalences sont similaires à celles données par la littérature ; en effet, Guan Wee Wong et al ont montré que 20 à 50% des patients atteints d'HAI avaient au moins une autre maladie auto-immune associée, dont la plus fréquente était ; la thyroïdite auto-immune (8-23%), la connectivite mixte (2-4%), et moins fréquemment la maladie cœliaque à 1-6%.**34**

D'autres maladies auto-immunes associées ont également été rapportées dans la littérature. L'étude de Nguyen et al a montré que 8.69% des patients avaient le lupus systémique, 4.34% des patients avaient le diabète de type I, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, polyangéite microscopique, vitiligo, et cholangite sclérosante primitive.**64**

Marwa chouali et al a retrouvé 50% des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI. Ces maladies étaient dominées par le diabète de type 1(23.33%), la cirrhose biliaire primitive (20%) et l'anémie hémolytique auto-immune (10%), et enfin la maladie cœliaque par 3.33%.**62**

### **1.2. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques**

#### **des malades atteints de CBP :**

La CBP est une maladie chronique cholestatique du foie caractérisée par la destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques et la présence d'auto-anticorps, en particulier les AAM2 présents dans plus de 95 % des cas. **14**

C'est une pathologie auto-immune de mauvais pronostic, touchant surtout les femmes de plus de 40 ans. Le risque de CBP est augmenté en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'affections auto-immunes.

Nous avons colligé dans notre étude 15 patients qui sont tous séropositifs alors que dans les données de la littérature la CBP séropositive représente 90 à 95 % de toutes les CBP .**15**

La CBP est une pathologie à nette prédominance féminine (plus de 90 %) 35. Le sexe ratio dans notre série est de 0.15. (2H/13F).

### **2. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques**

#### **des malades atteints de CBP :**

La CBP est une maladie chronique cholestatique du foie caractérisée par la destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques et la présence d'auto-anticorps, en particulier les AAM2 présents dans plus de 95 % des cas. **14**

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

C'est une pathologie auto-immune de mauvais pronostic, touchant surtout les femmes de plus de 40 ans. Le risque de CBP est augmenté en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'affections auto-immunes.**36**

Nous avons colligé dans notre étude 15 patients qui sont tous séropositifs alors que dans les données de la littérature la CBP séropositive représente 90 à 95 % de toutes les CBP .**15**

La CBP est une pathologie à nette prédominance féminine (plus de 90 %) **35**. Le sexe ratio dans notre série est de 0.15. (2H/13F)

Dans une étude chinoise **85** réalisée par Xue-Xiu Zhang et al chez 1255 patients, le sexe ratio était aussi de 0,15, alors que dans une autre étude espagnole **75** réalisée par A. Parés et al chez 192 personnes, le sexe ratio était de 0,06 et dans une étude marocaine **76** réalisée par N. Chouqui et al chez 40 personnes, le sexe ratio était de 0,03.

Toutes ces études sont corrélées avec notre étude ce qui confirme la prédominance féminine de la maladie.

La grande majorité des patients inclus dans cette étude se situe dans les tranches d'âge de 41 à 60 ans, avec une moyenne d'âge de 52 ans, ce qui est en accord avec les résultats des études chez les patients atteints de CBP.

En effet, dans une étude tunisienne **78** réalisée à l'hôpital de Rabta par S. Chouaib et al, l'âge moyen des patients était aussi de 52 ans et dans une autre étude **79** réalisée dans le même hôpital par O. Gharbi et al, l'âge moyen retrouvé était de 50 ans.

Alors que dans une étude américaine **83** faite par Rajan Kanth et al, L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58 ans et près des deux tiers des patients avaient entre 40 et 69 ans.

La moyenne d'âge des trois études décrite est comparable à la moyenne d'âge de notre étude.

Selon la littérature, de nombreux patients sont asymptomatiques, diagnostiqués à un contrôle de routine par une augmentation des enzymes hépatiques cholestatiques .**38** Dans notre étude 13,33 % des patients sont asymptomatiques.

Dans une étude tunisienne **81** faite par M. Ksaa et al au CHU Sahloul, la maladie était asymptomatique au moment de diagnostic dans 25% des cas.

Dans notre étude le signe clinique le plus fréquemment (33,33 % des cas) retrouvé était la fatigue ce qui est concordants avec la littérature.

Pour les autres signes cliniques décrits chez notre population : Un ictère et des manifestations cutanées chez 13,33 % des cas pour chacun des deux signes, une splénomégalie et une hépatomégalie chez 6,67 % des cas.

Selon S. Chouaib et al (étude tunisienne) **78**, l'asthénie était décrite chez 46,51 % des cas, l'ictère chez 39,53 % des cas, une hépato-splénomégalie chez 25,58 % des cas et une mélanodermie chez 4.65% des cas.

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

Par contre selon F. DIB (étude algérienne 39), l'ictère était décrit chez 85,93 % des cas (90,63 % à un état avancé), une mélanodermie chez 32,81 % des cas, une asthénie chez 28,12 % des cas et une hépatomégalie chez 6,25 % des cas.

Dans notre étude 20 % des patients avaient un bilan hépatique normal, 60 % présentaient une cholestase isolée, 10 % présentaient une cytolysé isolée et les 10 % restants présentaient une cholestase et une cytolysé associée. Ce qui est concordant avec l'étude tunisienne **78** réalisée par S. Chouaib et al, où la cholestase était décrite chez 72,09 % des cas et une cytolysé chez 34,88 % des cas.

Alors que dans l'étude marocaine **76** faite par N. Chouqui, une cholestase isolée est objectivée dans 5 % des cas, une cytolysé isolée dans 2,5 % des cas, une cholestase associée à une cytolysé dans 92,5 % des cas.

Le dosage pondéral des immunoglobulines a retrouvé une augmentation polyclonale des IgM chez 40 % des cas, un syndrome inflammatoire chronique chez 30 % des cas et un taux normal des immunoglobulines chez 30 % des cas.

Dans l'étude tunisienne **82** réalisée par S. Chouaib et al, les IgM étaient augmentées chez 37 % des cas et dans une autre étude tunisienne **78** réalisée aussi par S Chouaib et al, les IgM étaient augmentées chez 39,53% des cas. Les deux études sont corrélées à notre étude.

Sur le plan immunologique, 13,34 % des patients avaient des AAN positifs sur Hep-2 avec 6,67 % de type single nuclear dots (SND) et 6,67 % de type centromère. Les données de la littérature rapportent que les AAN sont positifs chez 1/3 des malades.

Selon l'étude algérienne **39** faite par F. Dib, les AAN étaient positifs chez 15,62 % : avec anticorps anti-gp210 chez 15,62 % des cas, anticorps anti SP100 chez 12,5 % des cas et les anticorps -anti centromère chez 1,57 % des cas.

Dans une étude italienne **84** faite par P. Muratori et al, les AAN ont été détectés chez 53 % des cas, répartis comme suit : 27 % anti-Sp100, 16 % *multiple nuclear dot* (MND), 16% anti-gp210, 16% anti-centromère.

Alors que dans une étude française **42** faite par Yannick Chantrana et al, les AAN retrouvés étaient : anticorps anti-gp210 chez 16 % des cas, anticorps anti-MND : 20 %, anticorps anti-Sp100 chez 16 % des cas, double positifs (anticorps anti-gp210 + anticorps anti-sp100) chez 3 % des cas.

Les anticorps anti mitochondries (M2) étaient positifs chez 100 % des patients avec un patient (6,67 %) qui a en plus des auto-anticorps anti-muscle lisse.

Selon une étude tunisienne **82** réalisée par A. Hammami et al, 73,2 % des patients avaient des AAM, et dans l'autre étude tunisienne **78** faite par S. Chouaib, 90,7 % des patients avaient des AAM et pour l'étude marocaine **76** réalisée par N. Chouqui 75 % des patients avaient des AAM.

Dans notre étude, 50 % des cas avaient un titre à 1/40e des AAM, 33,33 % des cas à 1/80e et 16,67 % des cas >à 1/100e. Cela concorde avec l'étude 39 faite par F. DIB chez 64 patients où 31,25 % des cas avaient un titre à 1/80e, 17,19 % des cas à 1/100e, 35,94 % > 1/320e. 39 Alors que dans une étude américaine, Rajan Kanth et al ont trouvé un titre d'AAM allant de 1/20e à 1/ 5120e.



## CHAPITRE IV : DISCUSSION

Dans notre étude on remarque qu'il n'existe pas une relation entre le titre des AAM et la clinique ce qui est concordant avec la littérature qui cite que les AAM n'ont aucune valeur pronostique (il n'existe aucune relation entre le titre des AAM et la gravité de la maladie).

Dans l'étude algérienne réalisée par F. DIB **39** chez 58 patients au stade de cirrhose, 41,37% des cas avaient un titrage des AAM à 1/80e, 18,97% des cas à 1/160e, 18,97 % des cas à 1/320e et 20,69% des cas > à 1/320e. Ce qui montre qu'il n'y a aucune relation entre la cirrhose et le titre des AAM.

Chez notre population, les patients avaient dans les antécédents certaines maladies auto-immunes représentent 26,67 % des cas, notamment la maladie cœliaque et l'anémie de Biermer qui ont été retrouvés chez 13,33 % des cas pour chacune, alors que l'hépatite auto-immune de type 1, la sclérodermie et la thyroïdite auto-immune ont été retrouvés chez 6,67 % des cas.

Selon les données de la littérature, la CBP est souvent associée à la sclérodermie qui est retrouvée dans 1 à 3 %, le syndrome de Sjogren dans 1 à 10 %, la thyroïdite d'Hashimoto dans 5 à 15 %, la polyarthrite rhumatoïde dans 10 %, la maladie cœliaque dans 6 %, et le lupus érythémateux disséminé exceptionnellement dans 2 à 5% .**39**

Dans une étude tunisienne **77** réalisée par W. Dahmeni et al sur une période de 20 ans chez 26 cas, l'hépatite auto-immune était retrouvée chez 26,79 % des cas, la sclérodermie chez 7,69 %, la maladie cœliaque chez 3,57 % des cas et la thyroïdite auto-immune chez 1,79 % des cas.

E. Ben Jazia et al **80**, ont montré sur une période de 9 ans chez 28 cas, que l'hépatite auto-immune était retrouvée chez 32,14 % des cas, la thyroïdite auto-immune chez 28,57 % des cas, la maladie cœliaque 10,71 % des cas et une anémie de Biermer et une sclérodermie chez 3,57 % des cas.

Alors que dans une troisième étude tunisienne **79** réalisée par Gharbi et al sur une période de 19 ans chez 73 cas, la thyroïdite auto-immune était retrouvée chez 15,07 % des cas, une sclérodermie chez 5,48 % des cas et la maladie cœliaque chez 4,11 % des cas.

Les trois études tunisiennes décrites ainsi que notre étude démontrent l'association fréquente de la CBP avec d'autres maladies auto-immunes notamment l'hépatite auto-immune, la maladie cœliaque, la sclérodermie et la thyroïdite auto-immune.

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

### Resumé :

Pour explorer l'intérêt du diagnostic immunologique dans les maladies auto-immunes du foie ,on a effectué une étude rétro-prospective à l'unité Hassiba Ben Bouali CHU Blida dans laquelle on a colligé 33 patients présentant ces maladies.

On s'est intéressé dans cette étude aux caractéristiques épidémiologiques ,cliniques et biologiques concernant ces maladies.

Dans notre étude la CBP est une maladie à nette prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0,15 (2H/13F). Elle atteint surtout les patients dont la tranche d'âge est de 41-60 ans, la moyenne d'âge de notre population d'étude est de 52 ans.

15% de nos patients étaient asymptomatiques. Alors que la présentation clinique la plus fréquente est représentée par l'asthénie et l'ictère.

Une perturbation hépatique de type cholestase était une caractéristique de presque tous les patients, avec une hypergammaglobulinémie polyclonale portant essentiellement sur les IgM est fréquemment associée à la CBP.

Dans notre étude les AAN sont positifs chez 02 malades (01 SND et 01 anti-centromère). Alors que les AAM étaient présents chez tous les patients avec 50 % des cas à un titre égale à 1/40e, 33,33 % des cas à 1/80 et 16,76% des cas  $\geq$  à 1/100.

Notre étude confirme l'absence de la corrélation entre le titre des AAM et le stade évolutif de la maladie. Par contre ces AAM, permettent le diagnostic différentiel entre la CBP et les autres cholestase intra-hépatiques (Spécificité >95 % (marqueurs quasi spécifiques de la CBP).

concernant l'HAI, et d'après nos résultats, on conclue que l'HAI-1 est le type le plus fréquent d'HAI, il touche les adultes de tout âge avec prédominance féminine. Caractérisé par signes hétérogènes de gravité variable, une cytolyse hépatique et une hypergammaglobulénémie à prédominance IgG.

Sur le plan immunologique, l'HAI est caractérisée par la présence d'AAN, et surtout la présence d'Ac anti-ML de spécificité anti-actine.

La réactivité et les titres des Ac anti-ML de spécificité anti-actine étaient associés à des indices inflammatoires de la maladie.

# **CHAPITRE V :**

# **CAS CLINIQUES**

**Cas clinique N°1**

Il s'agit du patient O.B, âgée de 63 ans. Sur le plan clinique le patient est asymptomatique. Un bilan biologique de routine a révélé les anomalies suivantes :

Phosphatase alcaline (PAL) = 144 U/l (taux élevé)

Aspartate aminotransférase (ASAT) = 58 U/l (taux élevé)

Alanine aminotransférase (ALAT) = 42 U/l (taux normal)

Bilirubine directe = 4.13 g/l (taux élevé)

Gamma-glutamyl transaminase ( $\gamma$ GT) = 276 U/l (taux élevé)

**Sérologie virale (HVC, HBs antigène) : négative**

Devant ces anomalies du bilan hépatique, un bilan radiologique a été demandé:

**Echographie abdominopelvienne :**

Aspect d'une hépatopathie chronique avec SPM homogène.

Et pour identifier l'origine de cette hépatopathie chronique, le patient est adressé à l'unité d'immunologie, où une série d'examens immunologiques a été effectuée :

✓ **Test de dépistage :**

- IFI sur cellule Hep-2 (NOVA LITE)
- IFI sur triple substrat (estomac/foie/rein) (NOVA LITE)

Les résultats obtenus sont les suivants :

- L'IFI sur cellule Hep-2 : **positif** Aspect : **nucléolaire** Titre : **1/640<sup>ème</sup>** VN <1/80<sup>ème</sup>

- IFI sur triple substrat : **positif** avec un aspect des anticorps anti muscles lisses à un titre = **1/80<sup>ème</sup>**. VN <1/20<sup>ème</sup>

✓ **Test d'identification :**

- L'identification des AAN :
  - Antigènes solubles par ELISA (QUANTA LITE)
  - ADN par IFI sur *Crithidia Luciliae*. (NOVA LITE)
- La recherche des Ac anti-actine d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE)

## CHAPITRE V : CAS CLINIQUES

Les résultats de l'identification sont les suivants :

- La recherche des Antigènes solubles et insolubles par ELISA :

Auto anticorps	Résultats	VN
Anti-SSA Anti-SSB Anti-RNP Anti-Sm, Anti-Jo1, Anti-Scl70	<b>Positif</b> =45U/ml <b>Positif</b> =25U/ml <b>Positif</b> =31U/ml Négatifs	<12 UI/ml

Auto anticorps	Résultats	VN
Anti-ADN natif	Négatif	<1/10 <sup>ème</sup>

-La recherche des Ac anti-actine d'isotype IgG par ELISA : **positif** avec un taux=**110 UI/ml**.

**VN < 20 UI/ml**

✓ **Dosage pondéral d'immunoglobuline :**

Par néphélométrie ; on a retrouvé les résultats suivants :

IgG = 33,13g/l IgA= 2,54g/l IgM=1,76g/l

✓ **Discussion**

Une HAI type1 associée à une connectivite mixte a été évoqué chez ce patient :

- ✓ Patient âgé de 63 ans, asymptomatique au moment de diagnostic
- ✓ une cytolysé hépatique associée à une cholestase ictérique avec une augmentation des ASAT 1.1N, augmentation des PAL à 1.2N , une augmentation des la BLB à 1.5N Et des  $\gamma$ GT à 5N
- ✓ Sérologies virales A, B, C négatives
- ✓ Absence de notion de prise médicamenteuse
- ✓ Une Hépatopathie chronique avec SPM à l'échographie.
- ✓ Et devant les résultats du bilan immunologique à savoir la présence des Ac anti-ML à titre 1/80<sup>ème</sup> avec des Ac anti-SSA, Anti-SSB, et Anti-RNP positifs.
- ✓ L'augmentation poly clonale predominantesur les IgG à 33,13g/L

D'abord et selon Diego Vergani, l'exclusion d'une hépatite virale ou médicamenteuse et indispensable pour le diagnostique d'HAI.

Selon Rodrigo Liberal, l'HAI peut survenir chez les deux sexes et elle affecte les adultes de tous âges, y compris les personnes âgées de plus de 60.<sup>4</sup>

Nikolaos K Gatselis\_a montré que 12 à 35% des patients atteints d'HAI ne présentent aucuns signes cliniques.<sup>10</sup> alors que pour le bilan hépatique, M. Lahcen et al ont démontré que 60% des cas avaient un syndrome mixte (cytolysé et cholestase).<sup>59</sup>

## CHAPITRE V : CAS CLINIQUES

Concernant l'échographie abdominopelvienne, raduane et al ont démontré que 33% des patients avec une HAI avaient une splénomégalie.

Le bilan immunologique a montré la présence des Ac anti-ML avec spécificité anti actine (qui sont spécifique aux HAI jusqu'à 80% avec des AAN d'aspect nucléolaire, alors que danilo villalta et al ont trouvé 61.6 % des patients atteints d'HAI avaient des AAN et 8.3% avec un aspect nucléolaire. Coutou et la ont trouvé aussi 61.5% des patients atteint d'HAI-1 avaient des AAN et 55% avec un aspect nucléolaire.

L'identification de ces AAN a montré la présence des Ac anti-SSA, Anti-SSB, et Anti-RNP indiquant la coexistence d'une connectivite mixte. et selon guan wee wong 20-50% des patients atteints d'HAI avaient une MAI associée et 2-4% des cas avaient une connectivite mixte.<sup>34</sup>

## CHAPITRE V : CAS CLINIQUES

### Cas clinique N°2

il s'agit de la patiente S.N. âgée de 52 ans, sans aucuns antécédents médico-chirurgicaux particuliers et qui a présenté une perturbation du bilan hépatique de type mixte cholestase et une cytolyse lors d'un bilan de routine, avec une sérologie de l'hépatite A, B et de l'hépatite C négative.

Sur le plan clinique la patiente est asymptomatique (elle ne présente aucuns signes cliniques).

Un bilan radiologique a été demandé par l'interniste et qui a révélé :

#### L'échographie abdomino-pelvienne :

- ❖ Aspect d'atrophie vilositaire à confronter aux données Anapath.
- ❖ Gastrite antrale érythémateuse
- ❖ Petite hernie hiatale par glissement.

#### Écho doppler hépatique

- ❖ Exploration en faveur d'hépatopathie chronique.
- ❖ Absence d'arguments en faveur d'une HTP.
- ❖ Perméabilité du réseau veineux porte et sus hépatique
- ❖ Absence d'ascite.

#### Résultat de la biopsie duodénale :

- ❖ Aspect d'une atrophie villositaire sub-totale stade 3b de Marsh modifié.

Devant ce bilan biologique et radiologique la malade est adressée en immunologie, ou une exploration immunologique a été effectuée :

#### ✓ Test de dépistage :

- IFI sur cellule Hep-2 (NOVA LITE)
- IFI sur triple substrat (estomac/foie/rein) (NOVA LITE)
- La recherche des auto-anticorps anti-transglutaminase/DGP (Deamidated Gliadin Peptide) d'isotype IgG/IgA par ELISA (QUANTA LITE)

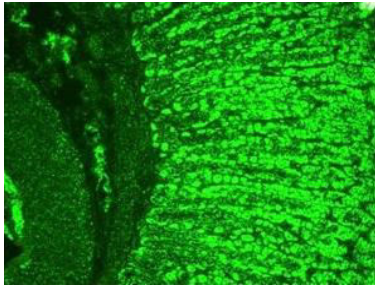
Les résultats obtenus sont les suivants :

-IFI sur cellule Hep-2 : **négatif**

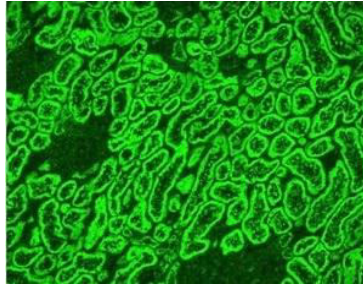
- IFI sur triple substrat : **positif** avec un aspect des anticorps anti mitochondries à un titre = 1/60ème.  
VN <1/20 ème plus un aspect des anticorps anti muscles lisses à un titre = 1/40 ème.

#### AAM sur triple substrat:

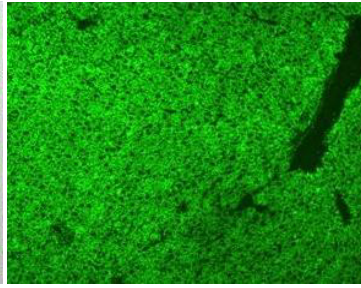
## CHAPITRE V : CAS CLINIQUES



(Estomac)

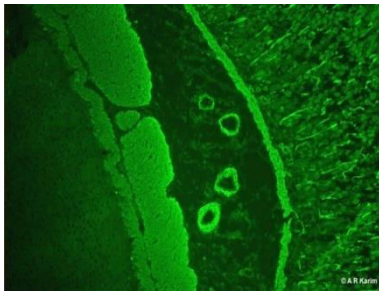


(Rein)

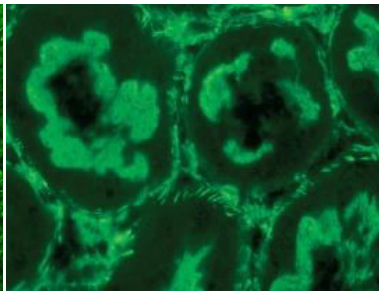


(Foie)

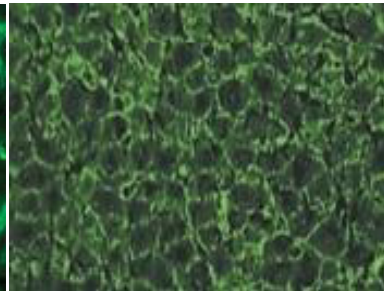
### AML sur triple substrat:



(Estomac)



(Rein)



(Foie)

-La recherche des auto-anticorps antitransglutaminase/DGP par ELISA : **positif** avec un taux **>250 UI/ml**. VN < 20 UI/ml

#### ✓ Test d'identification :

- La recherche des Ac anti-actine d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE)
- La recherche des Ac anti-M2 d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE)
- La recherche des Ac anti-transglutaminase d'isotype IgA par ELISA (QUANTA LITE)

Les résultats de l'identification sont les suivants :

-La recherche des Ac anti-actine d'isotype par ELISA :

<u>Auto anticorps</u>	<u>Résultats</u>	<u>VN</u>
Anti-actine d'isotype IgG	<b>Positif =74 UI/ml</b>	<b>&lt; 20 UI/ml.</b>
Anti-M2 d'isotype IgG	<b>Positif =30 UI/ml</b>	<b>&lt; 20 UI/ml.</b>
Anti-transglutaminase d'isotype IgA	<b>Positif =120 UI/ml</b>	<b>&lt; 04 UI/ml</b>

#### ✓ Dosage pondéral d'immunoglobuline :

Par néphélométrie ; a retrouvé les résultats suivants:

**IgG = 12 g/l, IgA= 1,02 g/l, IgM=0,5g/l.** (taux normal des GAM)



## CHAPITRE V : CAS CLINIQUES

### ✓ Discussion

*Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 52 ans, adressée au laboratoire d'immunologie devant la suspicion d'une hépatopathie auto-immune associée à la maladie cœliaque.*

L'exploration immunologique chez notre patiente a mis en évidence la présence d'un anticorps anti muscles lisses à un titre 1/40<sup>ème</sup> de spécificité anti actine d'isotype IgG (74 UI/ml), des anticorps anti mitochondries à un titre = 1/60<sup>ème</sup> (anti-M2=30 UI/ml), ainsi que des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA positif avec un taux très élevé (120 UI/ml).

La présence d'anticorps anti muscles lisses avec spécificité anti actine d'isotype IgG sont présents dans 80% des HAI- 1, mais également, dans des formes mixtes CBP/HAI

La présence d'anticorps anti-mitochondries à un titre 1/40<sup>ème</sup> avec des anti M2 à l'identification qui sont spécifiques jusqu'à 90 à 95 % est en faveur de la cirrhose biliaire primitive. **15**

Donc devant la présence de ces Ac chez une patiente asymptomatique avec une perturbation du bilan hépatique (cholestase et cytolyse) et la présence des signes d'hépatopathie chronique à l'écho doppler hépatique, un syndrome de chevauchement a été évoqué chez cette patiente.

Dans une étude tunisienne réalisée par Ben Hriz et al chez 71 cas à l'hôpital de Rabta atteints de CBP , 28 % de ces patients avaient un syndrome de chevauchement. **85**

Le même pourcentage était retrouvé dans une autre étude tunisienne faite par A. Hammami et al à l'hôpital Sahloul. **86**

La moyenne d'âge selon F. Ben Hriz et al étaient égale à 47 ans et selon A. Hammami et al était à 54,25 . alors que l'âge de notre patiente (52 ans) est proche à cela . **86**

Notre patiente était asymptomatique alors que pour les deux études tunisienne les signes cliniques les plus décrits étaient l'ictère et le prurit. **85, 86.**

100 % des cas selon Hammami et al **86** et 95 % selon F. Ben Hriz et al avaient un bilan hépatique similaire à celui de notre patiente (cholestase et cytolysse associées). **85**

Notre patiente avait un taux normal des gammaglobulines alors que selon F. Ben Hriz et al, ce taux était élevé chez 55 % des cas avec une augmentation des IgG dans 100 % des cas et des IgM dans 85 % des cas. **85**

Les auto-anticorps détectés dans le sérum de notre patiente étaient : les anticorps anti-mitochondries à un titre=1/60<sup>ème</sup> et les anti-muscle lisse à un titre=1/40<sup>ème</sup>.

Selon Ben Hriz et al, les anticorps anti-mitochondries étaient positifs dans 85 % des cas avec un titre moyen de 1/4217. Les anticorps anti-muscle lisse étaient positifs chez 69 % des patients avec un titre moyen de 1/290. **85**

Les résultats de la biopsie duodénale (atrophie villositaire) et la présence des auto-anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA à un titre égale à 120 UI/ml dans le sérum de la malade montre que le syndrome de chevauchement chez cette dernière est associé à une autre maladie auto-immune qui est la maladie coeliaque.

Dans une étude européenne multicentrique réalisée en 2012 par Cumali Efe et al chez 71 cas l'association de la maladie cœliaque avec le syndrome de chevauchement était décrit chez 4,2 % des cas. **87**

Le syndrome de chevauchement CBP-HAI est une entité rare, de diagnostic parfois difficile, évoqué devant toute hépatopathie mixte cytolitique et chlestatique, surtout de la femme et confirmé par l'étude immunologique et histologique. La reconnaissance de ce syndrome est primordiale afin d'adapter le traitement et prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

### Conclusion

Les hépatopathies auto-immunes sont des maladies auto-immunes à prédominance féminine .Elles se manifestent fréquemment par une asthénie et un ictère comme elles peuvent être asymptomatiques chez de nombreux patients. Les autres signes cliniques sont le plus souvent liés à l'évolution de ces pathologies (cirrhose, ascite, HTP, splénomégalie,...)

Ces maladies qui touche le foie et les vois biliaires sont caractérisées le plus souvent par une perturbation du bilan hépatique de type cytolyse pour l'HAI et de type cholestase pour la CBP.

Une augmentation polyclonale des gammaglobulines d'isotype IgG est très fréquente chez les patients atteints de l'HAI alors qu'elle est surtout d'isotype IgM chez ceux atteints de CBP.

La recherche d'auto-anticorps sériques spécifiques est une étape primordiale au diagnostic de ces hépatopathies en particulier l'HAI la CBP, et les formes mixtes ou « overlap syndrome ».

En effet, certains types d'auto-anticorps sont spécifiques à l'HAI (anti-ML de spécificité anti-actine, anti-SLA ,anti LKM 1). Leur détection est très important non seulement pour le diagnostique, mais aussi pour le suivi de la maladie et même pour suivre la réponse au traitement immunosuppresseif.

Alors que pour les auto-anticorps spécifiques à la CBP (AAM2), ils permettent le diagnostic différentiel entre cette maladie et les autres causes du cholestase intra-hépatique. Mais ils ne peuvent pas être utilisés dans le suivi de la CBP puisque il n'existe pas de corrélation entre leurs titres et le stade évolutif de la maladie.

Les anticorps anti-gp210 et les anti-sp100 sont des marqueurs de diagnostic de la CBP en absence des AAM .Ils sont considérés comme des marqueurs de mauvais pronostique (risque élevé de l'évolution vers l'insuffisance hépatique).

En plus la détection de tous ces auto-anticorps permet le plus souvent d'éviter la biopsie qui un examen invasif et qui reste toujours indésirable.

Bien que formellement identifiés, les overlaps syndromes CBP-HAI posent des problèmes nosologique, physiopathologique, et thérapeutique. La fréquence est plus élevée que prévue initialement (Notre étude a montré que 3 % des patients avaient un syndrome de chevauchement). Cette fréquence doit rendre le clinicien vigilant au moment du diagnostic initial d'une CBP ou d'une HAI, mais également lors du suivi.

Enfin, la détection de ces Ac fait partie du bilan avant tout traitement antiviral chez un patient présentant une hépatite chronique C. La présence d'Ac doit donc toujours être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques ou histologiques, de la connaissance des sérologies virales et des prises médicamenteuses.

**CONCLUSION**

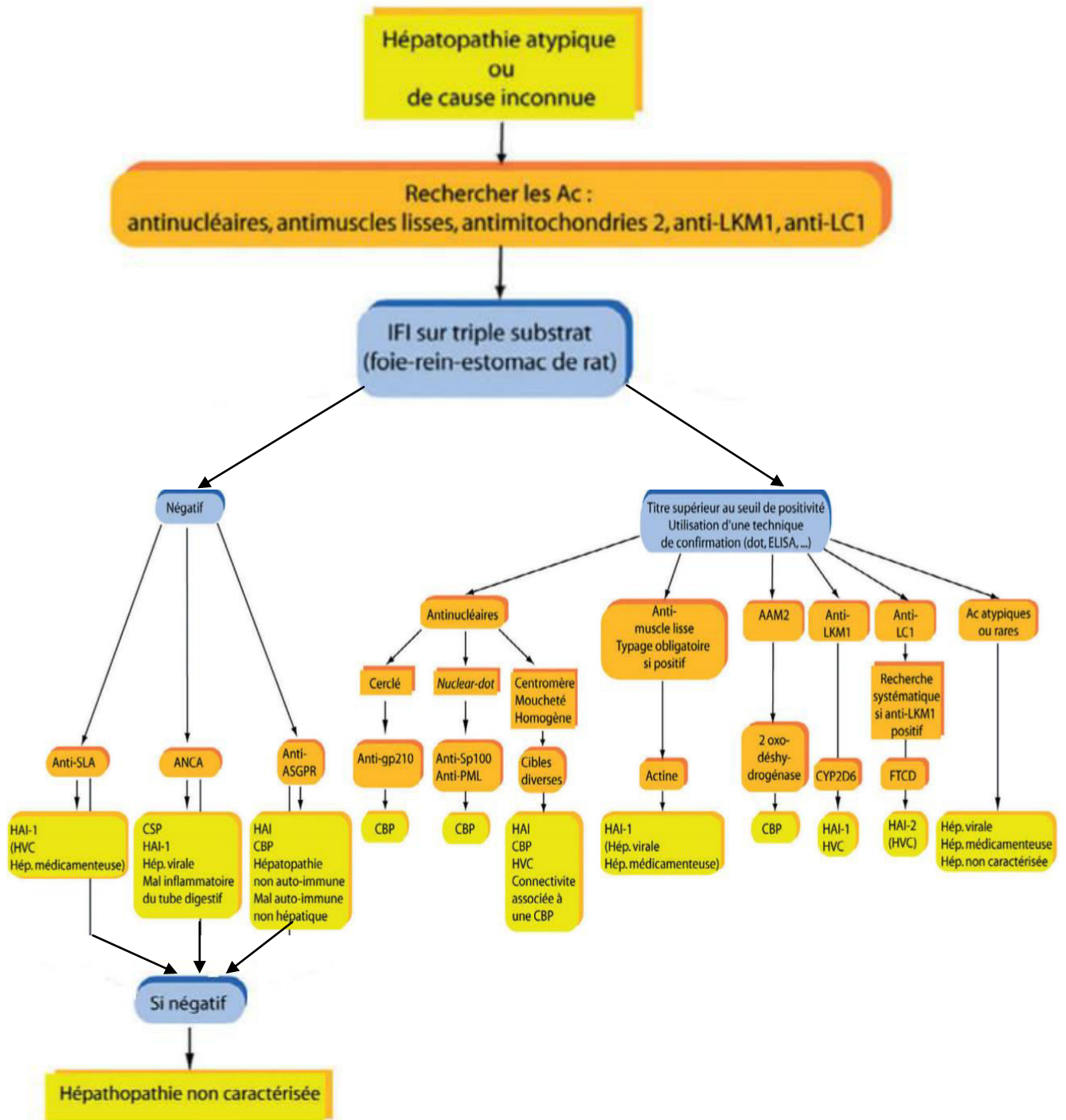


Figure 54 :Arbre diagnostique de l'utilisation des auto-anticorps dans les hépatopathies auto-immunes

# **ANNEXES**

## Annexes

### ❖ IFI sur Hep-2 (NOVALITE):

#### ✓ Procédure :

##### Préparation du test:

1. Amener tous les réactifs et les échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
2. Diluer le concentré PBS II : diluer le concentré PBS II 1:40 en ajoutant le PBS II à 975 ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger.
3. Diluer les échantillons des patients :
  - Dépistage initial : diluer les échantillons des patients 1:40 avec la solution tampon PBS II diluée (c'est-à-dire, ajouter 50 µl de sérum à 1.95 ml de la solution tampon PBS II).
  - Titration : diluer en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les échantillons positifs en utilisant la solution tampon PBS II.

##### Exécution du test :

1. Préparation de la lame substrat : laisser la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. Etiqueter la lame à l'aide d'un crayon et la placer dans une chambre humide adéquate. Ajouter une goutte du contrôle positif non dilué et du *contrôle négatif* respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte de l'échantillon du patient sur les puits restants.
2. Incubation de la lame substrat : incuber la lame pendant  $30 \pm 5$  minutes dans une chambre humide.
3. Lavage de la lame substrat : utiliser une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS II dilué. Orienter la lame et le flot de solution tampon PBS II de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits. Si désirer, placer les lames dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué de PBS II pendant jusqu'à 5 minutes.
4. Addition du conjugué fluorescent: Replacer la lame dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué fluorescent. Incuber la lame pendant  $30 \pm 5$  minutes.
5. Lavage de la lame substrat : répéter l'étape 3.
  - Montage de la lame substrat : - Placer une lamelle couvre-objet sur un essuie-tout.
    - Appliquer le milieu de montage en une ligne continue sur le bord inférieur de la lamelle couvre-objet.
    - Eliminer l'excès de la solution tampon PBS2 et placer le bord inférieur de la lame contre le bord de la lamelle couvre-objet. Abaisser avec précaution la lame sur la lamelle couvre-objet de façon à ce que le milieu de montage coule vers le bord supérieur de la lame sans former de bulles d'air.

##### Contrôles de qualité:

Le contrôle positif AAN titrable et le contrôle négatif du système IFI devraient être testés sur chaque lame afin d'être certain que tous les réactifs et toutes les procédures ont été exécutés de façon appropriée.

## Annexes

### ➤ **IFI sur triple substrat (TS) (NOVALITE):**

#### ✓ **Procédure :**

1. Diluer le PBS II concentré dans de l'eau distillée.
2. Diluer les échantillons au 1:20 pour le dépistage ou faire une gamme de dilution du sérum en PBS II (1/40,1/80,1/160,1/320,...) pour le titrage.
3. Ramener les lames à température ambiante. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (1goutte) dans les puits 1 et 2. Déposer 50µl d'échantillons dilués dans les autres puits.
4. Incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.
5. Sortir les lames et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS II. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS II sous agitation lente pendant 5 à 10 minutes.
6. Éliminer l'excès de PBS II et sécher le pourtour des puits à l'aide de papier absorbant. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent approprié.
7. Incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.
8. Laver en PBS II contenant 2 à 3 gouttes de bleu d'Evans à 1%.
9. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits.
10. Lecture des lames: la lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence le plus rapidement possible.

#### ✓ **Contrôles de qualité:**

Les contrôles positifs : L'aspect homogène d'ANA doit présenter une fluorescence verte dans les noyaux des cellules.

L'aspect mitochondrie (AAM) doit présenter une fluorescence verte des tubules rénaux et des cellules pariétales gastriques.

L'aspect de Muscle lisse (anti-ML) doit présenter une fluorescence verte dans la couche musculaire de l'estomac.

Le contrôle négatif : peut présenter un très léger bruit de fond vers pâles sur toutes les coupes de tissus, mais en aucun cas d'une fluorescence franche.

## Annexes

### Technique d'identification des hépatopathies auto-immunes: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) :

#### ➤ Identification des AAM2 (M2) QUANTA LITE:

#### ✓ Procédure :

#### Préparation du test :

1. Diluer la totalité de la solution de lavage (25 ml) avec 975 ml d'eau distillée (1/40).
2. Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5 µl dans 500 µl).
3. La détermination de la présence ou de l'absence de la M2 (MIT3) en unités arbitraires nécessitent deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chacun des sérums de patients .Il est recommandé de tester les échantillons en double.

#### Exécution du test :

1. Distribuer 100 µl de chacun des *contrôles* ELISA fortement, faiblement positif en M2 EP (MIT3) et négatif pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
2. Lavage : aspirer le contenu de tous les puits ajouter 200-300 µl de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement .Répéter cette opération 2 supplémentaires pour un total de 3 lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout le liquide de lavage résiduel.
3. Distribuer 100 µl de conjugué HRP IgG dans chaque puits. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 2.
4. Lavage : Répéter la procédure décrite à l'étape 3.
5. Distribuer 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
6. Ajouter 100 µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
7. Lire la DO de chaque puits à 450 nm dans l'heure qui suit l'*arrêt* de la réaction.

#### Contrôle de qualité

Les contrôles ELISA fortement positifs M2 EP (MIT3), faiblement positifs en M2 EP (MIT3) et négatifs doivent être inclus à chaque série de tests afin de s'assurer du bon fonctionnement des réactifs et du bon déroulement de la procédure.

La DO du contrôle ELISA fortement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être > à celle du contrôle ELISA faiblement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué. D'autre part, la DO du contrôle faiblement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être > à celle du contrôle négatif pré-dilué.

La DO du contrôle ELISA fortement positif en M2 EP (MIT3) pré-dilué doit être > à 1,0. Celle du contrôle négatif pré-dilué doit être < à 0,2.

L'absorbance du contrôle ELISA faiblement positif en M2 EP (MIT3) doit être 2 > à celle du contrôle négatif d'ELISA ou > à 0,25.



## **Annexes**

### **Calcul des résultats :**

Déterminer d'abord la valeur moyenne des duplicatas. La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en unités) affectée au contrôle faible.

La valeur en unités est indiquée sur l'étiquette du flacon de contrôle ELISA positif faible en M2 EP (MIT3).

### **Préparation du test :**

1. Diluer la totalité de la solution de lavage (25ml) avec 975 ml d'eau distillée (1/40).
2. Préparer des sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5µl dans 500ul).
3. la détermination de présence ou de l'absence de F - action en unités arbitraires nécessitent deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chacun des sérums des patients. il est recommandé de tester les échantillons en double.

### **Exécution du test**

1. Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser.
2. distribuer 100µl de chacun des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs en F-actine IgG et négatifs pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits, Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 mn à température ambiante.
3. Lavage: aspirer le contenu de tous les puits. ajouter 200-300µl de tampon dilués dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération 2 supplémentaires pour un total de 3 lavages. Après le dernier lavage retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tous liquide de lavage résiduel. Pour l'aspiration, maintenir la même séquence que celle utilisée lors de la distribution des échantillons.
4. Distribuer 100µl de conjugué HRP IgG dans chaque puits. Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 mn à température ambiante, comme décrit à l'étape 2.
5. Lavage : Répéter la procédure décrite à l'étape 3.
6. Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
7. Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
8. Lire la DO de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

### **Contrôle de qualité**

1. Les contrôles ELISA fortement positives F-actine IgG, faiblement positifs en F-actine IgG et négatifs doivent être inclus à chaque série de tests afin de s'assurer du bon fonctionnement des réactifs et du bon déroulement de la procédure.

## Annexes

2. La DO du contrôle ELISA fortement positif en F-actine IgG pré-dilué doit être > à celle du contrôle ELISA faiblement positif en F-actine IgG pré-dilué .D'autre part, La densité optique du contrôle ELISA fortement positif en F-actine IgG doit être > à celle du contrôle ELISA négatif pré-dilué.
3. La DO du contrôle ELISA fortement positif en F-actine IgG pré-dilué doit être > à 1,0. Celle du contrôle ELISA négatif pré-dilué doit être < à 0,2.
4. L'absorbance du contrôle ELISA faiblement positif en F-actine IgG doit être 2 > à celle du contrôle négatif d'ELISA ou > à 0,25.

### **Calcul des résultats**

Déterminer d'abord la valeur moyenne des duplicates. La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne d'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en unités) affectée au contrôle faible. La valeur en unités est indiqués sur l'étiquette du flacon de contrôle ELISA positif faible en F-actine IgG.

$$\text{La valeur d'échantillon} = \frac{\text{DO de l'échantillon}}{\text{DO du controle faible}} * \text{valeur du controle faible (unités)}$$

## Annexes

## Annexes

### **Annexe 2** : Interprétation des aspects de fluorescence d'IFI sur Hep-2.

<b>Modèle</b>	<b>Antigènes nucléaires présents</b>	<b>Maladies associées</b>
<p>Homogène :</p> <p>Un marquage uni du noyau avec ou sans masquage apparent des nucléoles.</p>	<p>ADN double brin</p> <p>ADN simple brin</p> <p>Histone</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des titres élevés sont indicatifs du LED.</li> <li>• Des titres bas sont indicatifs du LED ou d'autres maladies du tissu conjonctif</li> </ul>
<p>Périphérique :</p> <p>Un marquage uni du noyau plus marqué autour de la partie extérieure de celui-ci, et donc un marquage moins intense vers le centre du noyau.</p>	<p>ADN double brin</p> <p>ADN simple brin</p> <p>DNP</p> <p>Histone</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des titres élevés sont indicatifs du LED.</li> <li>• Des titres bas sont indicatifs du LED ou d'autres maladies du tissu conjonctif</li> </ul>
<p>Moucheté :</p> <p>Un marquage fin ou granuleux du noyau, le plus souvent sans marquage des nucléoles.</p>	<p>Sm , RNP , Scl-70 ,SSA , SSB et d'autres systèmes d'antigènes/anticorps qui ne sont pas encore caractérisés .</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des titres élevés sont indicatifs du LED (anticorps anti-Sm) , d'une maladie mixte des tissus conjonctifs (anticorps anti-RNP) , de Sclérodemie (anticorps anti-Scl-70) , ou du syndrome de Sjogren - complexe siccatif (anti-SSB); des titres moins élevés peuvent être indicatifs d'autres maladies des tissu conjonctif</li> </ul>
<p>Nucléolaire :</p> <p>Un marquage de taches au sein du noyau, souvent moins de 6 par cellule, avec ou sans fines granulations.</p>	<p>ARN 4-6 S et d'autres antigènes anti-nucléaires inconnus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les titres élevés sont fréquents dans le cas de Sclérodemie et du syndrome de Sjogren</li> </ul>
<p>Centromère :</p> <p>Un marquage discret et finement granulaire dans le noyau. Les fines granulations sont très discrètes et en général en un multiple de 46.</p>	<p>Centromère (kinétochore des chromosomes).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Très indicatif du syndrome de CREST, une variante de la sclérodemie systémique progressive (SSP). CREST est une forme de SSP accompagnée d'une calcinose bien visible, du phénomène de Raynaud, de trouble de motilité de</li> </ul>

## Annexes

		l'œsophage et d'une atteinte limitée de la peau (souvent limité aux doigts ou au visage), de télangiectasie.
Mitochondrie :  Un marquage de granulations discrètes dans le cytoplasme.	Divers types d'antigènes mitochondriaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des titres élevés indiquent la cirrhose biliaire primitive.</li> </ul>

### **Annexe 3** :: Les motifs de coloration des auto-anticorps spécifiques aux tissus.

Anticorps	Tissus associés	Maladies associées
Anticorps anti-mitochondries AMA	Cytoplasme du tubule distal du rein et des tubules proximaux.  Cytoplasme des cellules hépatiques (foie) et cytoplasme des cellules pariétales gastriques  (estomac)	Cirrhose biliaire primitive et autres maladies du foie
Anticorps anti-muscle lisse (ASMA)	Couches de muscularis (estomac)  Couches musculaires artériolaires (autres tissus)	Hépatites auto-immunes
Anticorps anti-cellules pariétales anti-gastriques (AGPCA)	Cellules pariétales (estomac).	Anémie pernicieuse
Anticorps anti-rétineux (AAR)	Fibres péri-tubulaires et capsules de Bowman (rein)  Membranes cellulaires hépatiques, parois sinusoidales (foie)	Maladie de Crohn  Maladie cœliaque  Dermatite herpétiforme

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**  
**BIBLIOGRAPHIQU**

1. les fondamentaux de la pathologie digestive chapitre 6 : foie-voies biliaires - page 1/39. s.l. : elsevier-masson, 2014.
2. Orania Ciacio, Demis Castaing. LE FOIE ET LES VOIES BILIAIRES : ANATOMIE – 2015.
3. D. Hakem, A. Berrah, S. Berkane, H. Asselah, S. Aït-Younes, F. Asselah, S. Salah, S. Merriche, M.C. Abbadi. Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. La revue de médecine interne 26 (2005) 858–865.
4. Rodrigo Libéral, Diego Vergani, Giordina Mieli, Vergani . Mise à jour sur l'hépatite auto-immune. Revue d'hépatologie clinique et transactionnelle. 2015 mars 3 (1): 42–52.
5. Mackay, I.R. Réflexions historiques sur l'hépatite auto-immune. Monde journal gastro gastro-entérologie 2008 -14(21): p. 3292-300.
6. Nicole MF van Gerven, Ynto S de bBoer, Chris JJ Mulder, Carin MJ van NieuwKerK et Gerd Bouma. Hépatite auto-immune. Journal monde de gastroentérologie mai 2016.
7. Catherine D. Linzay ; Sudha Pandit. Hépatite auto-immune. StatPearls Publishing LLC octobre 2017.
8. Domont, P. Cacoub, Hépatites auto-immunes en 2014. Synthèse de communications en séance plénière Hépatopathies et médecine interne. J. science directe.2014
9. Rodrigo Liberal Diego Vergani Giordina Mieli-Vergani. Maladie du foie auto-immune pédiatrique, Royaume-Uni 2015;33(suppl 2):36–46.
10. Nikolaos K Gatselis , Kalliopi Zachou , Georges K Koukoulis et George N Dalekos .Hépatite auto-immune, une maladie à plusieurs faces: caractéristiques étiopathogéniques, clinicobiologiques et histologiques. Journal monde de Gastro-entérologie. 2015 Jan 7; 21(1): 60–83.
11. Kathie Béland, Pascal Lapierre, Fernando Alvarez. Influence des gènes, du sexe, de l'âge et de l'environnement sur l'apparition de l'hépatite auto-immune. Gastro-entérologie. 7 mars 2009; 15 (9): 1025-1034.
12. Michael P. Manns, Ansgar W. Lohse Diego Vergani. Hépatite auto-immune - Mise à jour 2015 Journal de l'hépatologie . Avril 2015, Pages S100-S111.
13. Urs Christen, Edith Hintermann.les mécanismes immunopathogènes de l'hépatite auto-immune: que savons-nous des modèles animaux? .Revue internationale de science moléculaire 17 (12) 2016.
14. N.Afredj. Diagnostique et traitement des de l'hépatite auto-immune. Journal algérien de gastro-entérologie N06, 2016.
15. Lucienne Chatenoud et Jean-François Bach. Immunologie, de la biologie à la clinique 6 e édition, chapitre11:Auto-immunité et maladies auto-immunes, chapitre 2 p370-378.2012.
16. Lucile Banguion. Prise en charge des Hépatites Auto-immunes au CHU de NANTES : Etudes rétrospective 91patients consécutifs sur 20 ans. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.2014.

17. Imane Brahim, Ikram Brahim, Raja Hazime, Brahim Admou. Hépatites auto-immunes : diagnostic immunologique. Presse médicale 2017.
18. L'interaction entre les cellules T régulatrices et effectrices dans l'hépatite auto-immune: implications pour des stratégies de traitement innovantes. J Auto-immune. 2013 octobre; 46: 74-80.
19. Pascal Lapierre, Alain Lamarre. Cellules T Régulatrices Dans L'hépatite Auto-immune et Virale Chronique 2015. J Immunol Res. 2015; 2015: 479703.
20. Sara Lemoine, Dominique Wendum, Christophe Corpechot, Olivier Chazouillères. Hépatites auto-immunes : aspects Diagnostiques et thérapeutiques. Hépatogastro 2016 ; 23 : 637-652.
21. Rodrigo Liberal, Charlotte R. Grant, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani. Hépatite auto-immune: une revue complète. Journal d'auto-immunité. (2012) 1e14.
22. Luigi Muratori, Gaia Deleonardi, Claudine Lalanne, Erica Barbato, Alessandra Tovoli, Alessia Libra Marco Lenzi, Fabio Cassani, Paolo Muratori. Auto-anticorps dans l'hépatite auto-immune. Dig Dis 2015;33(suppl 2):65–69.
23. Michael P. Manns, Ansgar W. Lohse, Diego Vergani,. Hépatite auto-immune – Mise jour 2015. Journal de l'hépatologie Volume 62, Numéro 1, Supplément Avril 2015, Pages S100-S111.
24. Michael P. Manns, Arndt Vogel . Hépatite auto-immune, des mécanismes à la thérapie. Journal d'hépatologie volume 43 S1 pages S132-14.-Février 2006.
25. Takashi Himoto, Mikio Nishioka. Auto-anticorps dans les maladies du foie: indices importants pour le diagnostic, l'activité de la maladie et le pronostic. AutoImmun Highlights . 2013 août; 4 (2): 39–53.
26. Catherine Johanet, Yannick Chantran, Eric Ballot. Auto-anticorps et pathologies hépatiques. Revue Francophone des laboratoires-Mars 2017-N490//45.
27. Catherine Johanet, Eric Ballot. Auto-anticorps dans l'hépatite auto-immune: Anticorps anti-muscle lisse (ASMA). Cliniques et recherche en hépatologie et gastroentérologie (2012) 36, 189-191.
28. Taro Shibuki, Taïga Otsuka, Hiroshi Isoda, Norimasa Araki, Yoshihito Kubotsu, Yasunori Kawaguchi. Séropositivité et titres d'anticorps Anti- Muscle lisses anti - Actine Sont Associés à La Rechute De L'hépatite Auto-immune De Type 1. science médicale 2017; 23: 4028–4033.
29. Catherine Johanet, Eric Ballot. Auto-anticorps dans les hépatites auto-immunes: anti- microsome foie/ rein de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol hépatique de type 1 (anti-LC1). Cliniques et recherche en hépatologie et gastroentérologie (2013) 37, 216–218.
30. Asli Gamze Sene, les auto-anticorps dans l'hépatite auto-immune. APMIS 2015; 123: 915–919.
32. Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée, centre Hépatobiliaire-Hopital universitaire Paul Brousse 12-14. 20. La page Mis à jour le 8-10-2014.
33. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Auto-anticorps et leurs antigènes dans l'hépatite auto-immune. Out 2009 ; 29(3):241-53.



34. Guawan wee wong, Michael A, Heneghan. Association des manifestations extra-hépatiques avec l'hépatite auto-immune. *Maladies digestives* 2015,33(Suppl-2) :25-33.
35. Magali Gautiera, Sophie Desplat-Jégoa. Dépistage au laboratoire d'immunologie d'une forme sévère de cirrhose biliaire primitive. *Revue francophone des laboratoires*. Vol 42 - N° 444 - juillet 2012. P. 3-102.
36. M. Mahmoudi, N. Ben Mustapha, M. Serghini, M. Béjaoui, M.Fekih, S.Matri, L.Kalle, IJ. Boubaker, A.Filali. Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive, revue de la médecine interne Vol 35 - N° S2. P. A160 - décembre 2014.10.281.
37. Meredith Borman MB, Mark G. Swain. Evolution épidémiologique et histoire naturelle de la cirrhose biliaire primitive. *J. Clinical Liver Disease* Vol 3, N° 1. Numéro spécial: Maladie du foie auto-immune, première partie Janvier 2014 .Pages 12-14.
38. Elias Kouroumalis, George Notas. Cirrhose biliaire primitive: du laboratoire au chevet. *World J Gastro-intest Pharmacol*. 2015 6 août; 6 (3): 32–58.
39. DIB Fadel Djonid Seider. Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virales : Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien.» Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, 2015.
40. Hirschfield.GM, Gershwin. ME. L'immunobiologie et la physiopathologie de la cirrhose biliaire primitive. *Annu Rev Pathol*. 2013 24 janvier 8: 303-30.
41. Gideon M. Hirschfield. Diagnostic de la cirrhose biliaire primitive. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 décembre; 25 (6): 701-12.
42. Yannick Chantrana , Christophe Corpechotb, David Haddouka , Farid Gaouarb, Éric Ballota , Jean-Charles Duclos-Valléec , Olivier Chazouillèresb, Catherine Johaneta. Anticorps anti-gp210 et anticorps anti-Sp100 dans la cirrhose biliaire primitive : une association de très mauvais pronostic. *REVUE FRANCO-PHONE DES LABORATOIRES*, Volume 2014. N° 464P2 .pages 21-23 (juillet 2014).
43. Serge Erlinger, Olivier Chazouillères. Cirrhose biliaire primitive. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* 433 vol. 20 n8 6. 2013.
- 44.B. Admou1, K. Krati, Diagnostic biologique des hépatopathies auto-immunes, 2014.
45. Géraldine Dahlqvist Christophe Corpechot, les anticorps anti-mitochondries sont-ils toujours le signe d'une cirrhose biliaire primitive ? *Press Med* 2014
46. Chantran Y, Corpechot C, Haddouk D, Gaouar F, Ballot E, Duclos-Vallée J, Samuel D, Johanet. C, Chazouillères O. La double positivité pour les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 : un marqueur de très mauvais pronostic dans la cirrhose biliaire primitive. *Centre-Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse*.2014

47. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis Roger Chapman,<sup>1</sup> Johan Fevery,<sup>2</sup> Anthony Kalloo,<sup>3</sup> David M. Nagorney,<sup>4</sup> Kirsten Muri Boberg,<sup>5</sup> Benjamin Shneider,<sup>6</sup> and Gregory J. Gores<sup>7</sup> 2010.
48. Keith D. Lindor , MD, FACP 1, 2 , Kris V. Kowdley , MD, FACP 3 and M. Edwyn Harrison , MD ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis The American Journal of GASTROENTEROLOGY 2015
49. Kidist K. Yimam a , Christopher L. BowlusDiagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis Autoimmunity Reviews 13 (2014) 445–450
50. Jessica Calvoa, Valérie Dhalluin-Venierb, Lionel Arrivécd, Christophe Corpechote, Dominique Wendum. La cholangite à lésion épithéliale granulocytaire : une nouvelle entité avec un traitement spécifique. Annales de pathologie (2015) 35, 364–367.
51. Kirsten Muri Boberg. Mise à jour sur la cholangite sclérosante primitive. Journal de l'hépatologie septembre 2013 volume 59, numéro3, page 571-582.
52. Kate D. Williamson Roger W. Chapman Primary sclerosing cholangitis: a clinical update British Medical Bulletin, Volume 114, Issue 1, 1 June 2015, Pages 53–64.
53. Nieun Seo, MD, So Yeon Kim, MD, PhD, Seung Soo Lee, MD, PhD, Jae Ho Byun, MD, PhD, Jin Hee Kim, MD, PhD, Hyoung Jung Kim , MD, PhD, La Cholangite Sclérosante: Caractéristiques Clinicopathologiques, Spectre d'Imagerie et Approche Systémique du Diagnostic Différentiel. Coréen J Radiol . 2016 Jan-Feb; 17 (1): 25–38.
54. Chazouillères O, Erlinger S. Cholangite sclérosante primitive. Hepato-Gastro et encologie digetive 2014 ; 21 : 449-459.
55. Maamouria, W. Guermazib, N. Belkahlab, B. Mohsnib, N. Naija b, S. Chouaibb, N. Ben Mamib. L'hépatite auto-immune : est-elle plus sévère chez l'homme que chez la femme. Service de gastroentérologie, centre hospitalo-universitaire La Rabta, Tunis, Tunisie Service de gastroentérologie B, hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie. La Revue de médecine interne 33S (2012) S1–S109 2012.
56. Olivier Chazouillères, Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.
57. Diallo • P.S. Mbaye, B. Ndiaye, A. Thioub, Y. Diop, B. Gning, F. Fall. Les hépatites auto-immunes au Sénégal : étude rétrospective à l'Hôpital Principal de Dakar. journal africaine Hépatogastroentérologie. (2013) 7:134-138.
58. Jing Hieng Ngu, 1,2 Richard Blair Geary, 1,2 Chris Miles Frampton, 2 ans et Catherine Ann. Mortalité et risque de malignité dans les maladies hépatiques auto-immunes: une étude basée sur la population à Canterbury. Hépatologie vol 55.N°2. 2012.
59. Paolo Muratori, Alessandro Granito, Chiara Quarneti, Silvia Ferri, Rita Menichella, Fabio, Cassani, Georgios Pappas, Francesco B. Bianchi, Marco Lenzi, Luigi Muratori. Hépatite auto-immune en Italie: l'expérience de Bologne journal d'hépatologie 2009.

60. Teruko Hino-Arinaga, Ide Tatsuya, Ryoko Kuromatsu, Ichiro Miyajima Kei Ogata, Reiichiro Kuwahara, Akiko Hisamochi, Takuji Torimura, Michio Sata. Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire chez les patients japonais avec hépatite auto-immune type 1. Groupe d'étude sur l'hépatite auto-immune J Gastro-entérologie (2012) 47:569–576.
61. Ananta Gurung, MD 1,2, David N Assis, MD 3, Thomas McCarty, MD3, Kisha A Mitchell, MD1, James L Boyer, MD3, Dhanpat Jain, Caractéristiques histologiques de l'hépatite auto-immune: une évaluation critique. Human pathology S0046-8177(18)30281-8. Canada.
62. Marwa Chaoualia, Radhia Kochkara, Aymen Tezeghdentia, Amira Messadia, Mouna ben Azaieza, Awatef Iaghaa, Ezzeddine Ghazouania, Hatem ben Abdallahb. Auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens. Revue Francophone des Laboratoires- Avril 2017-N° 491. 2014.
63. Radhouane Debbeche, Nadia Maamouri, Salem Ajmi, Mohamed Moussaddek Azzouz, Naby Ben Mami, Mohamed Hedi Dougui, Azza Filali, Abdeljabbar Ghorbel, Faouzi Khedhiri. Etude multicentrique rétrospective de 83 patients. La Tunisie médicale-2010 ; vol 88(n°011) : 834-840.
64. Nguyen, S Hillaire, I Marroun, M Roumier, T Sené, AM Piette, D Cazals-Hatem, M Morcelet, JE Kahn. Hépatite auto-immune : série monocentrique de 23 cas suivis en médecine interne.
65. Kazuhiko Morii, Yuh Nagano, Takeharu Yamamoto, Shinichiro Nakamura<sup>2</sup> et Hiroaki Okushin Hepatology, Himeji Hospital, Himeji, Hyogo. Incidence croissante des hépatites auto-immunes d'apparition des personnes âgées. Japon 2010-2016
66. M. Lahcene • N. Oumnia • N. Chiali • L. Benzaghrou. Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. J. Afr. Hépatol. Gastroentérol. (2013) 7:220224)
67. Rasoul Baharlou a, b, Amirhossein Faghihi-Kashani a, Fatemeh Faraji b, Masoumeh Najafi-Samei b, Masoumeh Setareh a, Farhad Zamani a, Nader Tajik. HLA-DRB1 allèles de sensibilité et de protection chez les Iraniens avec hépatite auto-immune. Iran.
68. Paolo Muratori, Marco Lenzi, Fabio Cassani, Claudine Lalanne & Luigi. Approche diagnostique de l'hépatite auto-immune. Revue d'experts de l'immunologie clinique 2017.
69. Qixia Wang<sup>1</sup>, Jidong Jia<sup>2</sup>, Xiong Ma<sup>1</sup>. Hépatite auto-immune: l'Est rencontre West<sup>1</sup> Fan Yang<sup>1</sup>.
70. CA Couto, PL Bittencourt, G Porta, CP Abrantes-Lemos, FJ Carrilh, BD Guardia, ELR Cançado. Les anticorps anti-muscle lisse et anti-actine sont des marqueurs indirects de l'activité histologique et biochimique de l'hépatite auto-immune. 2013.
71. Danilo Villalta, Elia Girolami, Maria Grazia Alessio, Maria Concetta Sorrentino, Marilina Tampoia, Ignazio Brusca, Massimo Daves, Brunetta Porcelli, Giuseppina Barberio. Profilage des auto-anticorps dans une cohorte d'enfants et d'adultes atteints d'hépatite auto-immune. Journal of Clinical Laboratory Analysis 0: 1–6 (2014). Italie.

72. Christian Frenzel, M.D, Johannes Herkel, Ph.D, Stefan L'uth, M.D., Peter R. Galle, M.D. Christoph Schramm, M.D. and Ansgar W. Lohse, M.D. Evaluation de F- actine pour le diagnostic d'hépatite auto-immune. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101:2731–2736.
73. Gregorio GV , McFarlane B , Bracken P , Vergani D , Mieli-Vergani G . Titres des autoanticorps spécifiques des organes et des non-organes et taux d'IgG en tant que marqueurs de l'activité de la maladie: étude longitudinale de la maladie hépatique auto-immune chez l'enfant. *Auto-immunité*. 2002 décembre; 35 (8): 515-9.
74. Parés A. , Caballería L. , Rodés J. Excellente survie à long terme chez les patients présentant une cirrhose biliaire primitive et une réponse biochimique à l'acide ursodésoxycholique. Unité du foie, Institut des maladies digestives, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelone, Espagne. 2006 mars
75. Chouqui Nada, Boussaeden Amal, Benelbarhdadi Imane, Essamri Ouafae, Ajana Fatima Zahra, Afifi Rajae, Benazouz Mustapha, Essaid Abdellah .Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc le service des maladies de l'appareil digestif « Médecine C » entre 1998 et 2009
76. W. Dahmeni, N. Elleuch, M. Ksaa, H. Jaziri, I. Ben Mansour, A. Brahem, A. Ben Slama, A. Jmaa. Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos de 26 cas. *Revue medical vol37 N°S2 p. A252*. 2016.10.351. Tunisie.
77. S. Chouaib, L. Abbes, N. Maamouri, H. Ouerghi, F. Ben Hriz, N. Belkahla, H. Chaabouni, N. Ben Mami. La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas. *La revue de médecine interne vol 30 N° S2. Pade 99*. Janvier 2009.03.197.
78. Maladies auto-immunes extra-hépatiques associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos de 73 cas O. Gharbi , H. Kchir , J.H. Ben , N. Maamouri , H. Chaabouni , M.N. Ben Hépatogastro-entérologie B, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie. (1996–2014).
79. E. Ben Jazia, M. Khalifa, A. Alaoua, N. Ghannouchi, A. Rezgui, W. Hachfi, N. Kaabia, A. Braham, A. Letaief , F. Bahri. Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos de 28 cas Service de médecine interne et maladies infectieuses. *Revue de médecine interne. Vol 30 - Supplément 2 - juin 2009.P. S1-S160*.
80. Mehdi.Ksaa, Mohamed.Ajili, Aida.Ben.Slama, Ahlem. Souguir, Mohamed.Ben Rjeb, Badreddine.Sriha, Ahlem Brahem, Ali Jmaa, Salem.Ajmi. La cirrhose biliaire primitive : étude rétrospective d'une série de 36 cas au centre Tunisien. *La tunisie Medicale - 2014 ; Vol 92 (n°02 ) : 123-127*.
81. A.Hammami, B. Hasnaoui, M.Ksaa, H.Jaziri, N.Elleuch, A.Brahem, S.Ajmi, A. BenSlama, A.Jmaa. La cholangite biliaire primitive : à propos de 71 cas. *La Revue de Médecine Interne. Vol 38, Supplement 2, Page A200*. Décembre 2017, 10-191.
82. Rajan Kanth , Ram Babu Shrestha , Indira Rai , Jeffrey J. VanWormer , et Praveen K. Roy , MD Incidence de la cholangite biliaire primitive dans une population rurale du Midwest.2011
83. Bianchi G, Lenzi M. Caractérisation et impact clinique des anticorps antinucléaires dans la cirrhose biliaire primitive. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):431–7.

84. Yoshio Aizawaet, Atsushi Hokari. Hépatite auto-immune: défis actuels et perspectives d'avenir. J. Clinical and Expirimental Gastroenterologie. 2017; 10: 9-18.

85. Christian Rust, Ulrich Beuers. Syndromes de chevauchement parmi les maladies hépatiques auto-immunes. Monde J Gastroenterol. 7 juin 2008; 14 (21): 3368-3373.

86. P. J. Trivedi & G. M. Hirschfield. Syndromes de chevauchement et foie auto-immun maladie. Aliment Pharmacol Ther.2012.

87. Cumali Efea , Staffan Wahlin , Ersan Ozaslana , Alexandra Heurgue Berlotd , Tugrul Purnaka , Luigi Muratorie , Chiara Quarnetie , Osman Yu¨ kselb , Ge´rard Thie´find and Paolo Muratorie .Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases .2012