



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2016

THESE N° 118

**Hépatopathies auto-immunes:  
Profil en auto-anticorps.  
Expérience du CHU de Marrakech**

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/06/2016

PAR

**Mlle. Mariem ELANIGRI**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS CLES**

Hépatopathies auto-immunes \_ Auto-anticorps\_  
CBP\_HAI\_SC\_CSP\_CHU Mohammed VI

**JURY**

Mme.	<b>K.KRATI</b> Professeur de Gastro-entéro-hépatologie	<b>PRESIDENTE</b>
M.	<b>B.ADMOU</b> Professeur agrégé d'Immunologie	<b>RAPPORTEUR</b>
M.	<b>M.ZIANI</b> Professeur agrégé de Medecine interne	} <b>JUGES</b>
Mme.	<b>M. ZAHLANE</b> Professeur agrégée de Medecine interne	
Mme.	<b>A. BOURAHOUAT</b> Professeur agrégée de Pédiatrie B	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane  
Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect et la reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse*



## *A mes parents*

*A qui je dois tout, puisse Dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...*

وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا

### *A ma très chère et adorable mère: Mme Serrar Fatima*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remontée le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillée du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie, comme tu les appelles, et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.*

*Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.*

*Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.*

*Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence*



***A mon très cher et adorable père: Mr. Elanigri Hassan***

*A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatientement. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.*

*Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence*



***A mes très chers frères et soeurs***

*Je vous suis toujours reconnaissante pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Puissions nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore.*

***A ma très chère sœur : Mme Elanigri Ghizlane***

*Je vous suis toujours reconnaissante pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je t'adore.*

*A mon très cher ami : Chaqraoui Mourad*

*Merci pour ton amour, ton amitié. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.  
Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.  
Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais*

*A mes très chères tantes: Mme Zekrioui Saida et Mme Zekrioui Zahra*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance  
des encouragements durant toutes ces années. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de  
mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A toute ma famille*

*A mes très chers amis et collègues*

*Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour votre  
amitié et vos encouragements.*

*Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.*

*A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine de  
Marrakech*

*A tous mes collègues, confrères et enseignants de la faculté de médecine de  
Marrakech*

*A tous les médecins dignes de ce nom*

*A tous ceux qui sont chers et que j'ai omis de les citer*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma  
reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien  
être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

*Je vous dédie ce travail modeste.....*

*Cette thèse*



*REMERCIEMENTS*



*A ALLAH*

*Tout puissant  
Qui m'a inspiré  
Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde*

*A Notre MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :*

*Monsieur le Professeur Brahim Admou*

*Professeur d'immunologie*

*Au CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vous nous avez éblouis par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines qui nous servent d'exemple. Nous espérons avoir mérité votre confiance. Notre reconnaissance sera éternelle. Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants*

*A Notre MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE:*

*Madame Le Professeur K. Krati*

*Professeur de Gastro-entéro-hépatologie*

*Au CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.*

*A Notre MAITRE ET JUGE DE THÈSE:*  
*Monsieur le Professeur Mohammed Ziani*  
*Professeur de Médecine interne*  
*A l' 'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*A Notre MAITRE ET JUGE DE THÈSE*  
*Madame le Professeur Mouna Zahlane*  
*Professeur de Médecine interne*  
*Au CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

*A Notre MAITRE ET JUGE DE THÈSE*  
*Madame le Professeur Aicha Bourahouat*  
*Professeur de Pédiatrie(B)*  
*Au CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*



# *ABRÉVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>AASLD</b>	:	American Association for Study of Liver Disease
<b>Gp210</b>	:	Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence membranaire cerclée
<b>AC</b>	:	Anticorps
<b>AC anti DNA</b>	:	Anticorps anti ADN
<b>AC anti LC1</b>	:	Anticorps anti cytosol du foie
<b>AC anti LKM1</b>	:	Anticorps anti liver kidney microsoma
<b>AC anti ML</b>	:	Anticorps anti muscle lisse
<b>AC anti SLA</b>	:	Anticorps anti soluble liver antigen
<b>AC anti sp100</b>	:	Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence en gros grain intranucléaires
<b>AC anti TPO</b>	:	Anticorps anti thyroperoxydase
<b>AI</b>	:	Autoimmune
<b>AHAI</b>	:	Anémie hémolytique auto-immune
<b>ALAT</b>	:	Alanine aminotransférase
<b>AMA</b>	:	Anticorps anti mitochondries
<b>ASAT</b>	:	Aspartate aminotransférase
<b>AUDC</b>	:	Acide ursodésoxycholique
<b>CBP</b>	:	Cirrhose biliaire primitive
<b>CHC</b>	:	Carcinome hépatocellulaire
<b>CPRE</b>	:	Cholangiopancreatographie rétrograde perendoscopique
<b>CREST</b>	:	Calcifications sous cutanées : C, Syndrome de Raynaud : R, Anomalies oesophagiennes: E, Syndactylie: S, Télangiectasies: T
<b>CSP</b>	:	Cholangite sclérosante primitive
<b>ELISA</b>	:	Enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>FOGD</b>	:	Fibroskopie oesogastroduodénale
<b>GGT</b>	:	Gamma glutamyl transpeptidases
<b>H T P</b>	:	Hypertension portale
<b>HAI</b>	:	Hépatite auto-immune

<b>HCAI</b>	:	Hépatite chronique auto-immune
<b>HTAP</b>	:	Hépatopathies auto-immunes
<b>HLA</b>	:	Antigènes des leucocytes humains
<b>IFI</b>	:	Immunofluorescence indirecte
<b>Ig</b>	:	Immunoglobulines
<b>IHC</b>	:	Insuffisance hépatocellulaire
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique
<b>MICI</b>	:	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
<b>OS</b>	:	Syndrome de chevauchement (Overlap syndrome)
<b>PAL</b>	:	Phosphatases alcalines
<b>P-ANCA</b>	:	Anticorps anti cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles
<b>PBF</b>	:	Ponction biopsie du foie
<b>PBH</b>	:	Ponction biopsie hépatique
<b>RCH</b>	:	Rectocolite ulcéro-hémorragique
<b>RVO</b>	:	Rupture de varices oesophagiennes
<b>TAI</b>	:	Thyroidite auto-immune
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>TG</b>	:	Triglycérides
<b>TGO</b>	:	Aspartate Amino Transférase
<b>TGP</b>	:	Alanine Amino Transférase
<b>TH</b>	:	Alanine Amino Transférase
<b>TP</b>	:	Taux de prothrombine
<b>VBEH</b>	:	Voies biliaires extra hépatiques
<b>VBIH</b>	:	Voies biliaires intra hépatiques
<b>VO</b>	:	Varices oesophagiennes
<b>VS</b>	:	Vitesse de sédimentation



**INTRODUCTION.....**

**MATERIEL ET METHODES.....**

- I. Type d'étude.....
  - 1. Lieu d'étude.....
  - 2. Durée d'étude.....
  - 3. Population d'étude.....
- II. Paramètres étudiés.....
  - 4. Paramètres sociodémographiques.....
  - 5. Paramètres cliniques.....
  - 6. Paramètres immunologiques.....
- III. Analyse et exploitation des résultats.....
- IV. Considérations éthiques.....

**RESULTATS.....**

- I. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.....
  - 1. Age.....
  - 2. Sexe.....
  - 3. Origine géographique.....
  - 4. Niveau socioéconomique.....
- II. Hépatite auto-immune (HAI).....
  - 1. Données épidémiologiques.....
  - 2. Caractéristiques cliniques.....
  - 3. Caractéristiques biologiques .....
  - 4. Caractéristiques radiologiques.....
  - 5. Caractéristiques immunologiques.....
  - 6. Caractéristiques histologiques.....
  - 7. Maladies auto-immunes associées.....
- III. Cirrhose biliaire primitive.....

1. Epidémiologie.....	
2. Caractéristiques cliniques.....	
3. Caractéristiques immunologiques.....	
4. Caractéristiques radiologiques.....	
5. Caractéristiques immunologiques.....	
6. Caractéristiques histologiques.....	
7. Pathologies auto-immunes associées.....	
IV. Cholangite sclérosante primitive.....	
1. Epidémiologie.....	
2. Caractéristiques cliniques.....	
3. Caractéristiques biologiques.....	
4. Caractéristiques radiologiques.....	
5. Caractéristiques immunologiques.....	
6. Caractéristiques histologiques.....	
7. Pathologies auto-immunes associées.....	
V. Syndrome de chevauchement (Overlap syndrome).....	
1. Epidémiologie.....	
2. Caractéristiques cliniques.....	
3. Caractéristiques biologiques .....	
4. Caractéristiques radiologiques.....	
5. Caractéristiques immunologiques.....	
6. Caractéristiques histologiques.....	
7. Pathologies auto-immunes associées.....	
<b>DISCUSSION.....</b>	
I. Généralités.....	
1. Historique.....	
2. Epidémiologie.....	

3. Physiopathologie.....	
4. Aspects cliniques des hépatopathies auto-immunes.....	
II. Discussion des résultats.....	
1. Données épidémiologiques.....	
2. Caractéristiques cliniques.....	
3. Caractéristiques biologiques .....	
4. Caractéristiques radiologiques.....	
5. Profil immunologique.....	
6. Caractéristiques histologiques.....	
7. Forces et limites de l'étude .....	
8. Auto-Ac et HTAI : Recommandations diagnostiques.....	
<b>CONCLUSION</b> .....	
<b>ANNEXES</b> .....	
<b>RESUMES</b> .....	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	



*INTRODUCTION*

Les hépatopathies auto-immunes (HTAI) représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP), ainsi que toutes les formes de chevauchement entre ces différentes entités, sont des maladies inflammatoires chroniques du foie de cause inconnue [1]. L'HAI se déclare par un ensemble de signes cliniques non spécifiques, tels qu'une asthénie, un ictère d'intensité variable avec une hépatomégalie (HPM) ou des hépatalgies [2], une élévation des transaminases, la présence d'auto-anticorps à un taux significatif avec des IgG supérieures à 1,5N et une hépatite d'interface à la ponction biopsie hépatique [3]. La CBP se traduit par une cholestase longtemps anictérique et d'une positivité de l'AC anti mitochondrie de façon quasi constante. Elle est caractérisée morphologiquement par : une inflammation portale et par une destruction des cellules, des canaux biliaires de petits et moyens calibres [4]. Les causes de ces pathologies sont non clairement identifiées. Cependant sont incriminés dans leur survenue des facteurs génétiques faisant intervenir certains gènes HLA et des gènes non HLA [5], des facteurs environnementaux dont une grande incidence de nouveaux cas diagnostiqués a été notée dans les régions industrialisées [6] et immunologiques par l'activation des lymphocytes et une cytotoxicité dépendante des anticorps [4, 5]. Les anomalies immunologiques sont à l'origine de la production de divers auto-anticorps. Certaines pathologies sont souvent graves et peuvent nécessiter une transplantation hépatique [6]. Le diagnostic est souvent difficile ce qui cause un retard diagnostique et des complications qui peuvent nécessiter aussi une greffe du foie [7]. La richesse en auto-anticorps fait de ces derniers des outils diagnostiques voire pronostiques. Ces auto-anticorps sont souvent corrélés à des formes cliniques des HTAI, et seraient d'une aide considérable à la prise en charge de ces pathologies.

Au Maroc nous ne disposons pas de données relatives à la fréquence de ces auto-anticorps au cours de ces maladies.

Le but de notre étude est de déterminer le profil en auto-anticorps des HTAI et d'étudier les caractéristiques cliniques, paracliniques et histologiques de ces pathologies chez une population marocaine au niveau du CHU de Marrakech.



*PATIENTS ET*

*METHODES*



## **I. LE TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive rétrospective conduite sur un échantillon de population marocaine colligée au niveau du CHU de Marrakech.

### **1. Lieu de l'étude**

- ✓ laboratoire d'immunologie du CHU
- ✓ Service de gastro-entéro-hépatologie
- ✓ Service de médecine interne
- ✓ Service de rhumatologie
- ✓ Service de pédiatrie

### **2. Durée de l'étude**

L'étude s'est déroulée sur une période de 3 ans allant de 2013 à 2015.

Réalisée au service de gastro-entéro-hépatologie et service de médecine interne essentiellement au sein du CHU de Med VI de MARRAKECH, à propos de tous les cas d'hépatopathies auto-immunes ayant bénéficié d'un bilan immunologique au sein du Laboratoire d'immunologie colligés sur une période de 3 ans: 2013, 2014 et 2015.

### **3. La population cible**

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

#### **3.1. Critères d'inclusion**

Étaient inclus dans l'étude :

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

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

### **3.2. Critères de non inclusion**

- ✓ Tous les patients présentant des Hépatites relevant d'autres étiologies (virales, médicamenteuse...)
- ✓ Les patients dont les données cliniques et/ou biologiques étaient non concluantes.

### **3.3. Critères diagnostiques**

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

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

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

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

#### **b. Critères diagnostiques de la CBP**

On admet que le diagnostic peut être retenu si deux des 3 critères (biologiques, Immunologiques, Histologiques) sont présents (en l'absence d'autre cause identifiable).

Il est posé si 2 des 3 critères sont réunis et il est certain s'il y a les trois:

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

#### **c. Critères diagnostiques de la CSP**

- Biologie : cholestase chronique ;

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

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

#### **d. Critères diagnostiques de l'Overlap syndrome**

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

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

## **II. Paramètres étudiés**

### **➤ Paramètres cliniques**

- **Recueil des données cliniques**

Recueil des données cliniques a été réalisé moyennant sur un questionnaire (annexe-1) ayant permis de collecter les données sociodémographiques (age, sexe...), cliniques, paracliniques et histopathologiques des patients.

### **➤ Paramètres immunologiques**

La plupart des auto-anticorps importants pour le diagnostic des hépatopathies auto-

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

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

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

### **III. Analyse et exploitation des résultats**

La saisie des données de l'étude a été sur un tableau Excel, avec une méthode descriptive uni-variée utilisant des pourcentages et des moyennes.

L'analyse statistique a été faite moyennant le logiciel Epi info6.

### **IV. Considérations éthiques :**

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



## I. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude

### 1. Age:

#### 1.1 Moyenne d'âge

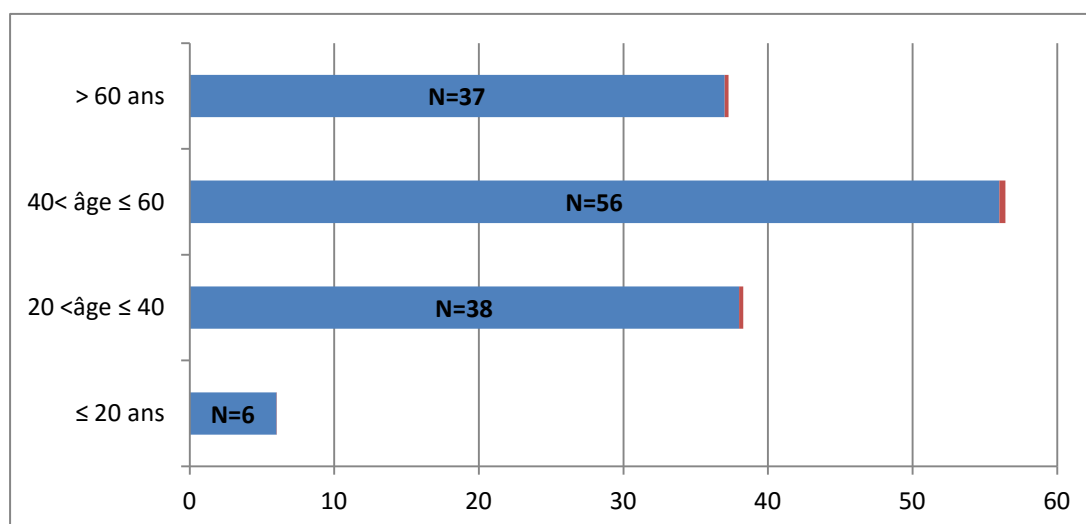
La moyenne d'âge était de  $47 \pm 13$  ans avec des extrêmes de 13 à 85 ans.

#### 1.2 Répartition selon la tranche d'âge

Dans notre série, 41% des patients étaient dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 60 ans et 28% d'entre eux étaient dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans (Tableau-1 et Figure-1).

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

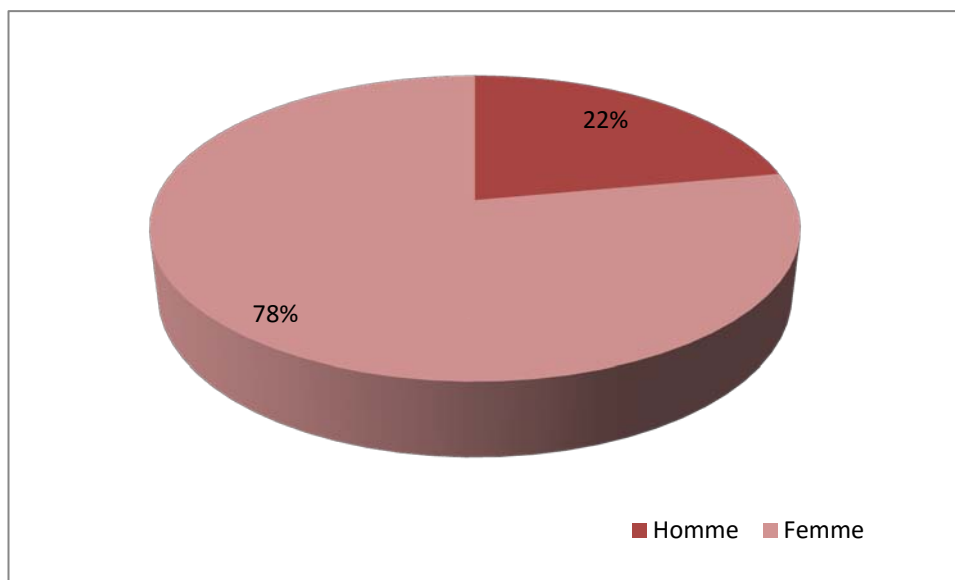
Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	6	4%
20 < âge ≤ 40	38	28%
40 < âge ≤ 60	56	41%
> 60 ans	36	27%
Total	136	100%



**Figure-1 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon la tranche d'âge**

## 2. Sexe

Dans notre série nous avons relevé 106 femmes ce qui représentait 78 % et 30 hommes ce qui représentait 22%. Le sexe ratio H/F était égal à 0,28 (Figure-2).



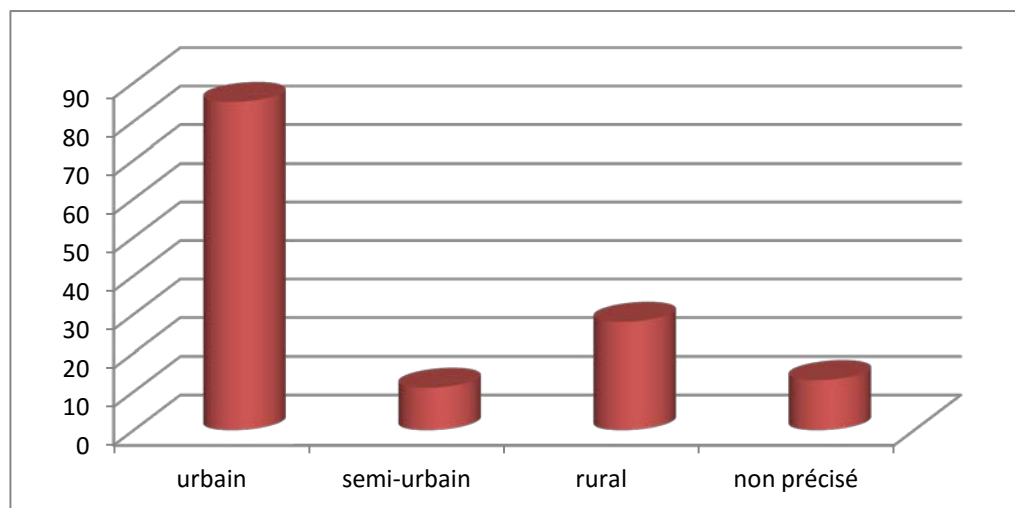
**Figure-2 : Répartition des patients atteints d'HTAI selon le sexe**

## 3. Origine géographique

La majorité des patients (62%) était originaire des zones urbaines, (20%) des patients étaient issus des zones rurales et (8%) provenaient des zones semi-urbaines (Tableau-II et Figure-3).

**Tableau-II: Répartition des patients atteints d'HTAI selon l'origine géographique**

Origine géographique	Nombre de cas	Pourcentage
Urbain	85	62%
Semi-urbain	11	8%
Rural	28	20%
Non précisé	12	10%
Total	136	100%



**Figure-3:** Répartition des patients atteints d'HTAI selon l'origine géographique

#### 4. Niveau socioéconomique

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

**Tableau-III:** Répartition des patients atteints d'HTAI selon le niveau socioéconomique

NSE	nombre de cas	Pourcentage
Haut	12	9%
Moyen	17	12%
Bas	91	67%
Non précisé	16	12%
Total	136	100%

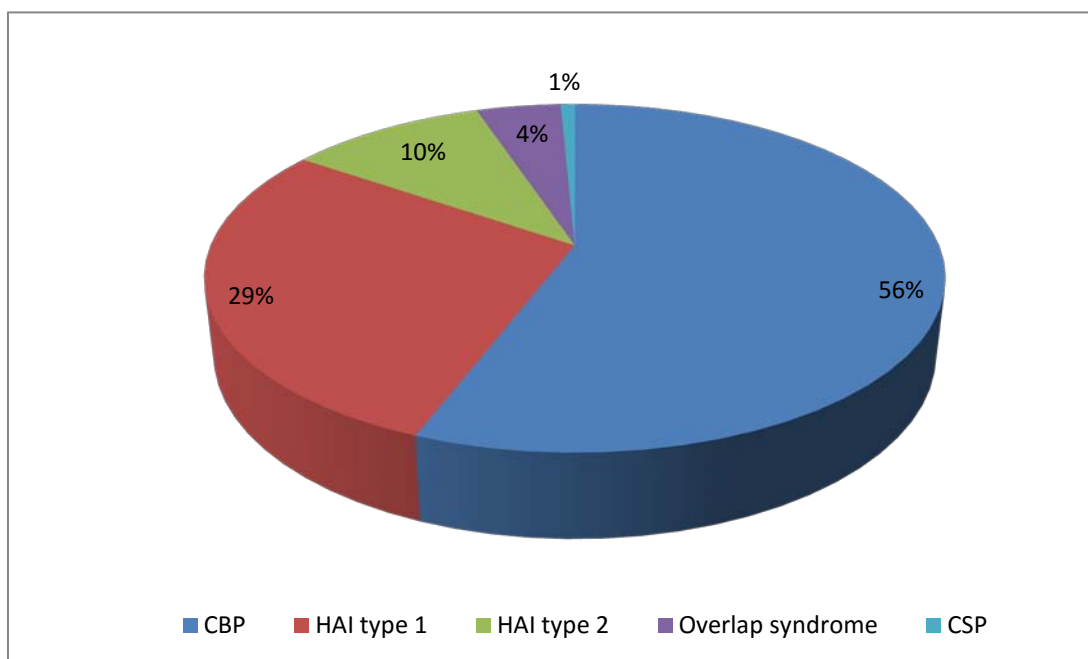
## II. Les caractéristiques socio-démographiques selon le type d'hépatopathie

Notre étude a porté sur 136 patients suivis pour hépatopathies auto-immunes repartis comme suit (Tableau-IV et Figure-4) :

- CBP : 76 cas (56%) ;
- HAI : 53 cas (39%) ;
- Overlap syndrome : 6 cas (4%) ;
- CSP : 1 cas (1%).

**Tableau-IV: Répartition des patients selon l'étiologie**

Etiologies	Nombre de cas	Pourcentage
CBP	76	56%
HAI type 1	39	29%
HAI type 2	14	10%
Overlap syndrome	6	4%
CSP	1	1%
Total	136	100%



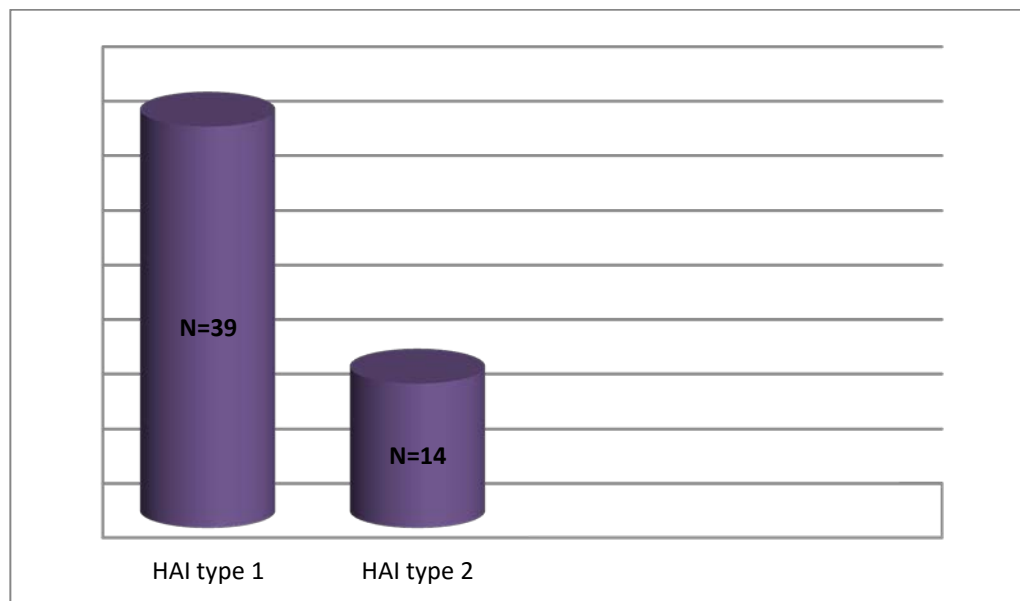
**Figure-4 : Répartition des patients selon l'étiologie**

## 1. Hépatite auto-immune (HAI)

### 1.1 Epidémiologie

Nous avons colligé 53 cas d'HAI répartis comme suit :

- HAI de type 1 : 39 cas (73,5%).
- HAI de type 2 : 14 cas (26,4%).



**Figure-5:** Répartition selon le type d'hépatite auto-immune

**a. Age**

La moyenne d'âge était de  $45,4 \pm 12$  ans avec des extrêmes de 13 à 80 ans.

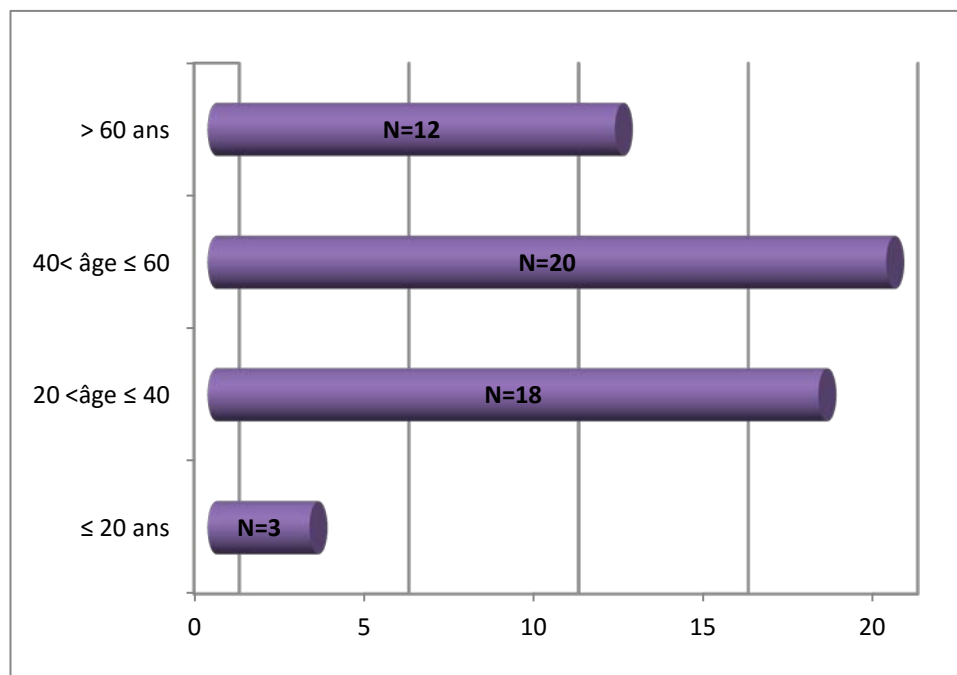
- **HAI 1** : La moyenne d'âge était de  $44,2 \pm 13,45$  ans avec des extrêmes de 13 à 80 ans.
- **HAI 2** : La moyenne d'âge était de  $48,6 \pm 11$  ans avec des extrêmes de 43 à 69 ans.

**b. Tranche d'âge:**

Dans notre série 38% des patients étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 60 ans et que 34% d'entre eux étaient situés dans la tranche d'âge comprise entre 21 et 40 ans (Tableau-V et Figure-6).

**Tableau-V: Répartition des HAI selon la tranche d'âge**

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
$\leq 20$ ans	3	6%
$20 < \text{âge} \leq 40$	18	34%
$40 < \text{âge} \leq 60$	20	38%
$> 60$ ans	12	22%
Total	53	100%



**Figure-6: Répartition des HAI selon la tranche d'âge**

**c.1. HAI type 1**

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

**Tableau-VI : Répartition des HAI type 1 selon les tranches d'âges**

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	3	8%
20 < âge ≤ 40	13	33%
40 < âge ≤ 60	15	38%
> 60 ans	8	21%
Total	39	100%

**c.2. HAI type 2**

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

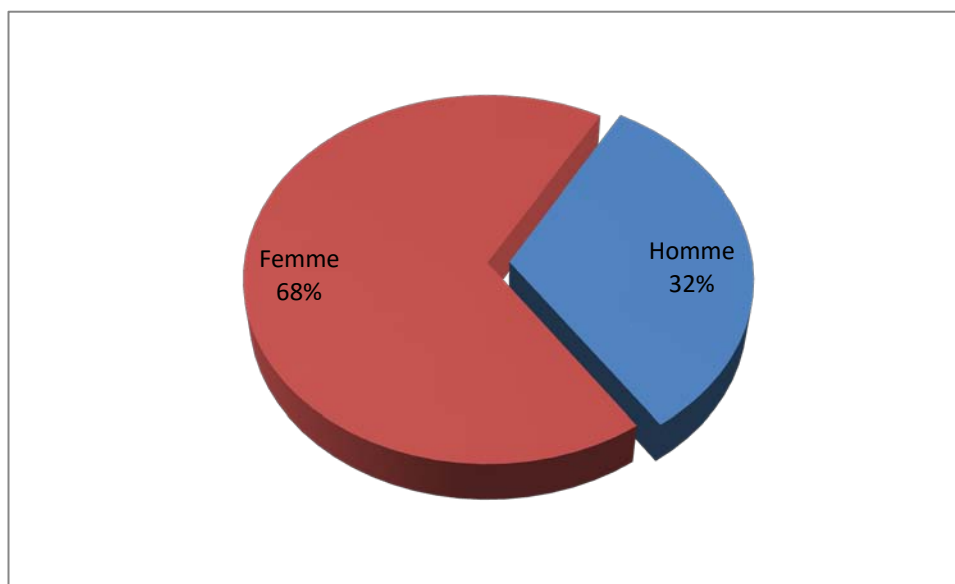
**Tableau-VII: Répartition des HAI type 2 selon les tranches d'âges**

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	0	0%
20 < âge ≤ 40	0	0%
40 < âge ≤ 60	10	71%
> 60 ans	4	29%
Total	14	100%

**c. Sexe**

Nous avons colligé 36 femmes (68%) et 17 hommes (32%), avec un sexe ratio de 0,47 (Figure-7).

- HAI-1 : est constituée de 39 patients, 30 femmes (77%) et 9 hommes (23%).
- HAI -2 : est constituée de 14 patients, 8 hommes (57%) et 6 femmes (43%).



**Figure-7: Répartition des HAI selon le sexe**

**1.2 Manifestations cliniques**

**a. Signes généraux**

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

**Tableau-VIII: Répartition des patients selon les signes généraux au cours des HAI**

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	32	60,4%
Anorexie	22	41,5%
Amaigrissement	22	41,5%

**b. Signes digestifs**

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

**Tableau-IX: Répartition des patients selon les des signes digestifs au cours des HAI**

Signes digestifs	Nombre cas	Pourcentage
Douleur abdominale	18	34%
Ascite	16	30%
HPM	13	24,5%
SPM	11	21%
Diarrhées	6	11,3%
http	6	11,3%
HDH	4	7,5%

**c. Signes extra-digestifs**

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

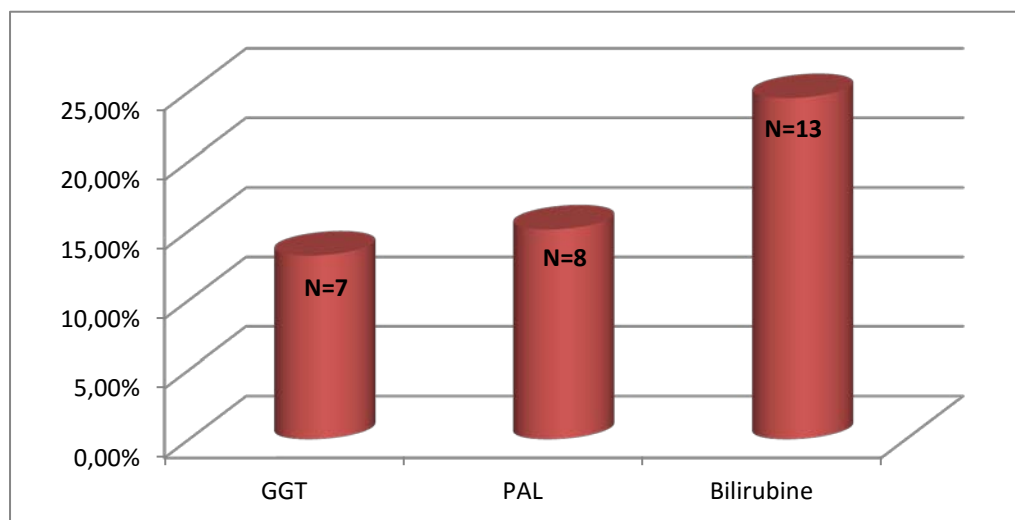
**Tableau-X: Répartition des manifestations extra-digestives au cours des HAI**

Signes extra-digestifs	Nombre de patients	Pourcentage
Ictère	37	70%
Prurit	27	51%
Arthralgies	17	32%

### 1.3 Bilan para-clinique

#### a. Bilan de cholestase

- les PAL étaient élevés chez 8 patients (15,1%) ;
- Les Gamma GT étaient élevés chez 7 patients (13,2%) ;
- La bilirubine était élevée chez 13 patients (24,5%) (Figure-8).



**Figure-8 :** Répartition des patients au cours des HAI selon des paramètres de cholestase

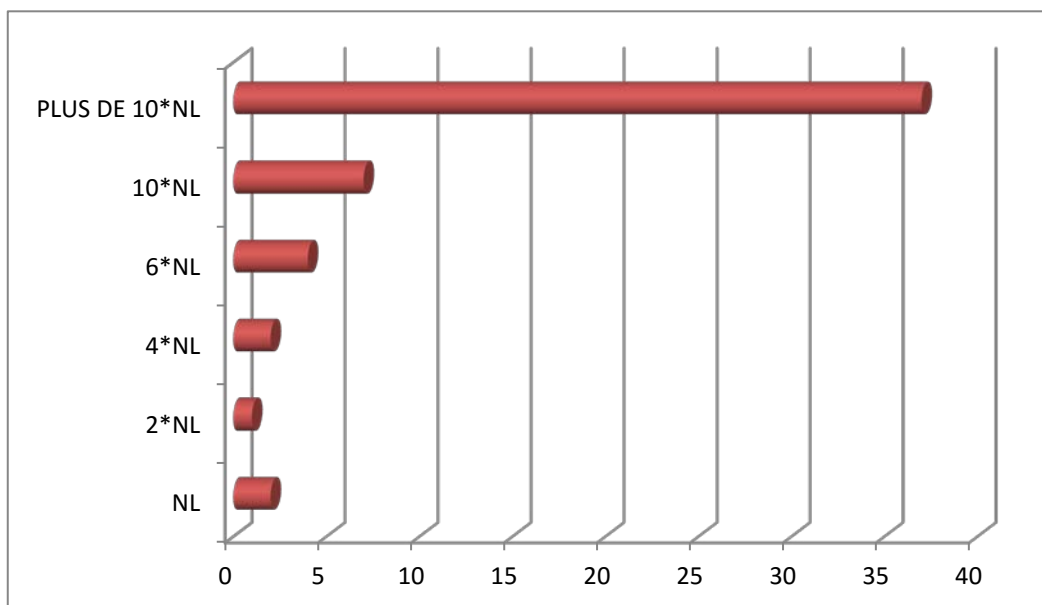
#### b. Bilan de cytolyse

##### • ASAT

Le taux des ASAT était élevé chez 51 patients (96%) et normal chez les 2 autres. Le tableau 10 rapporte le taux des ASAT en fonction des valeurs standards (Tableau-XI et Figure-9).

**Tableau-XI: Taux des ASAT selon les patients HAI**

Taux des ASAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	2	4%
2xNL	1	2%
4xNL	2	4%
6xNL	4	7%
10xNL	7	13%
>10xNL	37	70%



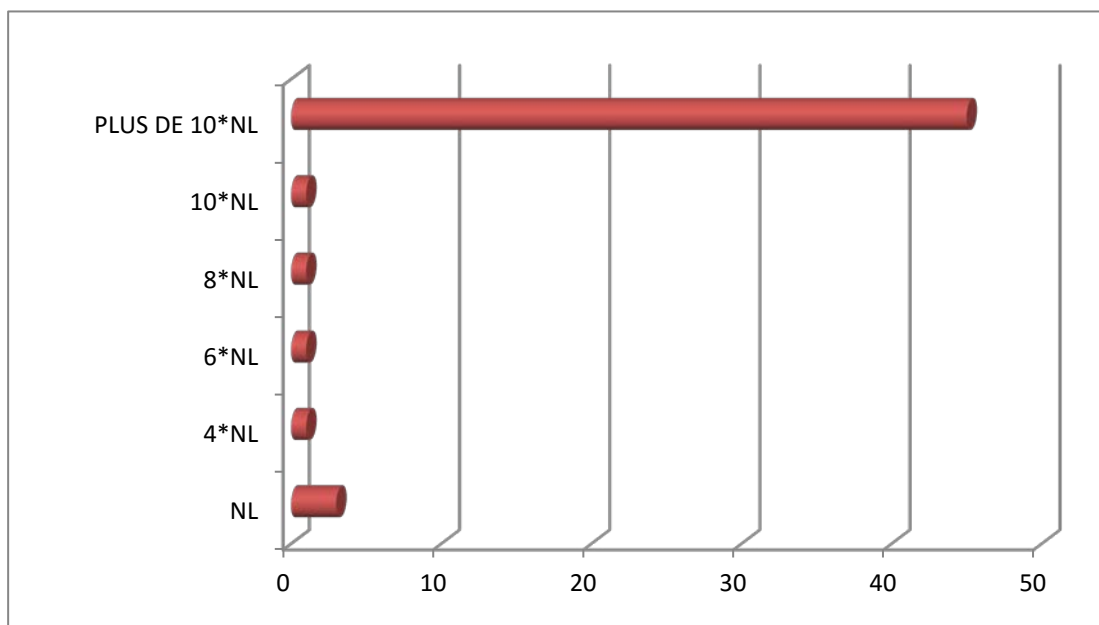
**Figure-9** : Répartition du taux des ASAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d’HAI

• **ALAT**

Le taux des ALAT était élevé chez 50 patients (94%) et normal chez 3 patients (5,7%). Le tableau XII rapporte le taux des ALAT en fonction des valeurs standards (Tableau-XII et Figure-10).

**Tableau-XII : Taux des ALAT selon les patients HAI**

Taux des ALAT	Nombre cas	Pourcentage
NL	3	6%
4*NL	1	2%
6*NL	1	2%
8*NL	1	2%
10*NL	1	2%
PLUS DE 10*NL	45	85%



**Figure-10** : Répartition du taux des ALAT rapporté aux valeurs standards chez les cas d'HAI

**c. Taux de prothrombine (TP)**

La fonction hépatique exprimée par le TP, était diminuée chez 35 patients (66%) et normale chez 11 patients (20,7%).

**d. Electrophorèse des protéines sériques (EPP)**

L'électrophorèse des protéines sériques a été réalisé chez 4 patients de notre série objectivait une hypergammaglobulinémie polyclonale à prédominance IgG.

**e. Sérologies hépatitiques**

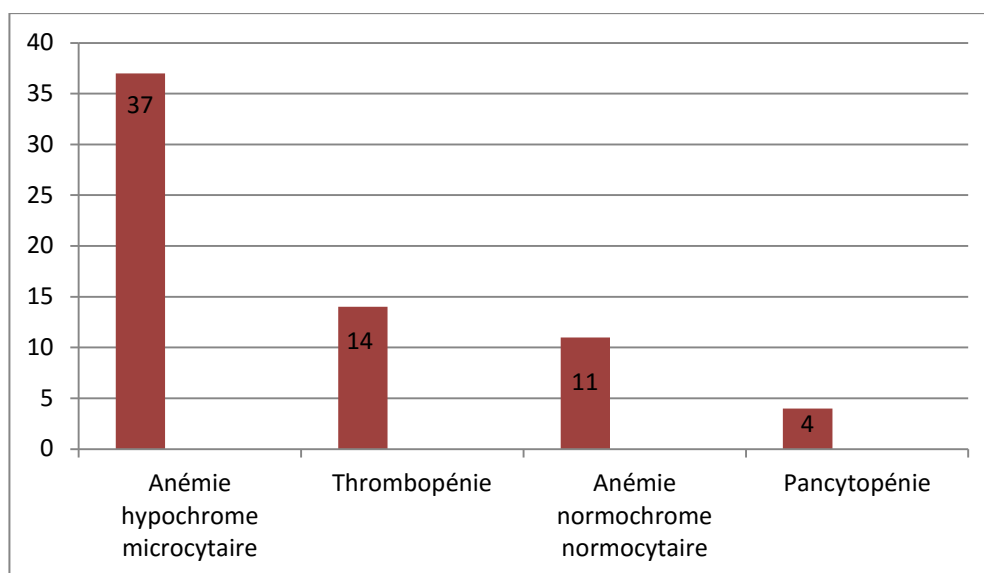
La sérologie hépatitique de type HVC était positive chez un seul patient ayant une HAI de type 1.

**f. Hémogramme**

L'hémogramme objectivait une anémie hypochrome microcytaire chez 70% des patients (n=37) et une thrombopénie chez 26,4% des cas (n=14) (Tableau-XIII et Figure-12).

**Tableau-XIII: Anomalies de l'hémogramme chez les patients HAI**

Anomalies de l'hémogramme	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	37	70%
Thrombopénie	14	26,4%
Anémie normochrome normocytaire	11	20,7%
Pancytopénie	4	7,5%



**Figure-11:** Répartition des anomalies hématologiques chez les patients ayant une HAI

**g. Bilan inflammatoire**

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

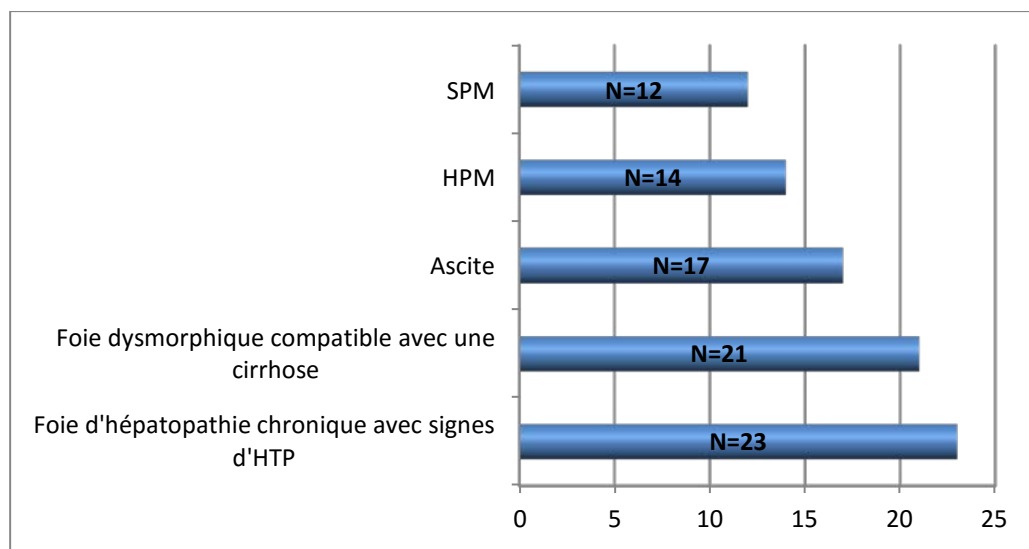
**h. Données radiologiques**

**• Echographie abdominale**

L'échographie abdominale objectivait un aspect de foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP chez 43 % des patients (n=23), et présentait une foie dysmorphique compatible avec une cirrhose chez 40% des patients (n=21) (Tableau-XIV et Figure-12).

**Tableau-XIV: Anomalies échographiques chez les patients atteints d'HAI**

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



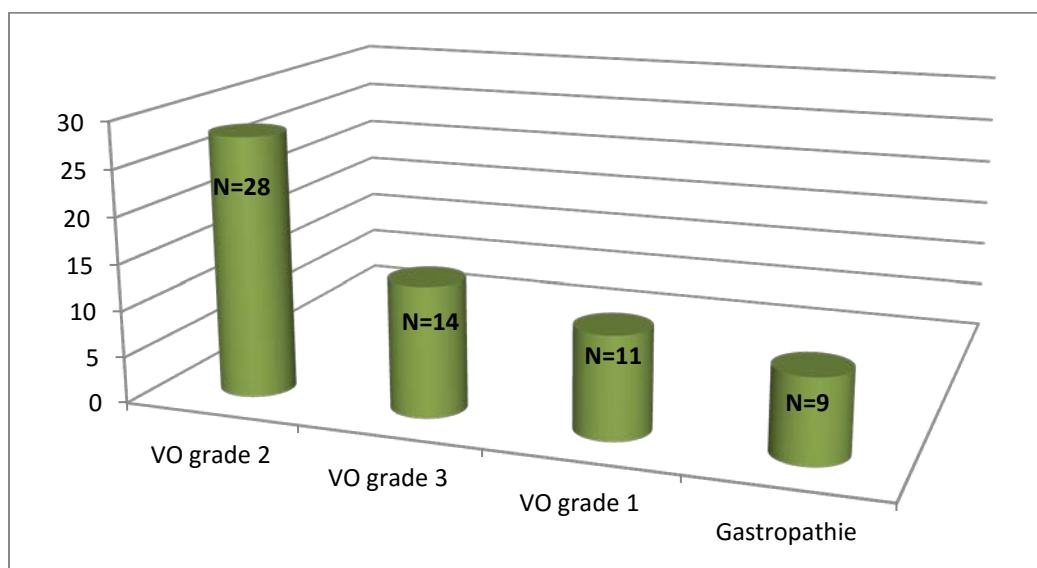
**Figure-12 : Anomalies de l'échographie abdominale chez les patients atteints d'HAI**

• **Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)**

Les anomalies de l'endoscopie œsogastroduodénale étaient dominées par des VO grade 2 retrouvées chez 53% des cas (n=28), suivies par des VO grade 3 chez 26% des patients (n=14) (Tableau-XV et Figure-13).

**Tableau-XV: Anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'HAI**

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



**Figure-13 : Anomalies de la FOGD chez les patients atteints d’HAI**

**i. Bilan immunologique**

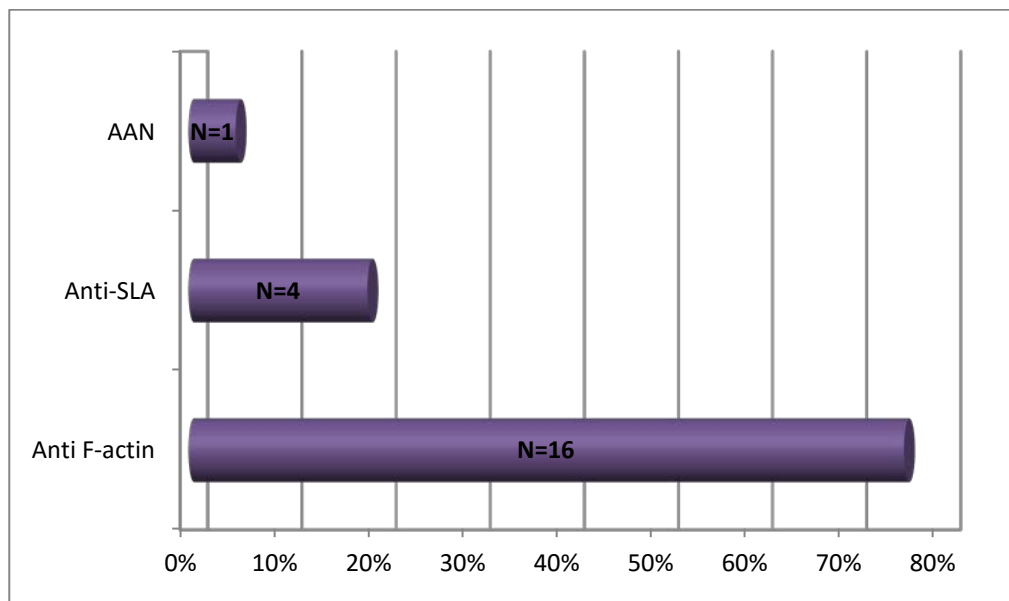
**• AC anti-tissus**

Pour l’hépatite auto-immune type 1, une nette prédominance des AC anti-Factin a été notée chez 76% des cas (n=16) (Tableau-16 et Figure-14), et la présence des AC anti-LKM1 chez 80% des patients ayant une HAI type 2 (n=12) (Tableau-XVI, Figure-14 et Figure-15).

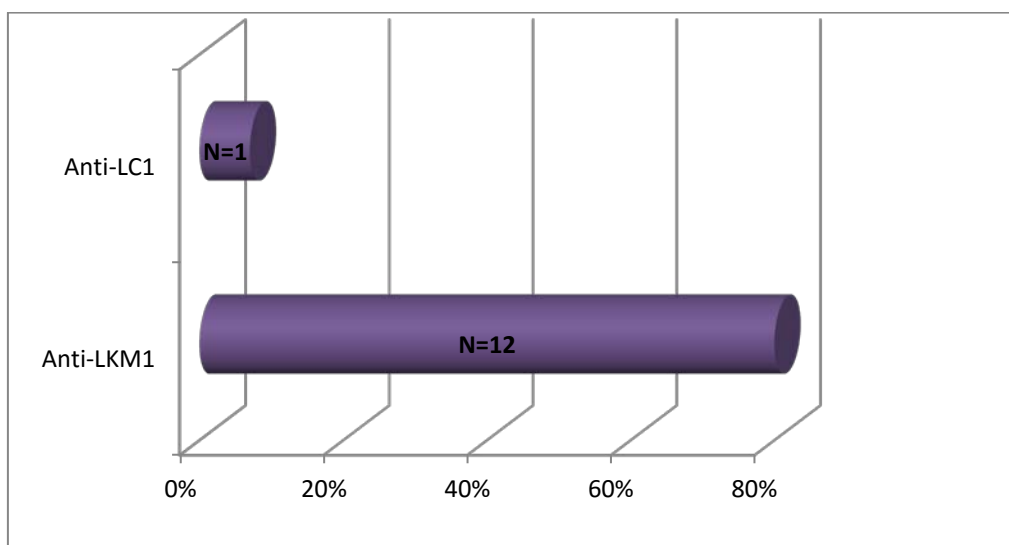
**Tableau-XVI: Profil en AC anti-tissus selon les 2 types d’HAI**

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

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



**Figure-14:** Profil en AC anti-tissus chez les patients HAI type 1



**Figure-15 :** Profil en AC anti-tissus chez les patients HAI type 2

• **Autres auto-AC**

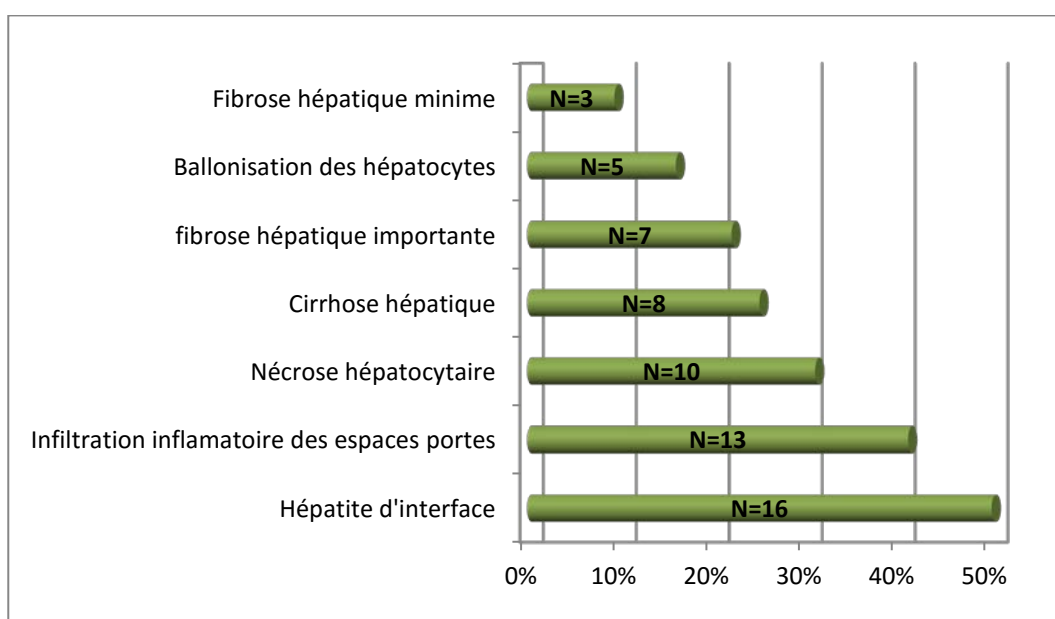
Nous n'avons relevé aucun cas d'autres spécificités auto-Ac chez nos patients.

**j. Résultats anatomopathologiques**

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

**Tableau-XVII: Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI**

Anomalies histopathologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatite d'interface	16	50%
Infiltration inflammatoire des espaces portes	13	41%
Nécrose hépatocytaire	10	31%
Cirrhose hépatique	8	25%
fibrose hépatique importante	7	22%
Ballonisation des hépatocytes	5	16%
Fibrose hépatique minime	3	9,4%



**Figure-16 : Anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'HAI**

**k. Profil en auto-AC et anomalies histopathologiques**

Chez les patients atteints d'HAI, on note une corrélation entre le profil en auto-AC et le stade évolutif histopathologique. La présence des AC Anti-LC1 est accompagnée par la présence d'une cirrhose hépatique à l'examen histologique, ce qui témoigne de la sévérité de sa positivité (Tableau-XVIII).

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

Profil en auto-AC	Anomalies histopathologiques	%
Anti F-actin (n=15)	Infiltration lymphoplasmocytaire périportale (n=4)	27%
	Hépatite chronique active, activité faible avec fibrose minime sans cirrhose (n=3)	20%
Anti-SLA (n=2)	Infiltration inflammatoire des espaces portes avec ballonnisation des hépatocytes (n=1)	50%
	Nécrose hépatocytaire modéré (n=1)	50%
Anti-SLA+AAN (n=1)	Hépatite d'interface (n=1)	100%
Anti-LC1 (n=1)	Cirrhose hépatique (n=1)	100%

### I. Pathologies associées

#### Auto-immunes

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

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

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

### **✚ Autres non auto-immunes**

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

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

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

## **2. Cirrhose biliaire primitive (CBP)**

### **2.1 Epidémiologie**

Nous avons colligé 76 patients retenus selon les critères diagnostiques sus citées.

#### **a. Age**

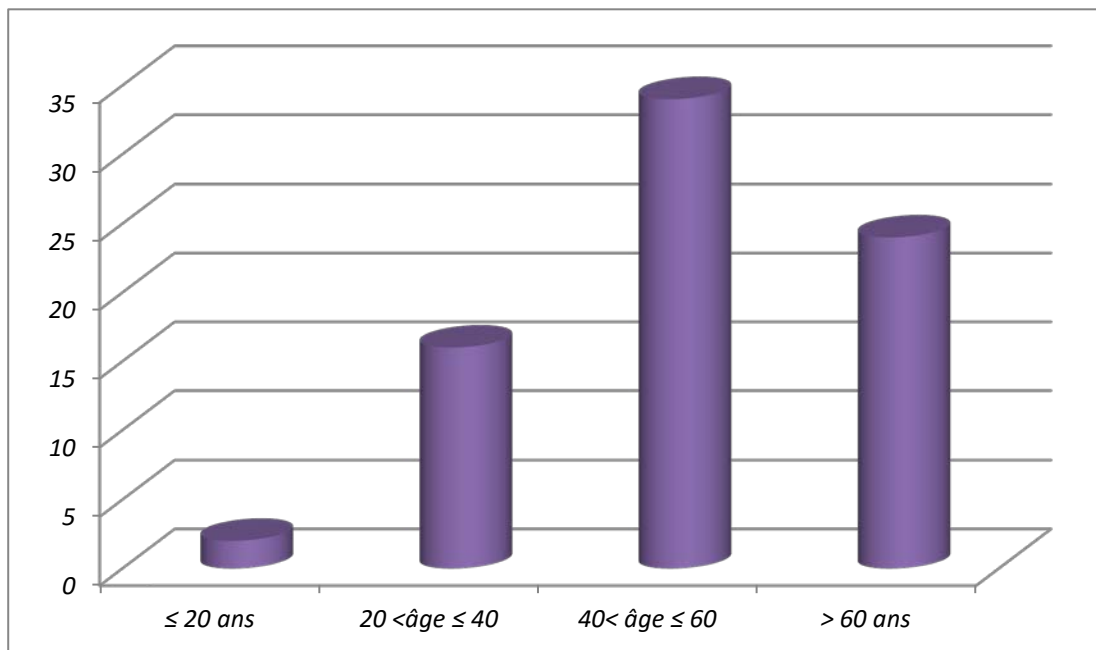
La moyenne d'âge était de  $50,2 \pm 13$  ans, avec des extrêmes de 16 à 82 ans.

#### **b. Tranche d'âge**

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

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

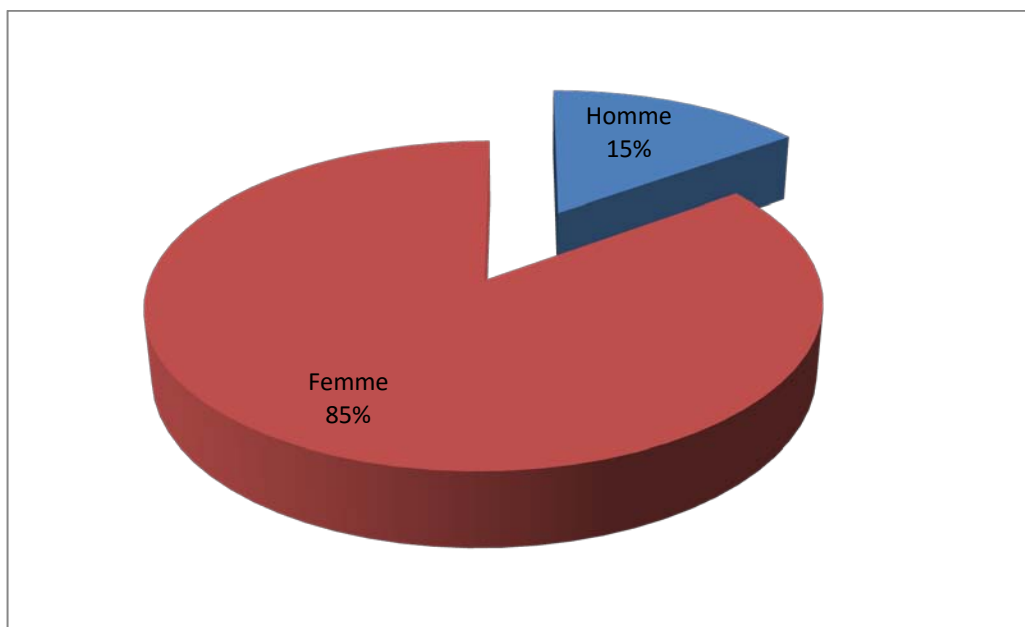
Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	2	3%
20 < âge ≤ 40	16	21%
40 < âge ≤ 60	34	45%
> 60 ans	24	31%
Total	76	100%



**Figure-18:** Répartition des cas de CBP selon les tranches d'âges

c. **Sexe :**

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



**Figure-17:** Répartition selon le sexe chez les patients ayant une CBP

## 2.2 Manifestations cliniques

### a. Signes généraux

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

**Tableau XXII : Signes généraux au cours de la CBP**

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

### b. Signes digestifs

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

**Tableau XXIII: Répartition du nombre de patients selon le type de manifestations digestives au cours de la CBP**

Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur abdominale	45	59%
HDH	39	51,3%
http	23	30%
HPM	19	25%
SPM	19	23,8%
Ascite	12	15,8%
Diarrhées	3	4%

### c. Signes extra-digestifs

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

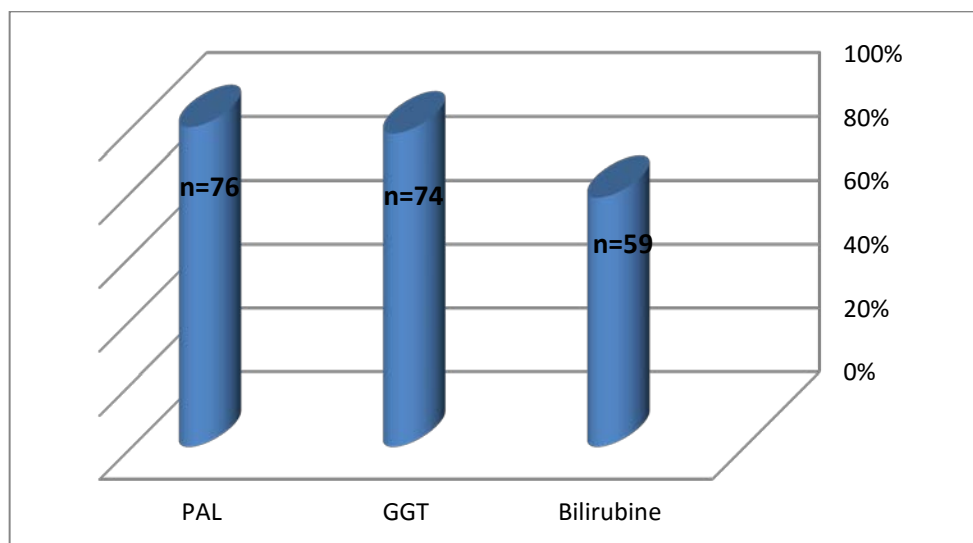
**Tableau XXIV : Répartition des patients en fonction des signes extra-digestifs au cours de la CBP**

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

### 2.3 Bilan paraclinique

#### a. Bilan de cholestase

- **Bilirubine** : La bilirubine dans sa forme totale et conjuguée était élevée chez 59 patients (78%).
- **PAL** : les PAL étaient élevées chez tous les patients.
- **GGT** : Les GGT étaient élevées chez 98% des patients (n=74) (figure-18).



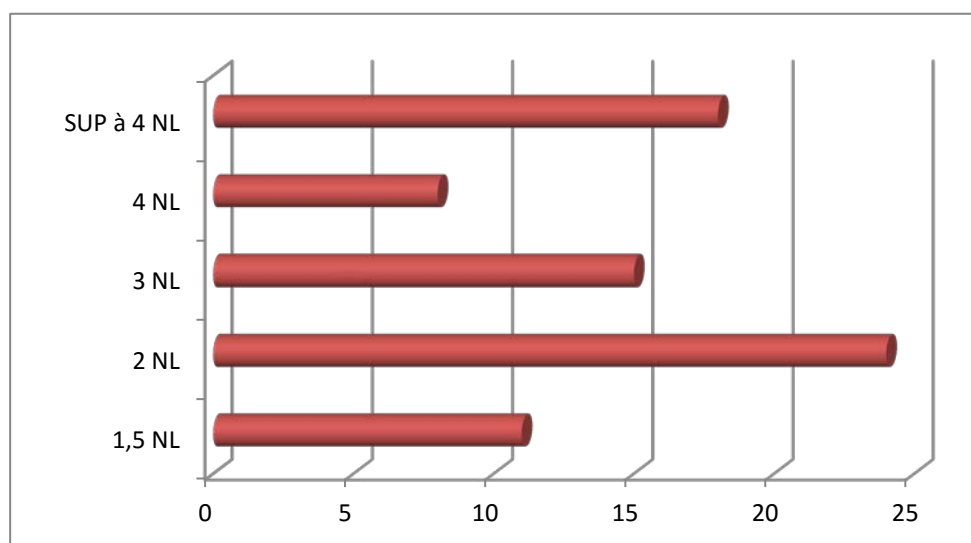
**Figure-18 : Paramètres de cholestase chez les patients atteints d'une CBP**

- **PAL :**

Parmi les patients de notre série, 32% (n=24) avaient un taux de PAL à 2 fois la normale (2 X NL) (Tableau-XXV et Figure-19).

**Tableau XXV: Taux des PAL chez les patients ayant une CBP**

Taux des PAL	Nombre de cas	Pourcentage
1,5X NL	11	14%
2XNL	24	32%
3X NL	15	20%
4 XNL	8	10%
SUP à 4X NL	18	24%



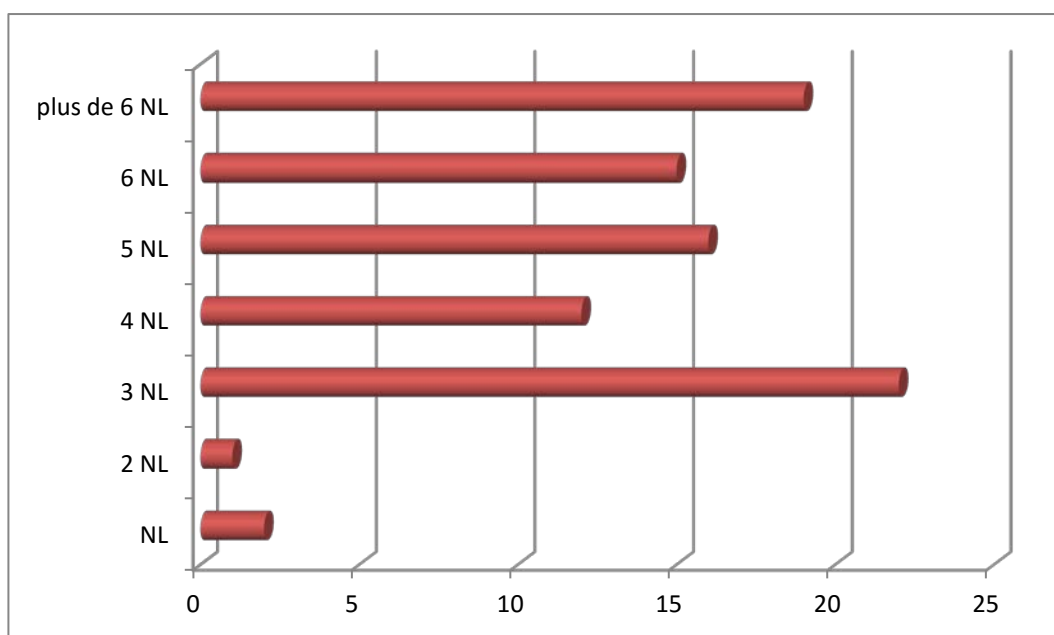
**Figure-19: Répartition du taux des PAL rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP**

- **GGT**

Le taux des GGT était à 3 fois la normale (3XNL) chez 25% des cas (n=22), et supérieur à 6 fois la normale (6XNL) chez 22% des cas (n=19) (Tableau-XXVI et Figure-20).

**Tableau XXVI : Taux des GGT chez les patients ayant une CBP**

Taux des PAL	Nombre de cas	Pourcentage
NL	2	2%
2XNL	1	1%
3XNL	22	25%
4XNL	12	14%
5XNL	16	19%
6XNL	15	17%
plus de 6 NL	19	22%



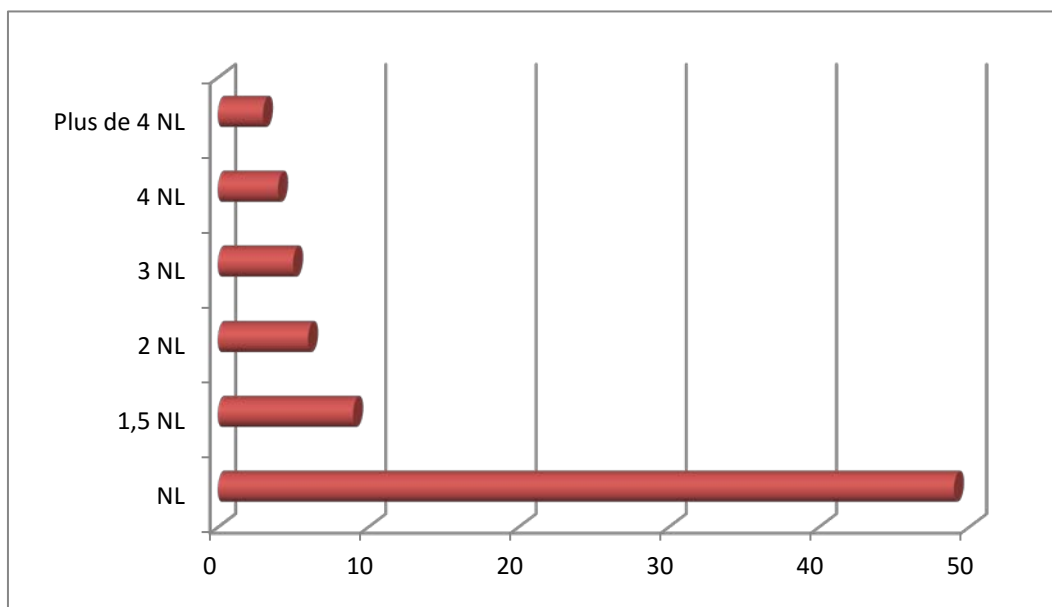
**Figure-20 :** Répartition du taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

**b. Bilan de cytolyse**

- **ASAT :** les ASAT étaient normaux chez 64% des cas (n=49) et élevées chez 36% des cas (n=27), 12% parmi eux avaient un taux des ASAT à 1,5 fois la normale (1,5XNL) (n=9) (Tableau-XXVII et Figure-21).

**Tableau-XXVII :** Taux des ASAT chez les patients atteints de CBP

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

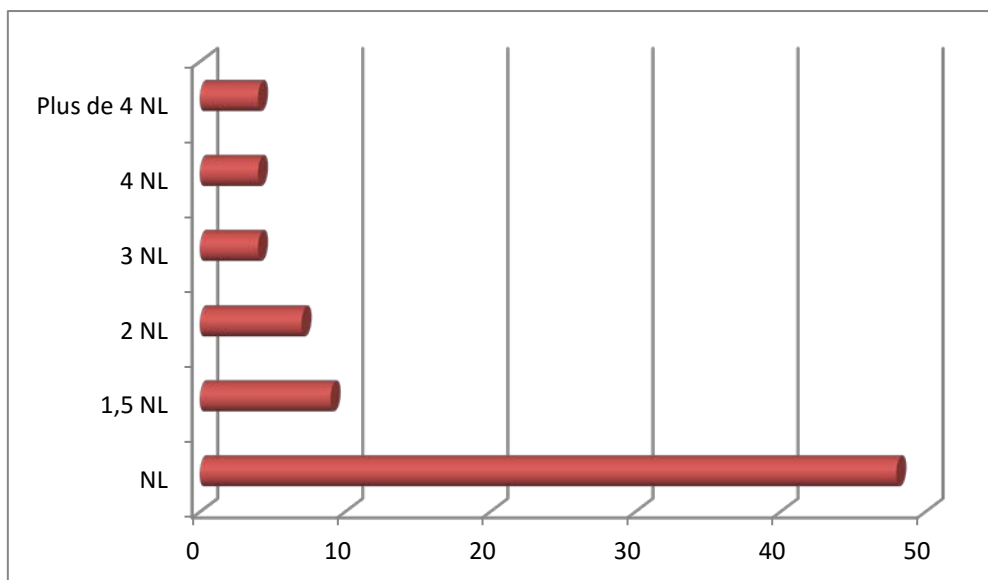


**Figure-21** : Répartition selon le taux des ASAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

- **ALAT** : les ALAT étaient normaux chez 63% des cas (n=48) et élevés dans 28 cas (37%). 12% parmi eux avaient un taux des ALAT à 1,5 fois la normale (1,5XNL) (n=9) (Tableau-XXVIII et Figure-22).

**Tableau XXVIII** : Taux des ALAT chez les cas atteints de CBP

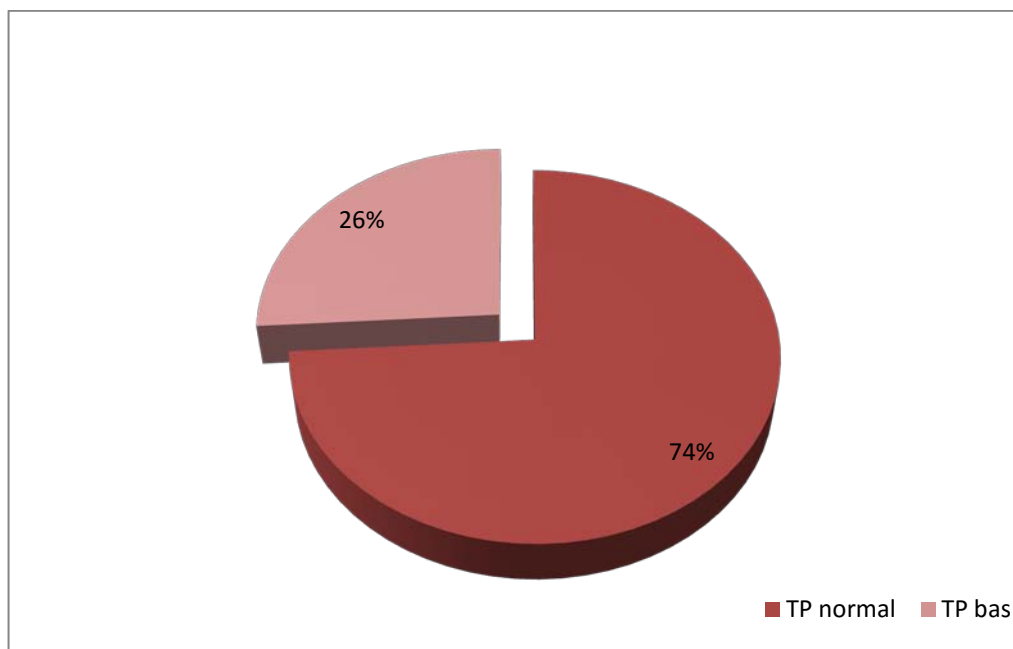
Taux des ALAT	Nombre de cas	Pourcentage
NL	48	64%
1,5X NL	9	12%
2X NL	7	8%
3 XNL	4	7%
4 XNL	4	5%
Plus de 4 NL	4	4%



**Figure-22:** Répartition du taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les cas de CBP

**c. Taux de prothrombine(TP):**

La fonction hépatique exprimée par le TP, était normale chez 74% des patients (n=56) et diminuée chez 26% des cas (n=20) (Figure-23).



**Figure-23 :** Taux du TP chez les patients atteints de CBP

**d. Électrophorèse des protéines sériques**

L'EPP était réalisée chez 6 patients de notre série, elle rapportait une hypergammaglobulinémie polyclonale à majorité IgM.

**e. Sérologies hépatitiques**

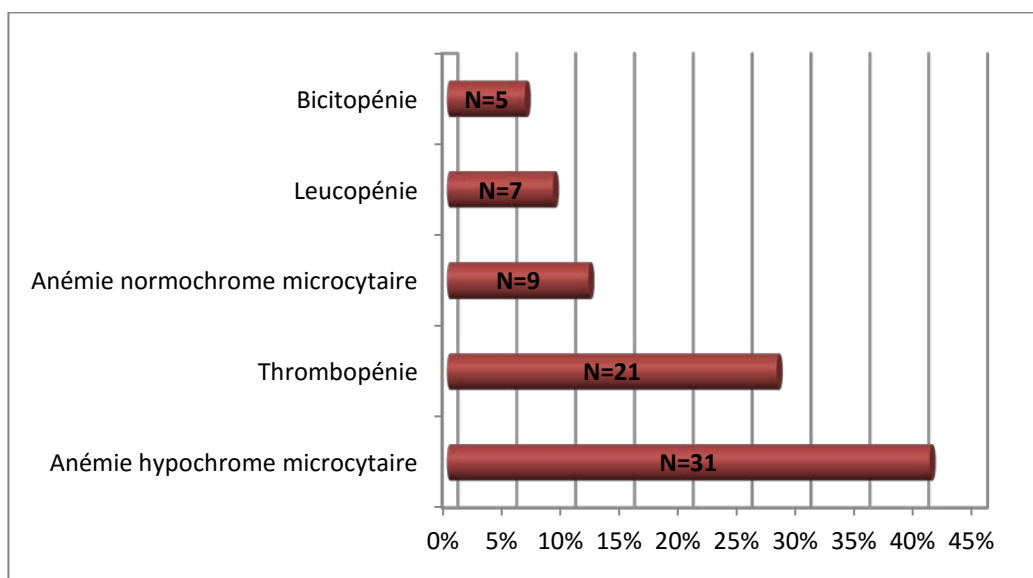
La sérologie hépatitique était positive chez 13 patients (17%) en faveur d'une hépatite virale c.

**f. Hémogramme**

Dans notre série, une anémie hypochrome microcytaire a été notée chez 41% des cas (n=31), suivie d'une thrombopénie retrouvée chez 28% des cas (n=21) (Tableau-XXIX et Figure-24).

**Tableau XXIX: Répartition des cas de CBP en fonction des anomalies hématologiques**

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



**Figure-24: Anomalies hématologiques au cours des cas de CBP**

**g. Bilan inflammatoire**

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

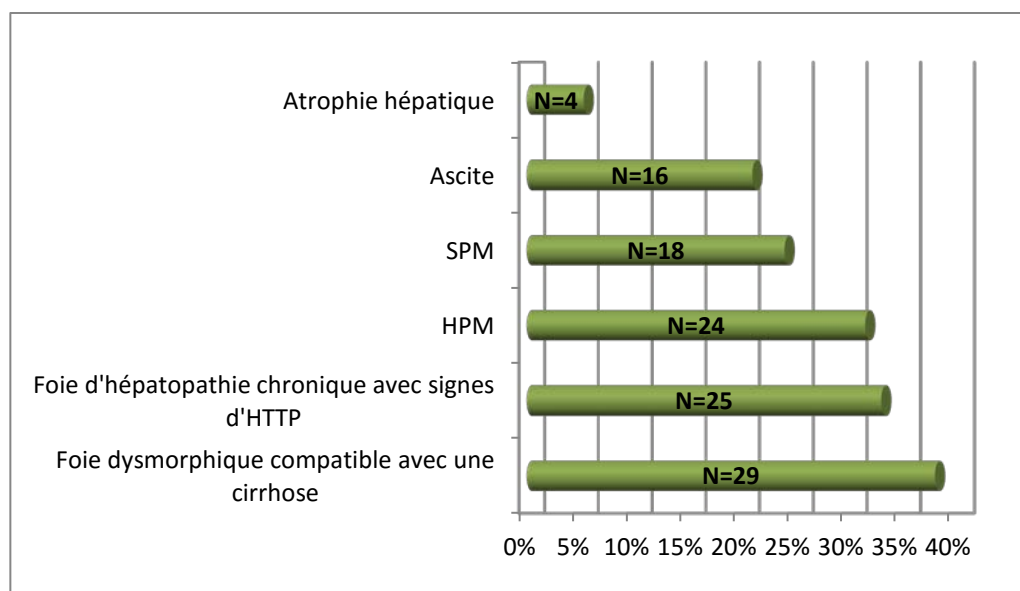
**h. Données radiologiques**

**✚ Echographie abdominale**

Les anomalies morphologiques des cas de CBP étaient dominées par une cirrhose hépatique, notée chez 38% des cas (n=29) (Tableau-XXX et Figure-25).

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

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



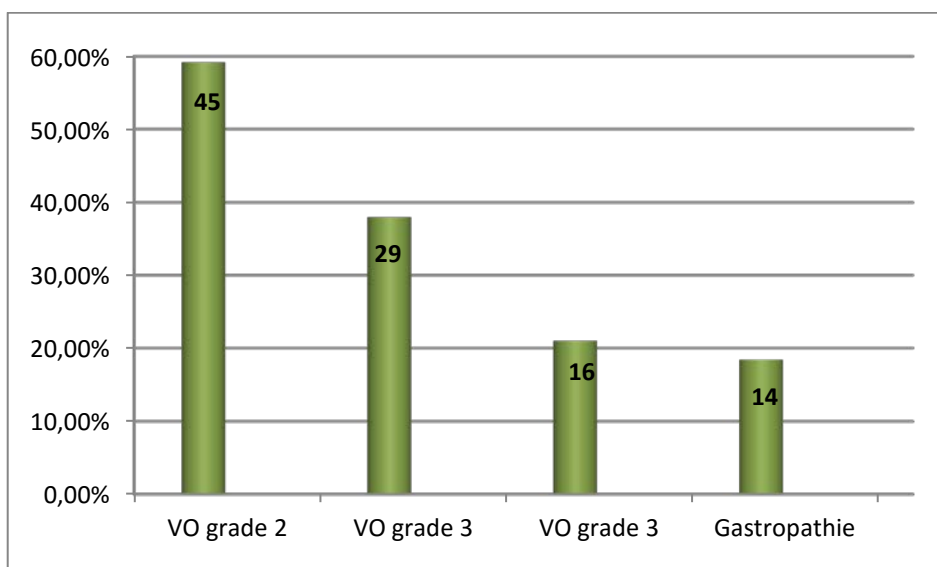
**Figure-25: Répartition des anomalies échographiques chez les cas de CBP**

**🚩 Fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD)**

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

**Tableau XXXI: Répartition des anomalies endoscopiques au cours des cas de CBP**

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



**Figure-26 : Anomalies endoscopiques chez les cas de CBP**

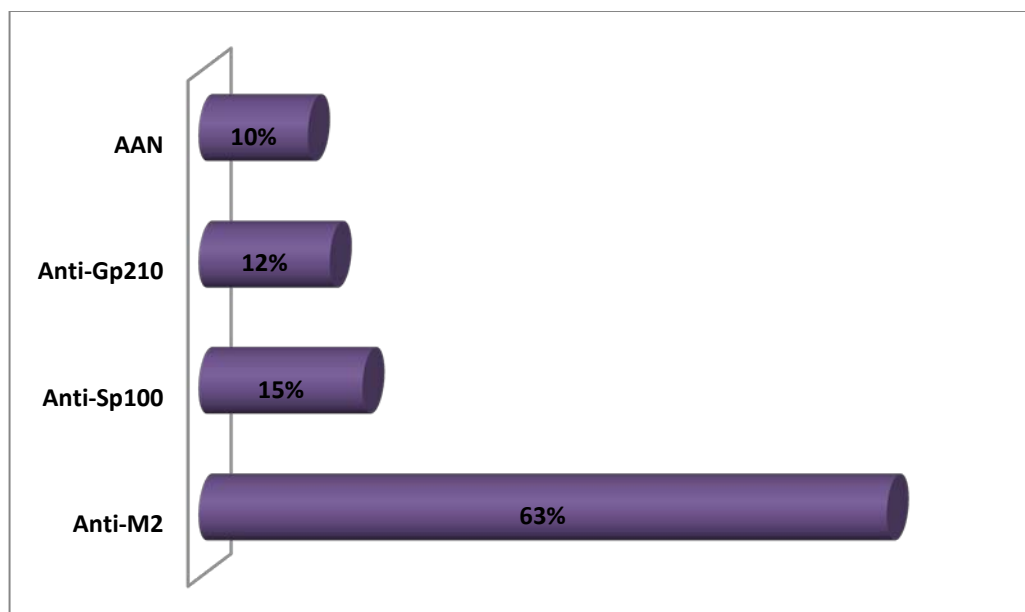
**i. Bilan immunologique**

• **AC anti-tissus**

Les AC anti-M2 étaient positifs chez 63% des patients atteints de CBP (n=31) (Tableau-XXXII et Figure-27).

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

AC anti-tissus	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-M2	31	63%
Anti-Sp100	7	15%
Anti-Gp210	6	12%
AAN	5	10%
Total	49	100%



**Figure-27 : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP chez les patients de notre série**

#### ✚ Autres auto-AC

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

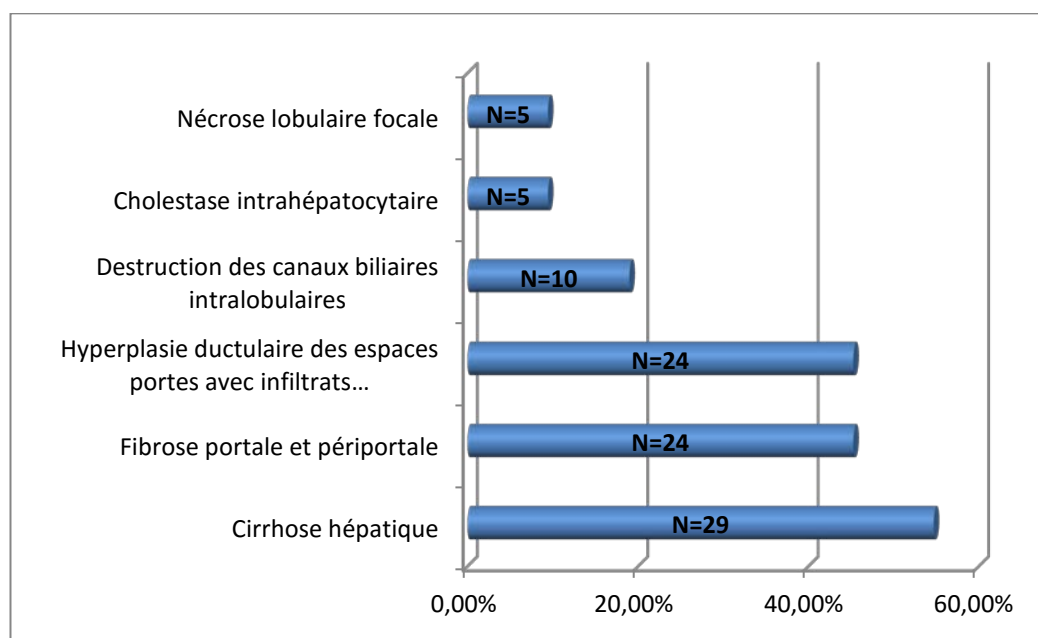
- AC Anti-DNA natif noté chez un seul patient, soit 1% des cas ;
- Facteur rhumatoïde, positif chez un seul patient soit 1% des cas ;
- AC anti-thyroperoxydase positif chez un seul patient soit 1% des cas.

#### j. Résultats anatomopathologiques

Les anomalies histopathologiques étaient dominées par une cirrhose hépatique notée chez 54,7% des cas (n=29) (Tableau-XXXIII et Figure-28).

**Tableau-XXXIII: Répartition des anomalies histopathologiques de la CBP chez les patients de notre série**

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



**Figure-28: Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints de CBP dans notre série**

**k. Profil en auto-AC et anomalies histopathologiques**

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

**Tableau XXXIV : Association auto-AC anti-tissus et anomalies histopathologiques chez les patients ayant une CBP**

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

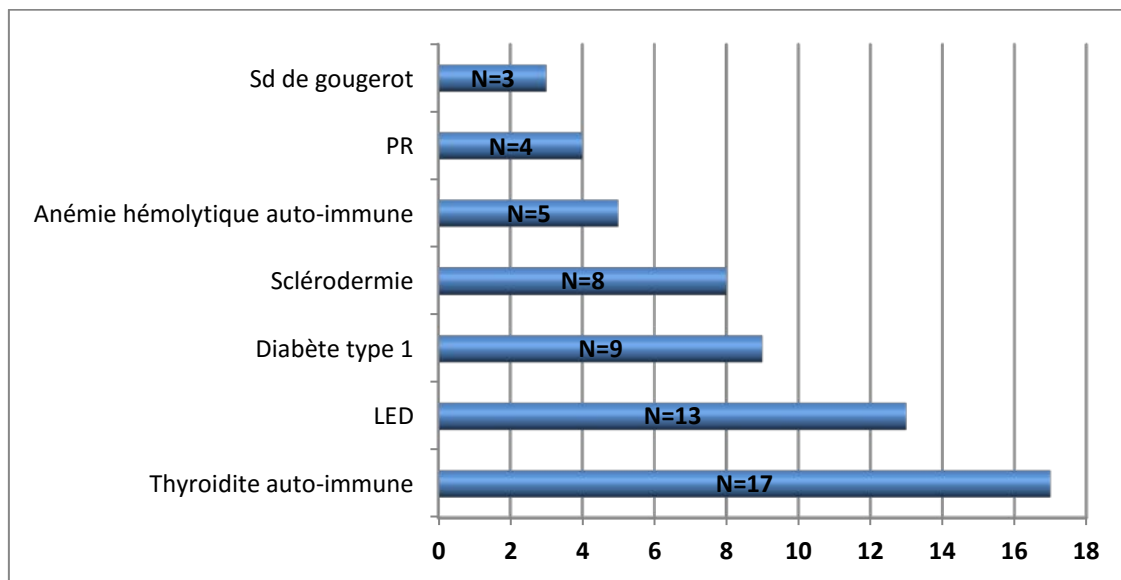
### 1. Pathologies associées

#### Auto-immunes

Les pathologies auto-immunes associées à la CBP étaient dominées par une thyroïdite auto-immune, notée chez 22% des cas (n=17), suivies par un LED, retrouvé chez 17% des cas (n=13) (Tableau-XXXV et Figure-32).

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

Pathologies auto-immunes associées	Nombre de cas	Pourcentage
Thyroïdite auto-immune	17	22%
LED	13	17%
Diabète type 1	9	10,5%
Sclérodémie	8	12%
Anémie hémolytique auto-immune	5	6,6%
PR	4	5,2%
Sd de Gougerot-Sjogren	3	4%



**Figure-29:** Répartition des pathologies auto-immunes associées aux cas de CPB chez les patients de notre série

#### ✚ Autres non auto-immunes

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

### 3. Cholangite sclérosante primitive(CSP)

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

#### 3.1 Epidémiologie

##### a. Age et sexe

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

### **3.2 Manifestations cliniques**

#### **• Signes généraux**

Ce patient avait une asthénie comme signe général.

#### **• Signes digestifs**

Les signes digestifs chez ce patient étaient représentés par une douleur abdominale et une hépato-splénomégalie.

#### **• Signes extra-digestifs**

Les signes extra-digestifs étaient représentés par un ictère et un prurit chez ce cas de CSP.

### **3.3 Manifestations biologiques :**

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

### **3.4 Bilan immunologique**

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

### **3.5 Manifestations radiologiques :**

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

### **3.6 Résultats histopathologiques :**

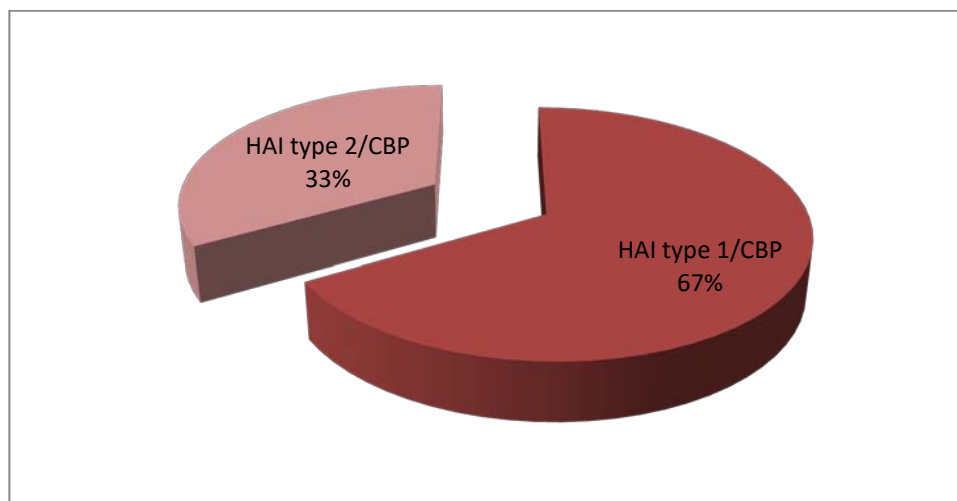
L'examen histologique a révélé l'existence d'une cholangite fibreuse et oblitérante.

## 4. Overlap syndrome

### 4.1 Epidémiologie

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

- CBP /HAI type 1 (première variante) = 4 malades (67%).
- CBP /HAI type 2 (deuxième variante) = 2 malades (33%) (Figure-30).



**Figure-30:** Répartition des cas selon le type d'Overlap syndrome

#### a. Age

La moyenne d'âge était à  $47,3 \pm 16$  ans avec des extrêmes de 29 à 83 ans.

#### b. Tranche d'âge

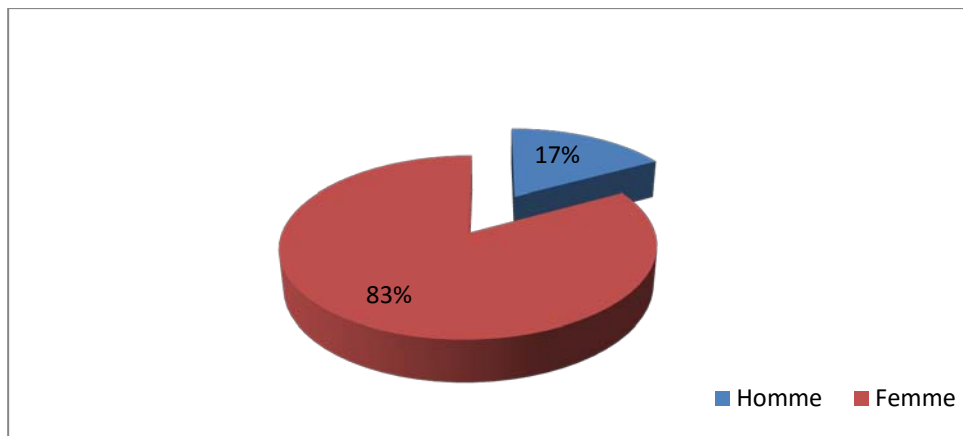
La moitié des patients avaient une tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans (Tableau-XXXVI).

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

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

**c. Sexe :**

Nous avons noté une nette prédominance féminine (5 femmes et 1 homme), soit un sexe ratio de 0,2 (Figure-31).



**Figure-31:** Répartition des cas d'overlap syndrome selon le sexe

**4.2 Manifestations cliniques**

**a. Signes généraux**

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

**Tableau XXXVII: Répartition des signes généraux au cours des cas d'overlap syndrome**

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

**b. Signes digestifs et extra-digestifs**

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

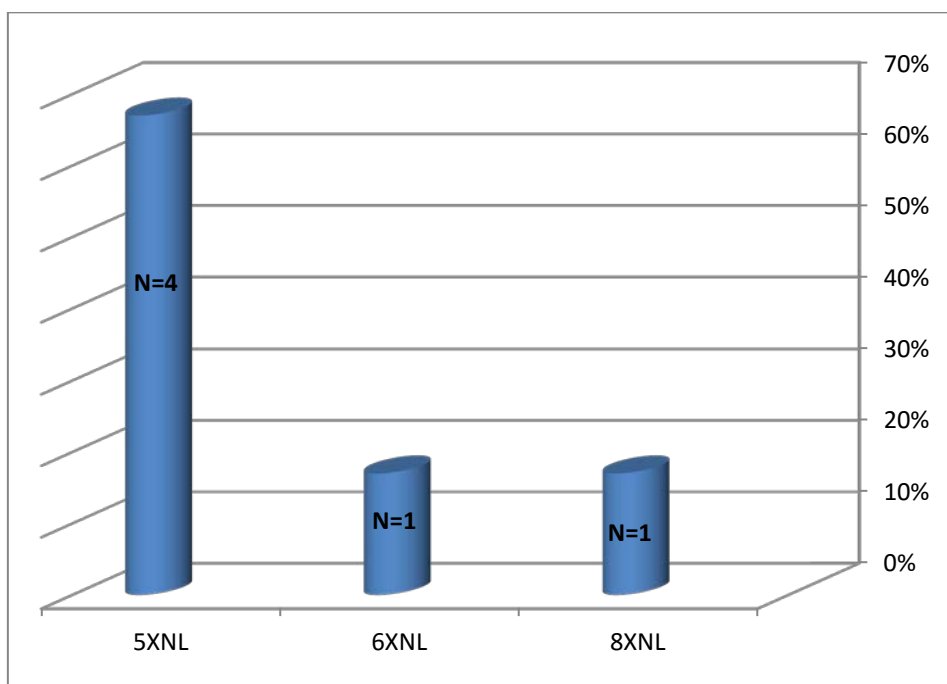
### 4.3 Paraclinique

#### a. Bilan de cholestase

- **Bilirubine** : totale et conjuguée étaient élevées chez 3 patients (50%).
- **PAL** : Le taux des PAL était à 5 fois la normale (5XNL) chez 67% des cas (n=4) (Tableau-XXXVIII et Figure-32).

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

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

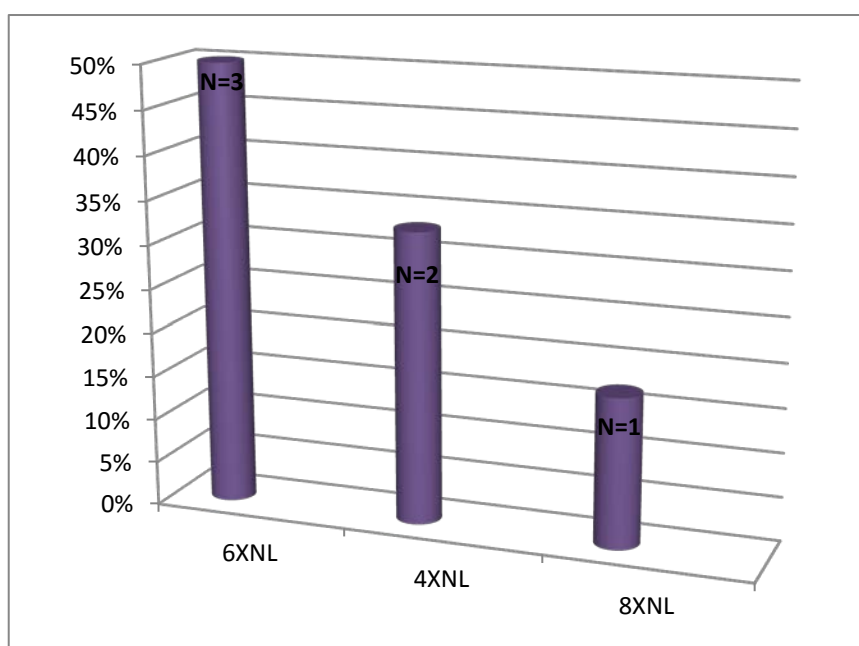


**Figure-32: Taux des PAL selon les cas d'overlap syndrome**

- **GGT** : Le taux des GGT était à 6 fois la normale (6XNL) chez (n=3) (Tableau-XXXIX et Figure-33).

**Tableau XXXIX: Taux des GGT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap syndrome**

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



**Figure-33: Taux des GGT chez les patients atteints d'overlap syndrome**

#### 4.4 Bilan de cytolyse

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

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

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

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

**Tableau XLI: Taux des ALAT rapportés aux valeurs standards chez les patients atteints d'overlap syndrome**

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

#### **4.5 Taux de prothrombine(TP)**

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

##### **a. Electrophorèse des protéines sériques :**

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

##### **b. Sérologies hépatitiques**

Les sérologies hépatitiques étaient négatives chez tous les patients.

##### **c. Hémogramme**

Les anomalies hématologiques étaient représentées par :

- ✓ Une anémie hypochrome microcytaire chez 33% des cas (n=2).
- ✓ Une anémie normochrome normocytaire chez 17% des cas (n=1).

##### **d. Bilan inflammatoire**

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

**e. Données radiologiques**

**✚ Echographie abdominale**

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

**Tableau XLII: Répartition des anomalies échographiques en fonction des cas d'overlap syndrome**

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

**✚ Fibroscopie oesogastroduodénale(FOGD) :**

Les anomalies endoscopiques étaient dominées par des VO grade 2 notés chez 67% des cas (n=4) (Tableau-XLIII).

**Tableau XLIII: Répartition des anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'overlap syndrome**

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

**f. Bilan immunologique :**

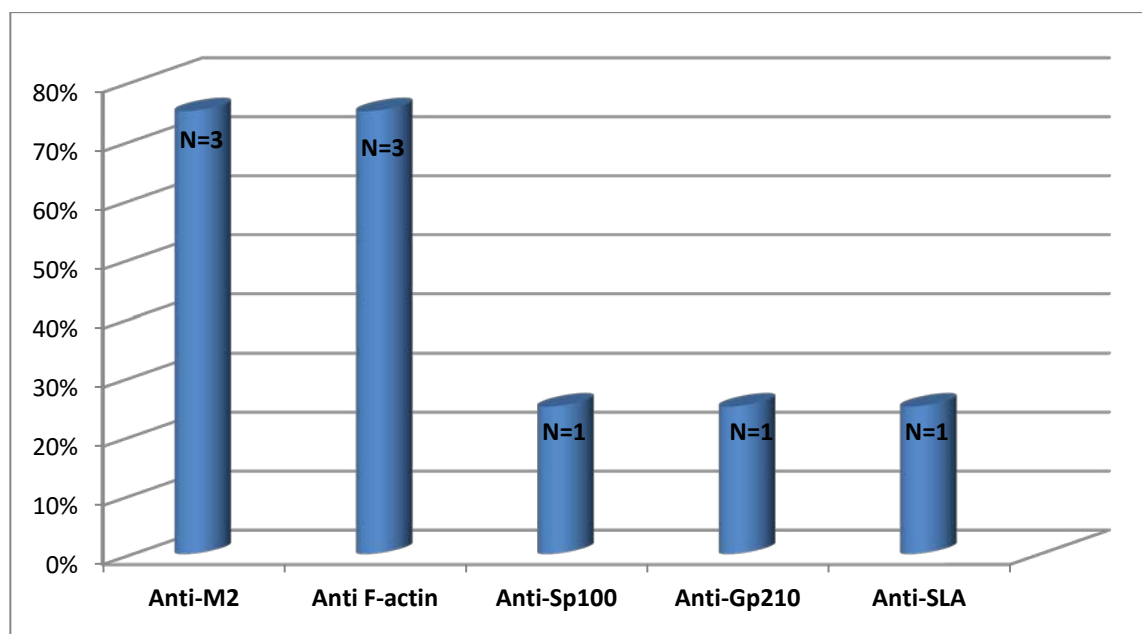
**❖ Première variante CBP-HAI type 1**

**✚ AC anti-tissus :**

Au cours de la première variante d'overlap syndrome, les AC anti-M2 et les AC anti-Factine étaient positifs chez 75% des cas pour chacun (n=3) (Tableau-XLIV et Figure-34).

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

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



**Figure-34: Profil en AC anti-tissus aux cours de la 1<sup>ère</sup> variante d'Overlap syndrome**

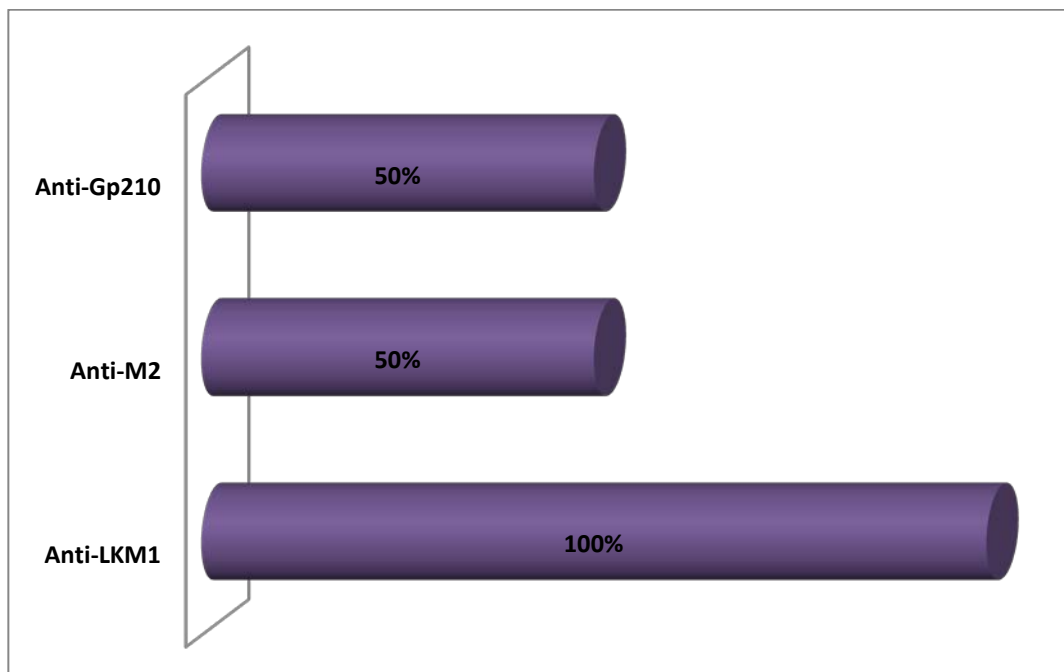
❖ **Deuxième variante CBP-HAI type 2**

✚ **AC anti-tissus**

Au cours de la deuxième variante d'overlap syndrome, les AC anti-LKM1 étaient présents chez 100% des cas (Tableau-XLV et Figure-35).

**Tableau XLV: Profil en AC anti-tissus au cours de la 2<sup>ème</sup> variante d'Overlap syndrome**

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



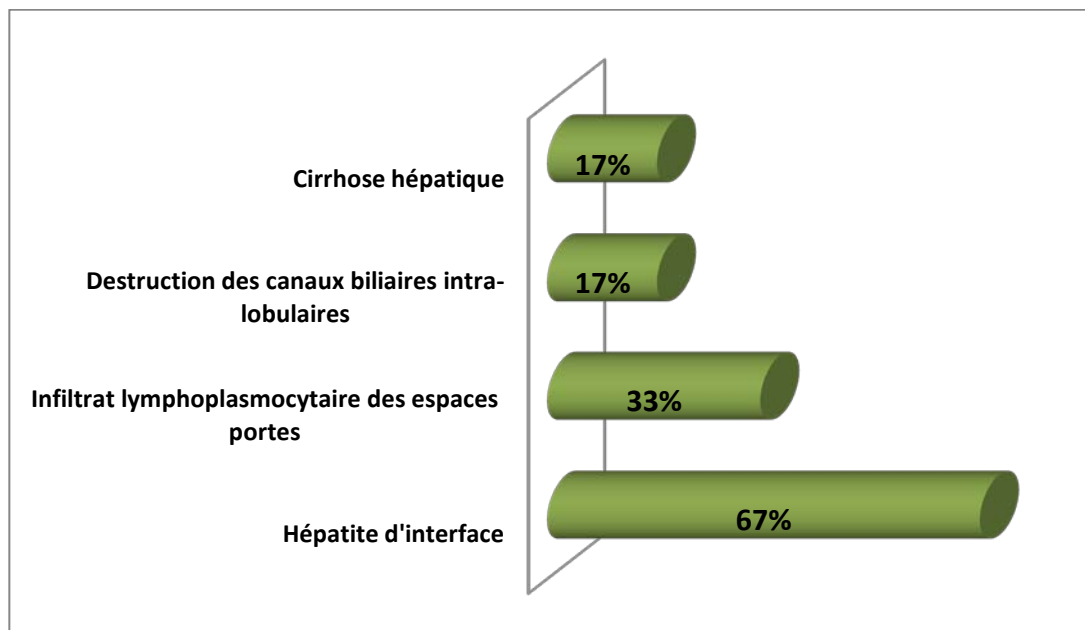
**Figure-35 :** Profil en AC anti-tissus au cours de 2<sup>ème</sup> variante d'Overlap syndrome

**g. Résultats anatomopathologiques**

Une hépatite d'interface était retrouvée chez 67% des cas (n=4) (Tableau-XLVI et Figure-36)

**Tableau XLVI: Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients atteints d'overlap syndrome dans notre série**

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



**Figure-36: Répartition des anomalies histopathologiques chez les patients ayant un syndrome de chevauchement dans notre série**

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

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

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

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

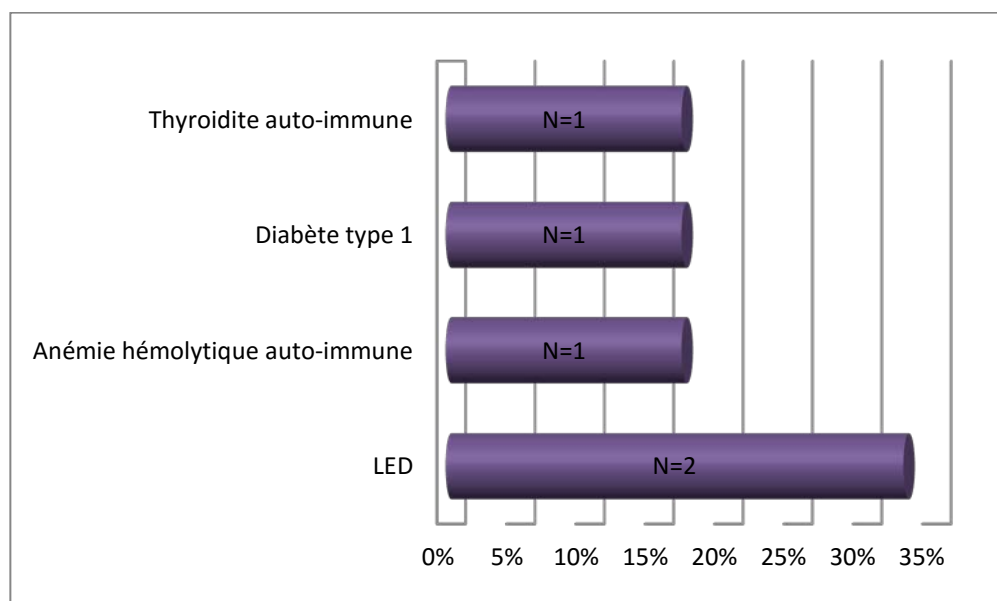
**i. Les pathologies associées**

**Auto-immunes**

Le LED a été associé au syndrome de chevauchement dans 33% des cas (n=2) (Tableau- XLVIII et Figure-37).

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

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



**Figure-37 : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement chez les cas de notre série**



*DISCUSSION*

## **I. GENERALITES**

### **1. Historique**

La cirrhose biliaire primitive a été décrite pour la première fois par Addison et Gull en 1851, le terme de CBP n'est apparu qu'en 1949. H. Popper en fut une description histologique en 1965 et S. Sherlock découvrit les anticorps anti mitochondrie la même année [15]. C'est une cause fréquente des atteintes hépatiques surtout chez la femme d'âge mûr. Pour l'hépatite auto-immune, en 1940, elle est connue initialement sous le nom d'hépatite chronique active par Waldenstrom ; plusieurs cas sont décrits avant cette date mais constamment attribué à une infection virale destructive du foie [17]. En 1956, l'hépatite chronique active est nommée hépatite lipoïdique par Gajdusek [18]. Un an après, Lancet considère que seul un trouble d'origine immunologique peut expliquer la persistance de l'hépatite et la progression vers la cirrhose [17]. En 1960, les caractéristiques des anticorps sont définies par Bearn et Reynolds, notamment les anticorps antinucléaires, les Ac anti-muscle lisse et les anticorps anti-microsomes du foie. Ces anticorps sont utilisés pour le diagnostic mais la relation avec la pathogénie n'est pas bien établie. Les auto-antigènes spécifiques sont très longtemps recherchés mais sans résultat. En 1965, l'hépatite auto-immune est nommée pour la première fois par Mackay [15]. En 1993, l'hépatite auto-immune est considérée comme une entité à part surtout avec le développement de l'immunofluorescence [19]. Alors que la cholangite sclérosante primitive a été décrite pour la première fois en 1867, puis déterminée par Delbet en 1924. En 1958, J. Seymour et al ont fait la distinction entre la forme primaire et secondaire de la maladie [16], de nombreux aspects de cette maladie restent encore mal connus. Enfin en 1987, Brunner et Klinge sont les premiers à décrire des cas d'overlap syndrome, le terme d'overlap syndrome ou syndrome de chevauchement signifie qu'il y a chez le même malade les caractéristiques après évaluation biochimique, sérologique, immunologique, et histologique de deux types d'hépatopathies autoimmunes.

## 2. Données épidémiologiques

L'incidence de la CBP est de 5-10 cas /million d'habitants, mais dans certaines régions elle est en nette augmentation [25]. Sa prévalence générale 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 [26]. 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 [26]. L'âge d'apparition serait entre 35-55 ans ; l'âge médian est de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans [27,28]. Cette maladie n'est jamais retrouvée à l'enfance ni à l'adolescence [44]. Dans 2% des cas on retrouve une CBP chez la soeur, la mère ou la fille de la malade [15, 30, 31]. La prévalence est de 0,72% chez les parents du premier degré et de 1,2% chez la progéniture [32].

L'incidence de l'HAI en Europe est de l'ordre de : 0,1-1,9/100.000 habitants par an. Sa prévalence serait entre 5-20 cas/100.000 habitants mais elle est variable d'un pays à autre [17]. Au Japon l'incidence est beaucoup plus faible, elle est de l'ordre de 0,01-0,08/100.000 habitant par an [18]. Elle peut survenir à n'importe quel âge et peut toucher tous les groupes ethniques. C'est une maladie qui est l'apanage des femmes dans 80% des cas, surtout les jeunes ; 50% ont moins de 40 ans [19]. Dans 20% des cas, elle survient chez les sujets au-delà de 60 ans [21,22]. L' HCAI de type I est associée à des pathologies dysimmunitaires dans 41% des cas [24]. Le type II dans 35% des cas [23, 24].

Pour la CSP, son incidence est de 1/100.000 habitants [15, 30], sa prévalence n'est pas bien connue, mais elle peut être estimée à 8-14/100.000 habitants pour les hommes et 6,8/100.000 habitants pour les femmes [33]. Aux USA, la prévalence est estimée à 20,9 pour 100 000 chez les hommes et 6,3 par 100 000 chez les femmes [34]. Toutes les races peuvent être touchées. C'est une maladie à prédominance masculine dans environ 70% des cas, et touche le sujet jeune entre 25 à 40 [35].

Enfin, les études concernant la prévalence des Overlap syndromes sont relativement

rare, des études récentes l'estiment cependant à environ 10% de toutes les HTAI [36, 37]. Ils surviennent chez 5–13% des patients diagnostiqués pour une HAI et chez 19% de ceux diagnostiqués pour une CBP dans la variante HAI/CBP et 6–8% pour les HAI/CSP [38, 37, 39]. La variante HAI/CBP est retrouvée surtout chez les adultes, celle des HAI/CSP est l'apanage des enfants et des adultes jeunes avec une légère prédominance masculine. La prévalence est comme suit HAI/CBP : 7–9%, HAI/CSP : 1–6%, HAI/CBP deuxième variante : 10%, HAI/hépatite C : 10% des adultes et 6% des enfants [40,41].

### **3. Physiopathologie**

La physiopathologie des HTAI est encore mal connue.

La CBP est considérée comme pathologie auto-immune. En effet, elle est associée à d'autres maladies auto immunes, retrouvée avec une forte prédominance féminine ; le sérum des malades contient des anticorps (AC anti mitochondries et AC antinucléaires) associés à une élévation des immunoglobulines M [42]. D'autre part, des arguments en faveur d'une origine génétique de la maladie, comme en témoignent la présence de la pathologie dans la famille dans 2% des cas, et peut affecter la soeur, la mère, et la fille ; haute concordance (60%) de la maladie chez des jumelles monozygotes [43] ; association avec certains gènes HLA de classe II (HLA DR8) et des gènes non HLA (IL12A et IL12RB2) [43,44]. Des facteurs environnementaux sont également incriminés, cela a été suggéré à cause de la grande incidence de nouveaux cas diagnostiqués dans les régions industrialisées [46]. Certains xénobiotiques contenus dans le tabac, les produits domestiques et les produits de beauté ont été incriminés tels que le vernis à ongles et la teinture pour les cheveux [32]. Une étude a révélé une fréquence très élevée chez les malades ayant eu des infections urinaires à *E. Coli*, ce qui suggère que les agents infectieux peuvent stimuler l'immunité [28]. D'autres agents infectieux bactériens ont été incriminés, tels que *Helicobacter SPP*, *Mycoplasma*, *Salmonella typhimurium* [43], ainsi que des agents viraux et fongiques à savoir *Entérovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Rétrovirus* et autres [46,47]. Une hypothèse

hormonale a été avancée dont une hyperoestrogénie qui influe sur le système biliaire [48]. La réaction immunitaire a pour cible les cellules épithéliales biliaires ; elle est due à une activation des lymphocytes T CD4 et à une cytotoxicité cellulaire T CD8 ou par leurs cytokines [49]. La destruction des canaux biliaires par nécrose ou par apoptose est progressive et est due à un processus inflammatoire chronique. Pour le prurit, des composants biliaires, notamment les acides biliaires ou une neurotransmission opioïdérique ont été incriminés [43, 50].

Le rôle de certains virus hépatotropes, de bactéries, de médicaments et de toxiques a été incriminé dans la pathogénie des hépatites auto-immunes mais jamais prouvé [18,52]. Une hypothèse génétique complexe a été avancée, car il y a plusieurs cas où la même pathologie est rapportée chez deux ou plusieurs membres d'une même famille. Le mode de transmission complexe est inconnu et implique un ou plusieurs gènes [53]. Néanmoins, il semble qu'un facteur environnemental : soit une prise médicamenteuse [12, 13], soit une infection virale survenant dans un terrain prédisposé génétiquement, puisse favoriser une atteinte auto-immune. Les effecteurs sont cellulaires et humoraux, conduisant à une cytotoxicité dépendante des anticorps. Les antigènes cibles sont :

- HCAI type I: cytochrome P450 (CYP 1A2).
- HCAI type II : cytochrome P450 (CYP 2D6) trouvé dans le ribosome du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ils peuvent être présents en cas d'hépatite chronique C [15, 21, 30].

La physiopathologie de la CSP est aussi de cause inconnue et non encore clairement élucidée. Une théorie auto immune est avancée bien qu'il n'y a aucune réponse aux immunosuppresseurs. Des auto-anticorps sont retrouvés chez certains malades [103]. De plus, cette théorie est renforcée du fait de l'association à une colite inflammatoire type Crohn ou une RCH le plus souvent. Les molécules HLA B-8, HLA-DR3 sont plus rencontrées que dans la population générale. HLA-w52a est nettement plus fréquent, dans 50 à 100% des cas. Une association de la CSP à d'autres maladies auto-immunes a été retrouvée chez certains patients atteints du syndrome de Gougerot Sjogren [54,55]. Le rôle des agents infectieux, notamment

bactériens ou viraux a également été évoqué. En effet, du fait de l'association avec une RCH, les bactéries passent à travers une muqueuse lésée vers le système porte et donc vers le foie. Il pourrait s'agir d'une réponse inflammatoire inadaptée d'origine intestinale, chez des patients prédisposés [15, 33, 56]. Une origine ischémique a été aussi discutée [35]. De plus, il semblerait qu'il existe une prédisposition génétique à développer la maladie; comme le suggère l'augmentation du risque de transmission aux apparentés qui est multiplié par 100. Un tel modèle génétique semble très complexe et non mendélien [34]. Une association fréquente avec les allèles du système majeur d'histocompatibilité situé sur le chromosome 6p213, incluant des Ag (HLA) classe I (A, B et Cw), classe II (DRB, DQA, DQB et DPB); et 2 gènes MHC classe III (MICA et TNFA) a été décrite [15, 57]. Il n'y a pas d'agent étiologique particulier ou de mécanisme pathogénique distinct au cours des syndromes de chevauchement [58]. En fait, ces derniers peuvent être simplement des variantes ou de formes atypiques de maladies classiques. Ils pourraient représenter deux maladies concomitantes chez le même individu, comme ils pourraient être des entités pathologiques séparées avec leurs propres mécanismes pathogénique distinctif [39].

Dans l'overlap syndrome où coexistent deux types d'HTAI dont l'étiologie et la pathogénie sont encore non clairement connues, il existe une prédisposition génétique avec des facteurs déclenchant qui entretiennent le processus pathogénique [36]. Le même phénotype de la maladie peut s'exprimer différemment chez un même patient [59, 60]. D'autre part, ni l'action de l'une sur l'autre, ni la relation avec les autres pathologies auto-immunes intestinales, comme la RCH ou le Crohn ne sont clairement connues.

## 4. Aspects cliniques des hépatopathies auto-immunes

### 4.1. Cirrhose biliaire primitive :

#### a. Expression clinique :

##### ❖ La CBP passe par trois phases :

- Une phase asymptomatique : peut durer jusqu'à 20 ans et représente environ 40 à 60% des cas.

La CBP est de plus en plus reconnue découverte à la suite de tests hépatiques anormaux [32].

- Une phase symptomatique :

Les malades deviendront symptomatiques dans les 5 années dans 50% des cas. Au bout de 10 ans, 17% resteront asymptomatiques [61]. Au cours de la phase symptomatique, le tableau clinique est dominé par une asthénie, un ictère qui est précédé d'un prurit des mois auparavant voire des années et éventuellement une xanthomatose.

- Une phase terminale

Au stade terminal se développera une symptomatologie en rapport avec une cirrhose, avec ictère et altération de l'état général, un syndrome d'HTP et un syndrome d'IHC conduisant au décès en 2-4 ans [62].

Durant, cette phase, on peut retrouver un anneau de Kayser Fleisher du fait de la rétention du cuivre [27].

**Asthénie** : dans 85%, elle ne paraît pas liée ni à la sévérité de la maladie, ni au stade histologique.

**Prurit** : Avec des lésions de grattage, c'est le symptôme inaugural, mais dans certains cas, le prurit et l'ictère peuvent débuter en même temps. Il est intermittent mais survient surtout le soir et la nuit. Il est fréquent en péri-anal et périgénital [47]. Il est moins fréquent et moins intense chez les hommes [61]. Il est observé chez 50 % des malades lors du diagnostic et chez 5 à 10% lors du 3ème trimestre de la grossesse, posant un diagnostic différentiel avec une

cholestase gravidique. Celui-ci ne disparaît cependant pas après l'accouchement [43].

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

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

**Xanthélasma** : apparaissent au début de la maladie dans 15-70%, sous forme de taches surélevées des paupières planes débutant au niveau de l'angle interne de l'oeil et s'étendent vers l'extérieur, de couleur jaune chamois. Ils sont généralement secondaires à une hypercholestérolémie prolongée [32].

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

**Ostéoporose** : elle est secondaire à une malabsorption de vitamine D, atteint 25- 35% des malades. Plus le stade de la maladie est avancé plus l'ostéoporose est marquée [61].

**Mélanodermie** : très souvent constatée.

#### **b. Autres manifestations extra hépatiques**

Plusieurs manifestations extra-hépatiques peuvent être observées au cours de la CBP : Une stéatorrhée, une ostéodystrophie correspondant soit à une ostéomalacie soit à une ostéoporose ou les deux à la fois. Les infections urinaires ont été observées avec une grande fréquence chez les femmes, surtout celles qui ont une maladie évoluée. Les signes d'HTP et d'IHC sont en général tardifs et à la phase terminale de la maladie, mais peuvent révéler celle-ci avec une ascite dans 3% des cas, une hémorragie par rupture de VO dans 1,3% des cas et une encéphalopathie hépatique dans 1,4% des cas [28]. L'examen clinique peut être normal, comme on peut retrouver une hépto-splénomégalie, des signes d'HTP ou d'IHC.

### c. Diagnostic

Le diagnostic doit être suspecté devant une femme qui présente un prurit, un ictère et une asthénie, tableau clinique pouvant apparaître au cours d'une grossesse. Le sexe masculin, ne doit pas exclure le diagnostic [64]. Le diagnostic peut être fait de façon fortuite lors d'un bilan de routine, ou lors de manifestations extra hépatiques associées. La cholestase prolongée associée à une élévation des IgM et une positivité des anticorps anti mitochondries de type M2  $>1/100$ , des signes de cholangite non suppurative avec destruction des canaux biliaires de petite et moyenne taille signent la maladie. Si les voies biliaires ne sont pas dilatées et si les AC anti mitochondries sont positifs aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire. Mais si les AC sont absents, une cholangio-IRM doit être proposée pour écarter une CSP ou d'autres affections des voies biliaires. La biopsie hépatique n'est pas nécessaire si les AC anti mitochondries sont présents [43].

### d. Bilan hépatique

Les tests hépatiques sont en général anormaux même au stade de début de la maladie. L'importance des modifications biochimiques est liée au stade de la maladie et aux lésions histologiques élémentaires [29]. Ces anomalies biologiques se traduisent par :

- ✚ Une Cholestase : élévation marquée et constante des PAL, et des GGT avec une hyperbilirubinémie de type conjuguée (10–77 $\mu$ mol/L) ;
- ✚ Une cytolyse : modérée pour les ALAT et les ASAT ;
- ✚ Une Hyperlipidémie : un taux de 50–80 g/L est retrouvé chez 85% des malades au début de la maladie ;
- ✚ Une Hyper gammaglobulinémie de type IgM reste modérée au début de la maladie, avec ou sans augmentation des IgG et des IgA [15,30] ;
- ✚ Une VS accélérée :  $>60$ mm à la première heure ;
- ✚ Une Hypercholestérolémie : retrouvée dans toutes les maladies cholestatiques chroniques et présente chez 30–95% des cas de CBP, et croit avec l'intensité de la Cholestase [65].

Dans tous les cas, la normalité de ces paramètres ne doit pas faire écarter le diagnostic.

**e. Echographie abdominale**

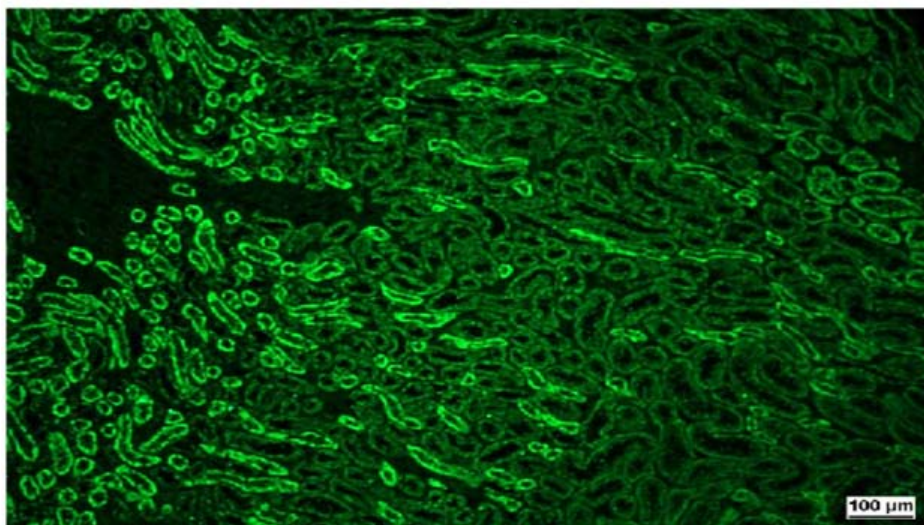
Elle peut-être normale, comme elle peut révéler une hépatomégalie. Elle peut mettre en évidence des adénopathies au niveau du pédicule hépatique. Les voies biliaires intra-hépatiques ne sont pas dilatées, mais une lithiase vésiculaire peut être présente [39].

**f. FOGD**

Certains malades développeront une HTP présinusoidale, en l'absence de cirrhose par hyperplasie nodulaire régénérative. Des VO sont retrouvées avec une prévalence de 40%. L'AASLD recommande de rechercher ces dernières de façon systématique, au bilan initial de la maladie quel que soit le stade [42, 67].

**g. Bilan immunologique**

**AC anti mitochondries** : Présents chez 90-95% des malades. Leur spécificité dans la CBP est de 95% et leur sensibilité est de 95 % [66]. Chez 5 à 10% des malades, ils sont absents ou présents à un titre très faible (<1/40). On doit rechercher spécialement les AC anti M2 dirigés contre le composant E2 du pyruvate déshydrogénase mitochondriale. Leur titrage doit être supérieur à 1/100, et dans la moitié des cas, ils sont à un titre très élevé, supérieur à 1/500 [42]. Cependant ils ne sont pas spécifiques de la CBP. En effet, ils peuvent être présents au cours des vascularites ou des maladies de système (anémies et thrombopénies auto-immunes, pemphigus, PR, maladie de Horton, sclérodermie, syndrome de Gougerot Sjogren, syndrome des antiphospholipides), certaines hémopathies (lymphome, dysglobulinémie), hépatite C, tuberculose ou certaines hépatites médicamenteuses (papavérine, clométacine, méthyldopa, fénofibrate) [67].



**Figure-38:** AC anti-mitochondrie, coupe de rein de rat ; sérum dilué au 1/10  
Photo : grossissement 100 (objectif x10) [28].

**AC antinucléaires** : Positifs chez 1/3 des patients [30]. Dans 15% des cas, il s'agit d'AC anti centromères le plus souvent associés à un CREST syndrome. Il en existe deux types et qui ont une spécificité supérieure à 90% pour la CBP. Ils sont présents dans 50% des cas de CBP sans AAM [64, 67, 69].

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

Des AAN avec fluorescence en gros grain intranucléaires correspondent à des AC **anti sp100** dirigés contre les cores nucléaires [29, 64].

**Les AC anti muscle lisse** sont rarement observés en dehors d'un syndrome chevauchement.

#### **h. Ponction biopsie du foie**

Elle n'est pas indispensable au diagnostic si les AC anti mitochondries sont positifs [66, 69] ; elle est indiquée en cas :

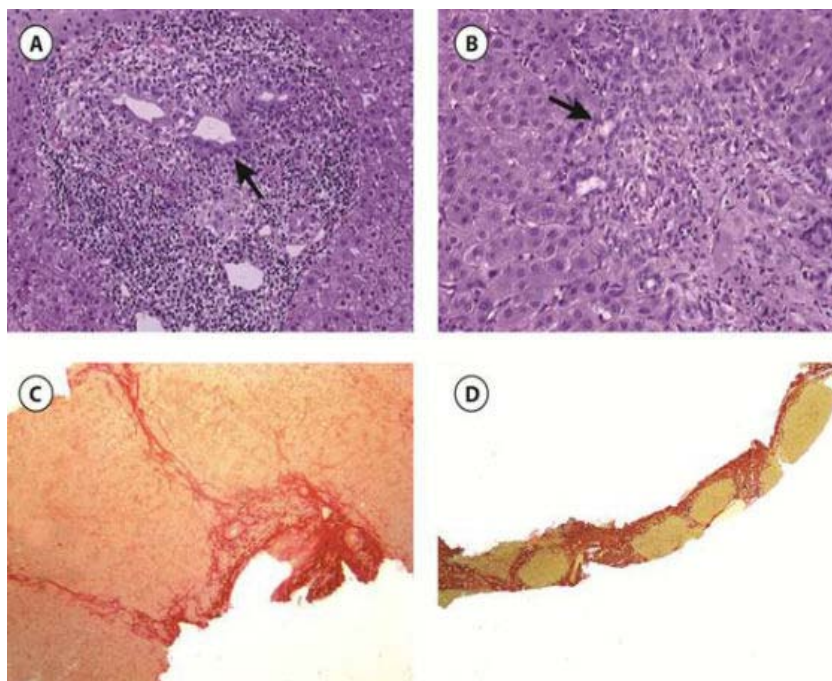
- d'absence d'AC anti mitochondries (10% des CBP) ;
- de Cytolyse franche (ALAT > 5 fois la normale) ;

- d'augmentation des IgG > 20g/L ;
- d'association à une pathologie ;
- de forme atypique [43, 66].

Elle garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie : degré de la fibrose, paucité biliaire et inflammation [42]. La taille de la biopsie est nécessaire pour une bonne lecture, pour évaluer qualitativement et quantitativement les canaux biliaires.

Classiquement elle permet de distinguer 4 stades, mais il se peut qu'ils existent simultanément dans le foie en même temps [70]. Les lésions peuvent progresser de manière très rapide dans les différentes parties du foie. La quantification des lésions élémentaires comme la fibrose, l'inflammation ou la ductopénie est un élément important de la prise en charge [71]. Une classification de Scheuer a été proposée:

- **Stade I** : appelé stade « Floride » où il y a une atteinte portale focale, caractérisée par un granulome lymphocytaire avec des cellules épithéloïdes qui détruit les canaux biliaires de petit et moyen calibre. A ce stade il n'y a pas d'anomalies lobulaires ou périportales.
- **Stade II** : appelé stade de prolifération ductulaire où les lésions inflammatoires s'atténuent, les espaces portes sont le siège d'une hyperplasie ductulaire, avec infiltrat lympho-plasmocytaire. Une fibrose s'installe dans les espaces portes et peut s'insinuer dans les lobules au-delà de la lame bordante.
- **Stade III** : appelé stade de fibrose ; les lésions inflammatoires régressent, une large fibrose portale et périportale s'installe en septas , ceci sans cirrhose constituée.
- **Stade IV** : c'est seulement à ce stade que se développe une cirrhose [72, 69].



**Figure-39:** Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer(A-B, HES x 100 ; C, rouge sirius x 50 ; D, rouge sirius x 20) [52]

C'est le niveau lésionnel le plus avancé qui prend le dessus et qui définit le stade de la maladie. Seul le stade floride est caractéristique de la pathologie ; la probabilité de son observation est d'environ 40 à 50% des cas au début de la maladie et de 10 à 20% des cas au stade de cirrhose. Les autres signes permettent d'orienter le diagnostic sans toutefois l'affirmer [67]. Il existe cependant des signes indirects qui orientent vers une maladie biliaire: une inflammation portale prédominante, un granulome épithéloïde, une cholestase histologique périportale, une réaction ductulaire, ductopénie (pourcentage d'espaces portes sans canaux biliaires >50%) [64].

**i. Diagnostic : (recommandations de l'EASL 2012)**

Il est posé si 2 des 3 critères suivants sont réunis et il est certain s'il y a les trois:

- Syndrome de cholestase : PAL > 1,5 xN ou GGT > 3xN depuis plus de 6 mois ;
- AC anti mitochondrie de type M2 > 1/200 ;
- Lésions de cholangite agressive à la PBF ;

- L'augmentation des IgM bien que fréquente, ne fait pas partie des critères retenus lors des recommandations de l'EASL ou de l'AASLD.

**j. Maladies associées**

Les principales pathologies associées sont : La sclérodémie retrouvée dans 1 à 3% des cas, le syndrome de Sjogren dans 1 à 10% des cas, la thyroïdite d'Hashimoto dans 5 à 15% des cas, des lithiases biliaires très fréquemment avec des calculs pigmentaires, un diabète dans 10% des cas, une PR dans 10% des cas, une maladie coeliaque avec atrophie villositaire dans 6% des cas, une maladie de Biermer, un syndrome de Raynaud dans 15% des cas, un CREST syndrome dans 9% et un LED exceptionnellement dans 2 à 5% des cas [15, 48, 73].

**4.2. L'hépatite auto-immune**

**a. Expression clinique**

Différents tableaux cliniques peuvent se voir qu'ils soient hépatiques ou extra hépatiques. Le début se fait souvent de façon insidieuse [74].

*a.1. Hépatique*

- **Asymptomatique** : retrouvé dans 10% des cas, lors d'un bilan hépatique de routine qui révèle une cytolyse.
- **Hépatite aigue** : chez 20 à 40% des cas elle se manifeste sous une forme aigue avec ictère.
- **Hépatite fulminante** : de rares cas ont été rapportés avec ictère sévère et troubles de la coagulation [75].
- **Hépatite chronique** : 20% avec syndrome d'HTP [75].
- **Cirrhose** : avec décompensation ascitique et hémorragie digestive.

Un ictère est présent dans 50% des cas, une douleur abdominale dans 30 à 50%, un prurit dans 20 à 40% des cas et une diarrhée dans 20 à 30% des cas [22].

#### *a.2. Extra hépatique*

On retrouve des myalgies, une anorexie et asthénie chez 40 à 60% des malades [74], une aménorrhée dans 50 à 75% des cas, un amaigrissement et d'autres manifestations extra hépatiques auto-immunes :

- **Dermatologiques** : érythème, vitiligo, papule, aspect lupoïde.
- **Néphrologiques** : acidose tubulaire, glomérulonéphrite.
- **Rhumatologiques** : présents dans 20 à 30% des cas, arthrite des articulations périphériques, arthralgies polyarticulaires des grosses articulations qui évoluent parallèlement aux poussées de l'hépatite.
- **Digestives** : colites inflammatoires, maladie coeliaque.
- **Hématologiques** : anémie hémolytique auto immune, hyperéosinophilie, purpura thrombopénique idiopathique.
- **Endocriniennes** : diabète insulino-dépendant, thyroïdite d'Hashimoto [76].

L'examen clinique retrouve une hépatomégalie dans 50 à 80% des cas avec bord inférieur ferme, parfois il y a une apparition précoce de télangiectasies au visage avec des érythroses palmaires. La splénomégalie est fréquente dans 25 à 45% des cas même en l'absence d'HTP [5, 77]. Une ascite est retrouvée parfois chez 20% des malades [22].

#### **b. Diagnostic**

Caractérisé par l'élévation des transaminases à un taux  $>20 \times N$  avec une hypergammaglobulinémie polyclonale à majorité IgG, avec des AC positifs dans plus de 90% des cas, à un titre plus ou moins significatif ( $\geq 1/80$  chez l'adulte) et des signes histologiques à la ponction biopsie du foie [78]. Cependant il faut toujours éliminer une hépatite alcoolique (consommation  $< 30g/j$ ) [23].

**c. Bilan hépatique**

- La cytolyse est l'anomalie la plus fréquente. Elle fluctue en fonction des poussées de la maladie et peut être très élevée au cours des hépatites fulminantes.
- La cholestase : les PAL et les GGT sont le plus souvent normales voire un peu élevées.

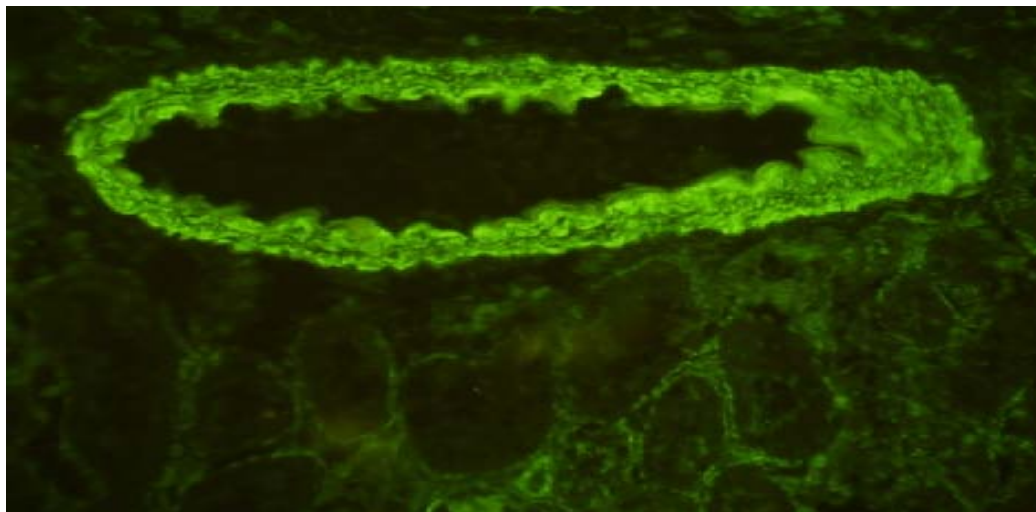
**d. Immunologie**

Les auto-anticorps sont présents dans 80% des cas, mais leur négativité n'exclut pas le diagnostic [75].

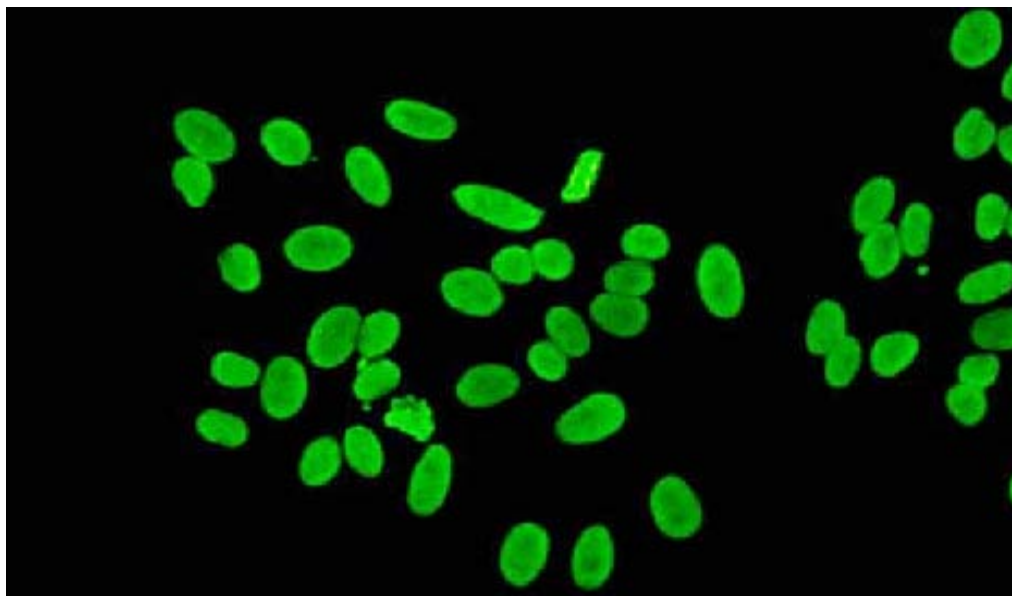
Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 97%, par l'augmentation des IgG de 1,5-3 fois la normale, plus marquée dans les HCAI de type I que dans le type II [75, 5].

*d.1. Hépatite auto-immune type I*

Il y a présence des AC anti muscles lisses avec spécificité anti actine ou des AC anti nucléaires ; ces derniers signent la maladie s'ils sont  $>1/80$  et sont détectés dans 40-80% des cas [79].



**Figure-40:** Aspect des AC anti muscle lisse en immunofluorescence indirecte [80].



**Figure-41:** Aspect des AC anti nucléaires en immunofluorescence indirecte [80].

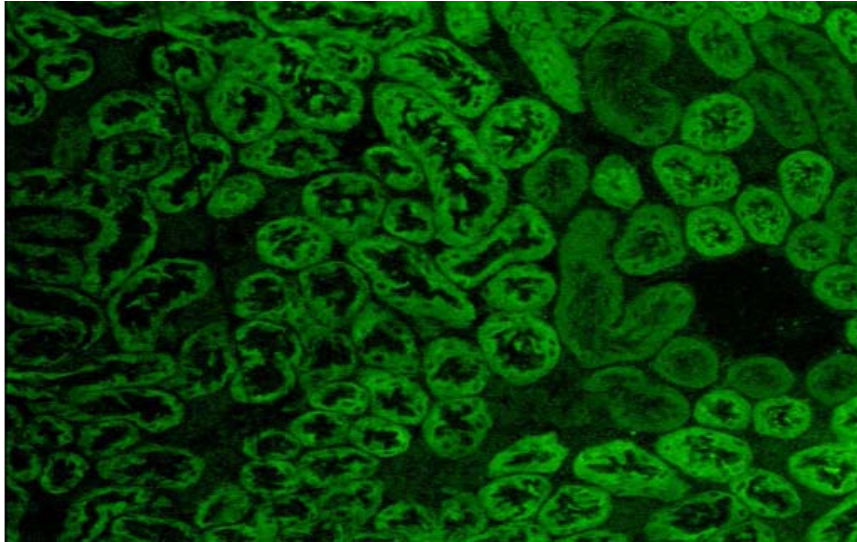
#### *d.2. Hépatite auto-immune type II*

La proportion de patients de sexe masculin est un peu plus élevée. Les AC anti LKM1 qui sont des AC anti microsomes du rein et du foie sont positifs. Ils signent la maladie s'ils sont  $>1/80$ . Ils ne sont pas spécifiques ; ils peuvent se voir dans les atteintes chroniques virales C et dans les toxicités post anesthésiques dues à l'halothane [23, 81]. Pour cela l'International Auto-immune Hepatitis Group a divisé l'hépatite auto-immune de type 2 en deux sous-catégories: 2a: sans virus de l'hépatite C et 2b: avec virus de l'hépatite C. L'hépatite auto-immune de type 2a touche souvent les enfants, par contre les patients atteints de l'hépatite auto-immune de type 2b ont plus de 40 ans et sont en majorité masculins [82].

Les anticorps anti DNA et/ou anti noyau sont retrouvés dans 70% des cas des HCAI de type I. Les P-Anca sont présents dans 65 à 95% des cas et sont spécifiques des HAI de type I. Ils sont quasi absents dans le type II [80,75]. Les AC anti LC1 sont positifs dans 50 % des cas et peuvent être présents aussi bien dans l'HAI de type I que dans le type II [80].

Les Anticorps anti organes sont trouvés dans les HCAI type II :AC anti TPO, Anti ilots de Langerhans, Anti cellules pariétales gastriques [20]. Les Anticorps anti antigènes solubles du foie

(AC anti SLA) spécifiques des HCAI sont retrouvés dans 20% dans le type I [83]. Ils sont présents souvent dans les Overlap syndromes [51]. Les Anticorps anti cytosol du foie (AC anti LC1) sont retrouvés dans 10% des HCAI de Type II [81, 51].



**Figure-42:** immunofluorescence indirecte montrant LKM-1 auto-AC sur rein de rat [80].

- e. **Génétique :** Certains antigènes HLA sont élevés [84] :
- HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4 pour les HCAI de type I
  - HLA-B14, HLA-DR3, C4AQo pour les HCAI de type II

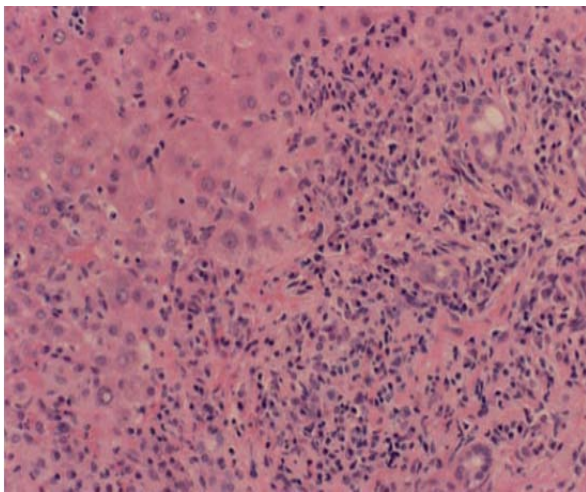
f. **Ponction biopsie hépatique(PBH)**

Elle est indispensable pour porter le diagnostic d'hépatite chronique active. Mais il n'y a pas de lésions spécifiques à l'HAI. Il y a une atteinte portale, périportale et centrolubulaire:

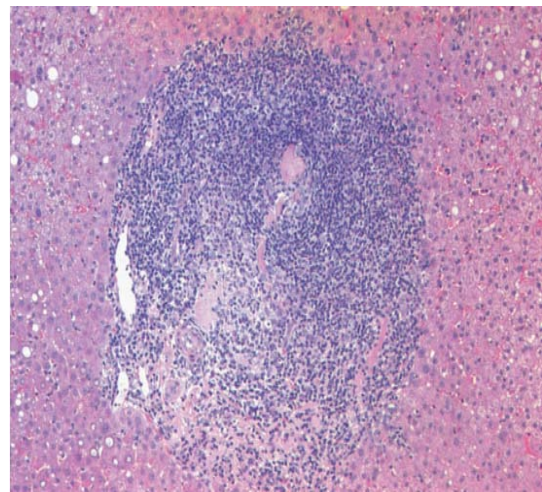
- ✚ Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire des espaces portes ;
- ✚ Ballonisation des hépatocytes ;
- ✚ Dans 1/3 des cas il y a un infiltrat inflammatoire des voies biliaires mais pas le système vasculaire ;
- ✚ Une nécrose hépatocytaire modérée à type de piecemeal nécrosis ou plus sévère,

à type de Bridging necrosis (nécrose plus étendue réunissant un espace porte et une veine centrolobulaire ou deux veines centrolobulaires.) ou alors une nécrose centrolobulaire dans les cas d'hépatite fulminante ;

- ✚ Une fibrose importante ;
- ✚ Il ne doit exister aucun argument pour discuter une atteinte d'origine alcoolique ou une cirrhose biliaire primitive ;
- ✚ Cirrhose dans les cas de diagnostic au stade tardif [84] .



**Figure-43:** Hépatite d'interface [20].



**Figure-44:** HAI, infiltration lymphoplasmocytaire Hématoxyline et éosine [85].

**g. Score diagnostique des HCAI**

*g.1. Le score de l'International autoimmune hepatitis group (AIHG)*

L'International Auto-immune Hepatitis Group, (IAIHG) a établi un score en 1992 afin de rechercher pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées ultérieures [104]. Ce score comporte des critères négatifs (diagnostic à éliminer) et des critères positifs. De plus, il tient compte de la sensibilité aux corticoïdes, de sorte qu'il existe un score avant traitement, mais également un score après traitement, et même éventuellement après rechute en cas d'arrêt du traitement, qui est un argument important en faveur d'HAI. Chacun des paramètres est coté d'une cotation. Le score total donne une évaluation de la probabilité du

diagnostic. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement [105]. Une deuxième version du score de l'HAI ayant pour but d'augmenter sa spécificité est publiée en 1999 [106]. La sensibilité globale du score diagnostique de certitude ou de forte probabilité d'HAI est d'environ 90%, Cependant sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible. En outre, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui sont très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun, pour ces raisons l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié qui reste toutefois à valider sur de grandes séries (tableau-XLIX) [107].

**Tableau XLIX: Score 1999 de l'IAIHG [200]**

Items	Score	Items	Score
Sexe		AutoAc (AAN, ML, LKM1) <sup>e</sup>	
Masculin	0	>1/80	+3
Féminin	+2	1/80	+2
		1/40 <	+2
		1/40	0
M.auto-immune associée <sup>c</sup>	+2	Ac antimitochondries +	-4
Marqueurs viraux <sup>c</sup> :		Gamma-globulines :	
Absents	+3	>20 g/l	+3
Positifs	-3	15-20 g/l	+2
		10-15 g/l	+1
		<10 g/l	0
Prise médicamenteuse <sup>b</sup>		Histologie :	
Oui	-4	-Nécrose parcellaire	+3
Non	+1	-infiltrat lymphoplasmocytaire	+1
		-Rosettes	+1
		-Aucun de ces signes	-5
		-Signes biliaires <sup>f</sup>	-3
		-Autres signes <sup>g</sup>	-3
Alcool > 60 g/j	-2	Autres marqueurs <sup>h</sup> :	+2
<25 g/j	+1	Autres auto anticorps	+1
		HLADR3 ou DR4	
Pal/ALAT ou ASAT <sup>d</sup>		Diagnostic :	
<1,5 N	+2	-Certain : >15	
1,5-3 N	0	-Probable : 10 à 15	
>3 N	-2		
Traitement <sup>i</sup> :		Diagnostic :	
Réponse complète	+2	-Certain : >17	
Rechute à l'arrêt	+3	-Probable : 12 à 17	

**a** : présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent de premier degré.

**b** : prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.

**c** : marqueurs des virus A, B, et C en cas de doute, les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.

**d** : PAL et transaminases (ALAT ou ASAT) exprimées en multiple de la valeur supérieure de la normale.

**e** : titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupe tissulaire de rongeurs ou sur cellules Hep-2 pour les anticorps antinucléaires (AAN) ; ML : muscles lisses ; LKM1 : liver kidney microsome1 ; Auto-Ac : auto-anticorps.

**d** : signes biliaires : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

**f** : autres marqueurs histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI

**h** : les points pour la présence d'un autre auto-anticorps connu pour être associé à l'HAI (deux points) ou celle de marqueur HLA DR3 ou DR4 (si ce marqueur est disponible (un point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels. Ces anticorps comportent les pANCA, l'anti-LC1, l'anti-SLA, anti-asialo-glycoprotéines, anti LP et anti sulfatide. un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l'HAI dans des ethnies particulières.

**i** : réponse au traitement

**Tableau L : Score 2008 de l'IAIHG [199]**

Variables	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML	$\geq 1/80$	2
Ou anti LKM1	$\geq 1/40$	2a
Ou anti SLA	Positif	2
IgG	$> N$	1
	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec une HAI	1
	Typique d'une HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Résultats :  $\geq 6$  HAI probable       $\geq 7$  HAI certaine

**AAN** : anticorps antinucléaires ; **AML** : anti-corps anti-muscle lisse ; **LKM** : liver kidney microsome ; **SLA** : soluble liver antigen ; **HAI** : hépatite auto-immune. a : addition des points pour tous les auto anticorps : maximum deux points.

Ces critères ont une sensibilité plus faible (85% contre 100%) mais une spécificité plus élevée (99% contre 93%) par rapport aux critères d'origine [110, 109].

#### **h. Classification des hépatites auto-immunes**

Celle-ci repose, de façon pratique mais un peu artificielle sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Les caractéristiques des principaux auto-anticorps sont présentées dans le tableau 51 [110, 111, 112]. Il faut noter que l'élaboration des recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparaît nécessaire [114].

**Tableau LI : Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites HAI (103)**

Auto-anticorps	Cibles antigéniques	Méthodes de détection	Pathologies associées
Anti-actine	Filaments d'actine	IFI sur triple substrat (anti-ML) Typage de l'anti-ML : IFI sur cellules Hep-2 traitée à la colchicine Elisa Dot blot	HAI-1 (85 % des cas) Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses Anti-ML non actine : infections, cancer, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique. . .
AAN	cibles multiples et mal connues	IFI sur Hep-2 ou foie de rat	HAI-1, 50 à 70 %, non spécifiques
Anti-SLA ou SLA/LP	Protéine de 50 kD associée à un complexe ARNt codant pour la sélénocystéine Isoformes de l'énolase Isoformes de la catalase	Elisa (utilisant la fraction cytosolique de foie de rat) Dot blot (antigène : fraction cytosolique, protéine de 50kD)	HAI-1, 6 à 32 % Hépatites cryptogénétiques 15 à 20 % Formes mixtes (CBP/HAI), 15-30 % Récidive d'HAI après TH Hépatite virale C (exceptionnel)
Anti-LKM1	CYP2D6	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Elisa, Dot blot	HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (rare) HAI de novo Hépatite à l'halothane
Anti-LC1	Formiminotransférase Cyclodésaminase	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot	HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C

**AAN:** anticorps antinucléaires **SLA** : soluble liver antigen **LKM1**: liver kidney microsome **LC1** : liver cytosol 1 **IFI** : immunofluorescence indirecte **ML** : muscle lisse **HAI** : hépatite auto-immune **CBP** : cirrhose biliaire primitive **CSP** : cholangite sclérosante primitive **TH**: transplantation hépatique.

### *h.1. HAI de type 1*

L'HAI type 1 est caractérisée par la présence d'AAN dans 50 à 70% des cas et surtout d'AML dans >80% des cas (tableau-LII). Cependant les AAN sont les anticorps anti tissus les moins spécifique et peuvent être présent dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales et médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [114] qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le type antivimentine est en revanche peu spécifique (hépatites virales, maladies de système,...). En association avec ces anticorps, des anticorps de type p-ANCA sont décrits dans un tiers des cas et des anti-SLA dans 10-15 %. Il avait été proposé d'identifier une HAI dite de type 3, caractérisée par la présence d'anti-SLA, encore appelés anti-SLA/LP [115]. En fait, l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car apparaît peu différente de l'HAI-1 et seuls deux types d'HAI sont désormais individualisés.

### *h.2. HAI de type 2*

L'HAI type 2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-LKM1 et les anti-LC1 (Tableau-LII). Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI type 2 et les hépatites chroniques virales C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI type 2 et des hépatites C sont différentes. Les auto-anticorps dirigés contre les protéines microsomales forment un groupe hétérogène. Ainsi, il a été décrit des auto-anticorps dirigés contre les cytochromes CYP1A2 et CYP2A6 au cours du rare syndrome auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) [116]. La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM1 (30%), soit isolés (10 % des HAI type2) [117]. Ils ne sont pas

totalément spécifiques de l'HAI type 2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C. Ce type d'hépatite survient quasi-exclusivement chez l'enfant exceptionnellement après la puberté. la maladie est en général plus sévère et répond moins bien à l'administration des corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs [118].

**Tableau III : Classification des hépatites auto-immunes [198]**

Caractéristiques	HAI type 1	HAI type 2
Auto-anticorps	AAN, AML (antiactine) antiSLA, pANCA (atypique)	Anti LKM1 Anti LC1
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75-80%)	Féminin (95%)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement marqué
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marqué

**AAN**: anticorps antinucléaires ; **AML**: anticorps anti-muscle lisse ; **SLA** : soluble liver antigen ; **ANCA**: anticorps anticytoplasme de polynucléaire neutrophile ; **LKM1**: liver kidney microsome ; **LC1** : liver cytosol 1 ; **HAI** : hépatite auto-immune.

#### **i. Pathologies auto-immunes associées à l'HAI**

Les principales pathologies auto-immunes associées à une HAI sont : Alopécie, Anémie hémolytique, Arthrite rhumatoïde, Asthme bronchique, CREST syndrome, Diabète de type 1, Iridocyclite, Lichen plan, Lupus érythémateux disséminé, Maladie coeliaque (rare), maladie de Sjogren, Néphropathie, Péricardite, Polymyosite, RCH (rare), Sclérodermie, Syndrome de Raynaud, Thrombopénie auto-immune, Thyroïdite auto-immune, Uvéite, Vitiligo [24, 51, 21, 87] .

### **4.3. Cholangite sclérosante primitive(CSP)**

#### **a. Expression clinique**

Le mode de présentation est très polymorphe et il existe de nombreuses formes cliniques si bien qu'une cholangite sclérosante doit être évoquée devant toute maladie du foie dont l'étiologie est non étiquetée [33]. Des cas d'hépatite aiguë ont été signalés [88]. Le début est insidieux et les patients sont asymptomatiques dans 21 à 44% des cas [89]. On peut retrouver :

- Une asthénie dans 23%, une perte de poids dans 38%, une fièvre fluctuante dans 36%, une douleur de l'hypochondre droit dans 42% des cas.
- L'ictère est souvent révélateur dans 61% et est associé à des signes d'angiocholite dans 20% des cas ; il peut être dû aussi à une lithiase pigmentaire ou à une manœuvre de CPRE ou de chirurgie [30, 54].
- Prurit : dans 49%.
- Maladie inflammatoire type RCH ou Crohn : La CSP peut être la principale manifestation extra digestive d'une colite inflammatoire.

Les signes observés sont [90] : une douleur abdominale dans 22% des cas [91], une diarrhée liquidienne glairo-sanglante, un amaigrissement, des douleurs articulaires, des fistules anales ou abdominales, un érythème noueux des membres inférieurs.

L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie, une splénomégalie, un ictère, des lésions de grattage ainsi qu'une hyperpigmentation.

#### **b. Diagnostic**

Le diagnostic est évoqué devant trois grandes circonstances :

- ✓ Symptomatologie biliaire : angiocholite, ictère, douleur, prurit.
- ✓ Tableau d'une hépatopathie chronique probablement au stade de cirrhose.
- ✓ Anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques avec ou sans MICI [33]. Cependant il faut éliminer un traumatisme chirurgical précédant à l'arbre biliaire, une lithiase de la voie biliaire ou une cholécystite, une pathologie tumorale de l'arbre biliaire [34].

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie et sur la PBF, qui sont considérés comme des critères majeurs. Les deux autres critères du diagnostic sont la biologie et l'association à une autre maladie essentiellement une colite inflammatoire.

Pour retenir le diagnostic il faut 2 de ces 4 critères avec au moins un critère majeur

[93]. Une stratégie peut être proposée: on commence par une cholangio-IRM puis une ponction biopsie hépatique, en cas de doute persistant on pratique une CPRE [55].

**c. Bilan hépatique**

- ✓ Cholestase : les GGT et/ou PAL augmentées souvent >3 fois la normale (3XNL), sont les deux paramètres biochimiques anormaux dans la CSP [66].

La bilirubine est normale au début mais augmente en fluctuant et est due à une sténose, une angiocholite ou une lithiase. La cholestase cependant peut être très minime voire absente dans 70% des cas [33].

- ✓ TGO/TGP : légèrement augmentées chez la majorité des malades.

**d. Immunologie**

- Il n'y a pas de marqueurs sérologiques spécifiques à la différence de la cirrhose biliaire primitive. Les AC anti mitochondries doivent être négatifs pour éliminer une CBP.
- Les P-ANCA sont positifs dans 84% des cas, mais ils sont peu spécifiques [84, 30].

Les ASCA sont quant à eux positifs dans 44%.

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

A l'électrophorèse des protéines on retrouve une hypergammaglobulinémie dans 30% des cas [84, 30] et l'immunoélectrophorèse des protéines retrouve le plus souvent une augmentation des IGM [34]. Le bilan du cuivre est toujours anormal du fait de la cholestase.

**e. Echographie hépatique:**

Elle permet d'éliminer une tumeur, une lithiase ou les autres causes d'ictère cholestatique. Elle peut retrouver une dilatation des voies biliaires intra hépatiques en aspect dit

en « queue de comète », avec un épaississement de la paroi des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Elle peut visualiser des signes d'HTP si la maladie est au stade de fibrose ou de cirrhose. Une dilatation du lobe gauche et du segment 1 avec atrophie du lobe droit est pathognomonique de la cirrhose. Ce dysmorphisme hépatique est dû à une répartition très hétérogène de la maladie. Une lithiase biliaire peut être observée dans la CSP, en conséquent la présence de calculs dans les voies biliaires ne signifie pas que c'est une cholangite sclérosante secondaire [33, 94]. Des adénopathies sont observées dans 65 à 100% des cas parfois elles sont >3cm [91].

**f. FOGD**

Elle recherche des VO ou gastriques avec biopsies au niveau du post bulbe pour rechercher une maladie de Crohn au niveau du duodénum. Dans 9% des cas une hémorragie digestive par rupture des VO est révélatrice de la maladie [90].

**g. CPRE**

Élément important en faveur du diagnostic, cependant sa normalité ne permet pas de l'exclure [33]. Elle est d'une grande sensibilité dans l'exploration des VBIH périphériques permettant la détection des sténoses à un stade très précoce. Elle n'est pas dénuée elle aussi de complications avec un taux de 12% ; elle doit être utilisée avec précaution du fait du risque infectieux [95]. Elle peut provoquer un ictère ou une angiocholite, une hémorragie et elle majore toujours les tests hépatiques [84, 30]. Pour cela quand elle est envisagée, on doit coupler avec le geste diagnostique un geste thérapeutique de drainage des voies biliaires : endoprothèses et dilatation. Sa spécificité et sa sensibilité sont voisines de celle de la cholango-IRM [84, 30, 96]. Elle montre des sténoses courtes, multiples, irrégulières, réparties de façon dysharmonieuse le long des voies biliaires surmontées de segments de calibre normaux ou augmentés. Ces dernières peuvent être dilatées au cours d'un geste thérapeutique par CPRE. Un aspect en chapelet est très évocateur. Un autre signe fréquent et très spécifique de la maladie, est la présence de lésions pseudodiverticulaires au niveau de la paroi des canaux biliaires appelées microectasies [33].

Le canal cystique, la vésicule et le canal pancréatique peuvent présenter des anomalies selon des études rapportées dans la littérature [33]. La CPRE permet de faire un broyage cytologique des voies biliaires, mais il a une faible sensibilité, estimée à 43% et encore moins pour détecter une dysplasie [97]. La présence d'une masse polyploïde doit nous faire suspecter un cholangiocarcinome [34].

#### **h. PBH**

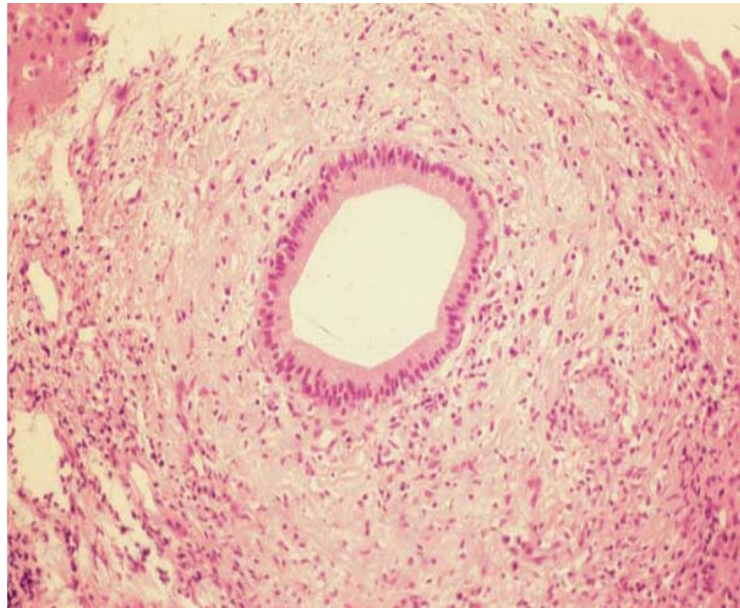
Elle n'est pas indispensable pour poser un diagnostic. Elle est réalisée s'il y a un doute diagnostique. Elle est d'interprétation très difficile car les lésions ne sont pas réparties uniformément. 5 à 10% des biopsies sont normales [33].

Quatre stades sont décrits :

- **Stade I** (péricholangite) : faite de fibrose péricanalaire siégeant autour des voies biliaires. Cette dernière est infiltrée par les lymphocytes et les polynucléaires. Les cellules canalaire biliaires peuvent être normales ou altérées. Ce stade est caractéristique de la maladie mais n'est retrouvé dans la PBF que dans 15% des cas [84, 96].
- **Stade II** : caractérisé par un élargissement des espaces portes avec fibrose et nécrose hépatocytaire périportale avec prolifération néoductulaire.
- **Stade III** : la fibrose devient extensive et elle va former des ponts entre les espaces portes avec une cholestase périportale.
- **Stade IV** : correspond à la cirrhose biliaire et une cholestase.

Il y a d'autres lésions élémentaires qui sont fréquentes dans la CSP notamment [98] : une atrophie des cholangiocytes, une irrégularité de calibre du canal biliaire, des cellules flottantes dans la lumière du canal, une stase biliaire, des corps de Mallory, accumulation de cuivre dans l'espace péri-portal ; les colorations par la Rhodanine et l'Orcéine modifiée y mettent en évidence respectivement l'accumulation de cuivre et de protéine associée au cuivre.

Une biopsie hépatique sans anomalies particulières voire normale ne doit pas faire éliminer le diagnostic de CSP si le contexte est évocateur [33].



**Figure-45** : Coupe anatomopathologique d'une CSP fibrose péribiliare hématoxyline et éosine [90].

**i. Pathologies auto-immunes associées**

La CSP est caractérisée par l'association à un ensemble de pathologies auto-immunes telles que : une anémie hémolytique auto-immune, un déficit en alpha-1- antitrypsine, un diabète, une fibrosclérose multifocale, une fibrose rétropéritonéale, une HAI, un LED, un lymphome de hodgkin, une maladie coeliaque, une pancréatite chronique, une PR, une sarcoïdose, une sclérodémie, un syndrome sec, une vascularite, un vitiligo [84, 99].

**4.4. Overlap syndrome**

***d.1. HAI/CBP Overlap syndrome***

Actuellement, on ne sait pas si l'Overlap syndrome HAI-CBP représente :

- ✓ Une forme hépatitique de la CBP déterminée par la susceptibilité génétique du patient.
- ✓ Un spectre continu de 2 types d'HTAI avec lésions biliaires Florides et ductopénie d'un côté, et modifications nécrotico-inflammatoires lobulaires de l'autre.
- ✓ Une coïncidence de 2 types d'HTAI, considérant que 2 types d'HTAI s'associent

chez 5 à 10% des patients et que les 2 affections peuvent survenir séquentiellement chez le même patient [66, 103].

Il est recommandé de rechercher un overlap syndrome devant toute CBP nouvellement diagnostiquée, résistant au traitement ou aux malades qui commencent à développer de nouveaux signes [66]. Au cours d'une HAI, peut se voir: un AC antimitochondries dans 20% des cas; une élévation des PAL sériques dans 19% des cas; une élévation du taux sériques des IgM dans 15% des cas. Les lésions histologiques des canaux biliaires sont vues dans 9% des cas. Ces aspects suggèrent un overlap syndrome avec la CBP [4, 100]. Il existe deux variantes :

#### *d.2. Première variante :*

Dans la première, les signes histologiques de l'hépatite auto-immune prédominent tandis que la sérologie (AC anti mitochondrie de type M2) et le bilan hépatique : avec une cholestase importante, les phosphatases alcalines >4 fois la normale (4XNL) et GGT signent une CBP. Donc histologiquement elle ressemble à une HAI, mais biologiquement plus à une CBP. En plus de ces critères les IgM sont très augmentés et les IgG le sont modérément. Les AC AN et les AML sont rarement trouvés sinon ils sont positifs à un faible titrage. Les sérologies respectives HAI ou CBP peuvent être absentes [30, 36]. Histologiquement il y a une infiltration portale, une raréfaction et une destruction des canalicules biliaires comme une atteinte typique d'une CBP, avec cela il y a en plus d'un peacemeal necrosis, des septas fibreux et une infiltration lobulaire faisant évoquer une pure HAI. Parfois il est très difficile de faire une distinction histologique entre les lésions d'une HAI et ceux d'une CBP. Les critères biologiques comme histologiques peuvent cependant manquer. Cliniquement cette variante ressemble plus aux signes d'une HAI. Certains auteurs décrivent par contre une prédominance claire de la CBP [100].

#### *d.3. Deuxième variante*

Dans cette variante, les AC anti mitochondrie sont négatifs mais les AC anti nucléaires et ou anti muscles lisses sont positifs. Elle représente une cholangite auto-immune (CAI). Les IgG et les gammaglobulines sont abaissés et la concentration des IgM est plus basse que celle

retrouvée en cas de CBP. Histologiquement et cliniquement elle ressemble à une CBP, mais sérologiquement à une HAI, en plus elle répond à l'AUDC en monothérapie [101]. Dans cette variante le facteur de risque HLA DR8 qui est normalement présent dans la CBP est par contre négatif. Les DR3 et DR4 typiques de l'HAI sont présents [84, 30, 47].

#### *d.4. HAI/CSP Overlap syndrome*

Ce syndrome est rare et est l'apanage des hommes dans 60 à 70% des cas comme dans la CSP, surtout des adultes jeunes et des enfants. Au cours d'une HAI, on peut retrouver une MICI concurrente dans 16% des cas, des modifications biliaires en faveur d'une CSP à l'IRM ou à la CPRE chez 10% des adultes, en plus on constate un échec de la corticothérapie dans 13% des cas. Ces signes peuvent faire suggérer un overlap syndrome HAI/CSP [40]. Il faut y penser devant toute HAI devenant cholestatique ou des anomalies des voies biliaires ou une MICI avec P-ANCA sérique positifs et ou résistante aux immunosuppresseurs [137]. La clinique de la CSP est au second plan et l'atteinte des voies biliaires intra hépatiques est prédominante. La distinction entre CSP et HAI/CSP est très importante car elle nous impose d'adjoindre les immunosuppresseurs.

#### *d.5. HAI/Hépatite virale C*

Des manifestations auto-immunes telles que la cryoglobulinémie, le syndrome de Gougerot-Sjogren, la thyroïdite auto-immune peuvent survenir au cours de l'hépatite virale C.

De même que la présence d'AC tels que les AAN, AC anti muscle lisse et AC anti-LKM1 peuvent être associés. L'association avec les AC anti-LKM1 est plus fréquente [84].

#### **❖ Diagnostic**

La maladie prédominante détermine la nature et le comportement du syndrome de chevauchement [39]. L'examen clinique et la biopsie hépatique sont le gold standard [39]. Une HAI associée à des lésions biliaires intra hépatiques fait discuter trois possibilités [40] :

- Existence de lésions biliaires en rapport avec les phénomènes inflammatoires ;
- Overlap Syndrome : HAI/CBP séronégative ;

- Overlap Syndrome : HAI/CSP (CSP des canaux biliaires intra hépatiques).

Pour retenir le diagnostic d'overlap syndrome il faut qu'il y ait au moins deux des critères de chacune des 2 maladies [39] :

Le critère biologique le plus important est le dosage des PAL qui lors des HAI est normal mais dans l'overlap syndrome est supérieur à 4 fois la normale (4xNL).

Les critères pour retenir le diagnostic d'overlap syndrome HAI/CSP sont:

- Une clinique compatible avec une CSP ;
- Des critères histologiques associant des lésions de la CSP avec celles de l'HAI ;
- Association avec une RCH (plus rare que dans la CSP 30–60%) ;
- Association avec une maladie de Crohn (très rare voire inexistante) ;
- Augmentation des IgG > 2x la Normale ;
- AC anti nucléaires, AC anti muscles lisses, P ANCA positifs ;
- PAL, GGT, transaminases élevés [36].

## **II. Discussion des résultats :**

La CBP est l'HTAI la plus fréquente dans notre série, elle a été retrouvée chez 56% des cas, suivie d'une hépatite auto-immune notée chez 39% des patients, ces résultats étaient proches de ceux rapportés par d'autres études, alors que le syndrome de chevauchement dans ses deux variantes (CBP/HAI et CBP/CSP), et la CSP étaient moins prononcés dans notre série (Tableau-LIII).

**Tableau LIII: Prévalence des HTAI selon les différentes séries**

Séries	CBP	HAI	CBP/HAI	CBP/CSP	CSP
Benslama T, (n=77) Tunisie, 2011 [201]	31%	52%	17%	-	-
Benzerjeb B, (n=219), Algérie, 2015 [119]	29,2%	35,6%	8%	2%	8,2%
Bendabous M, (n=50), Tunisie, 2011 [123]	54%	8%	20%	10%	8%
Ben Hriz F, (n=75), Tunisie, 2008 [132]	49,3%	21,3%	16%	2,7%	10,7%
Henneb L, (n=15), Algérie, 2013 [125]	40%	26,6%	18,6%	8%	7%
Cheraitia S, (n=105), Algérie, 2014 [190]	47,6%	33,3%	19%	-	-
<b>Notre série, n=53, 2016</b>	<b>56%</b>	<b>39%</b>	<b>4%</b>	<b>-</b>	<b>1%</b>

En raison de certaines spécificités cliniques et immunologiques propres à chacune des catégories des HTAI, il nous ai paru plus commode de discuter les HAI d'une part et la CBP, la CSP et le syndrome de chevauchement d'autre part.

## 1. Hépatite auto-immune

### 1.1. Epidémiologie

#### a. Fréquence des différents types des HAI

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

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

Séries	HAI type 1	HAI type 2
Benzerjeb B, (n=78), Algérie, 2015 [119]	88,46%	11,53%
Debbeche R, (n=83), Tunisie, 2010 [120]	83%	5%
Diallo I, (n=12), Dakar, 2013 [133]	100%	-
Dumont F, (n=63), France, 2014 [149]	80%	7%
Kchir H, (n=32), Tunisie, 2009 [129]	96,8%	-
Chiali N et coll, (n=20), Algérie, 2013 [127]	50%	5,5%
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>73,5%</b>	<b>26,4%</b>

**b. Age :**

*b.1. Moyenne d'âge*

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

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

Séries	Age moyen
Benzerdjeb B, (n =78), 2015 [119]	42 ,7
Debbeche R , (n =83), 2010 [120]	49
Benhriz F et al, (n=75), 2009 [121]	41,3
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [122]	41
Bendabous M, (n=50), 2011 [123]	47 ,5
Hakem D, (n=50), 2005 [124]	38
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	40
Nguyen Y, (n=23), 2007 [126]	43
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	41
Maamouri N, (n=38), 2012 [128]	47,5
Kchir H, (n=32), 2010 [129]	47
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	38
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>45,4</b>

**b.2. Tranche d'âge**

La répartition des patients de notre série selon les tranches d'âge est similaire à celle décrite par l'étude de Benzerdjeb<sup>[119]</sup> (tableau-LVI), faisant état d'une répartition homogène des différentes tranches d'âge à partir de 21 ans. Cependant, au regard de la faible prévalence des HTAI chez les enfants, la fréquence de 6% observée dans notre série semble inférieure à d'autres séries ayant inclus des populations pédiatriques de leurs études [202].

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

Séries	≤ 20 ans	20 < âge 40	40 < âge 60	> 60 ans
Benzerdjeb B [119]	-	37,2%	38,7%	17 %
Czaja A [154]	-	50%	-	-
Notre série	6%	34%	38%	22%

**c. Sexe**

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

**Tableau LVII : Sexe des patients ayant des HAI selon différentes séries**

Séries	% du sexe féminin	Sexe ratio
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [116]	83,3%	0,25
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	84%	0,25
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [122]	85%	0,17
Bendabous M, (n=50), 2011 [123]	88%	0,14
Benhriz F, (n=75), 2008 [132]	81%	0,23
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	80%	0,11
Nguyen Y, (n=23), 2007 [126]	82,6%	0,21
Maamouri N, (n=38), 2012 [128]	87%	0,15
Kchir H, (n=32), 2010 [129]	87%	0,15
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	64%	0,56
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	85%	0,18
Diallo N, (n=12), 2008 [133]	66%	0,5
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>68%</b>	<b>0,47</b>

## 1.2. Manifestations cliniques

### a. Signes généraux :

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

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

Séries	Signes généraux	
	Asthénie	Anorexie
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	15,4%	14%
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	68%	41%
Benhriz F, (n= 75), 2009 [134]	70%	-
Vergan d et al, (n=30), 2014 [135]	60%	60%
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	96%	18%
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	100%	-
Kadakkal R, (n=33), 2010 [136]	30%	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [137]	34%	-
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>60,4%</b>	<b>41,5%</b>

### b. Signes digestifs

Le polymorphisme clinique accompagnant les HAI est classique, et comporte différentes manifestations dont la fréquence est variable selon les séries, où prédominent l'hépatosplénomégalie et la douleur abdominale (Tableau-LIX).

Les différentes manifestations cliniques relevées chez nos patients sont réparties de façon relativement équivalente, avec une légère prédominance de la douleur abdominale notée chez 34% des patients et de l'ascite chez 30% des cas.

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

Séries	Signes digestifs						
	Dir abdominale	Ascite	HPM	SPM	Diarrhées	HTP	HDH
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	-	40%	-		-	53%	50%
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	17%	38%	17%	33%	-	-	-
Cohen SM, (n=24), 2006 [138]	50%	20%	-	40%	30%	-	-
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	24%	-	56%	-	-	34%	34%
Kadakkal R, (n=33), 2010 [136]	30%	-		17%	-	30%	20%
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [137]	44,8%	20,7%	51,7%	67%	-	-	43,5%
Sotelo N, (n=23), 2005 [139]	-	8%	86%	34%	-	-	-
Malekzadeh Z, (n=102), 2012 [140]	-	16,9%	62%	54,8%	-	-	-
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>34%</b>	<b>30%</b>	<b>24,5%</b>	<b>21%</b>	<b>11,3%</b>	<b>11,3%</b>	<b>7,5%</b>

**c. Signes extra-digestifs**

Les signes extra-digestifs sont représentés essentiellement par un ictère et un prurit rapportés de façon quasi-constante par la majorité des séries. Leurs fréquences dans notre série est similaire à celles rapportées par une étude tunisienne de Lahsen<sup>[122]</sup> et al estimée à 70% pour l'ictère et à 51% pour le prurit (Tableau-LX).

**Tableau LX : Répartition des signes extra-digestifs chez les patients ayant des HAI selon différentes séries**

Séries	Signes extra-digestifs		
	Ictère	Prurit	Arthralgies
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	24,35%	-	10,25%
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	-	49%	33%
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [122]	70%	52%	-
Benhriz F et al, (n=75), 2009 [121]	40%	-	-
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	100%	75%	75%
Debbeche R, (n=83), 2010 [141]	65%	-	-
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	45%	15%	-
Aydan K, (n=10), 2000 [142]	50%	-	-
Kadakkal R, (n=33), 2010 [136]	40%	-	-
Dehghani SM et al, (n=87), 2013 [137]	87,4%	-	-
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>70%</b>	<b>51%</b>	<b>32%</b>

### 1.3. Bilan paraclinique

#### a. Biologique

##### a.1. Bilan de cytolyse

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

**Tableau LXI: Pourcentage des paramètres de cytolyse  
chez les patients ayant des HAI selon différentes séries**

Séries	Paramètres de cytolyse	
	ASAT	ALAT
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	91%	87,2%
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	68%	68%
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	95%	95%
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	75%	75%
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>96%</b>	<b>94%</b>

##### a.2. Bilan de cholestase

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

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

Séries	Paramètres de cholestase		
	PAL	GGT	Bilirubine
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	21,8%	11,5%	14%
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	60%	–	73%
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	16%	16%	–
Lahsen M et al, (n=20), 2013 [122]	60%	60%	–
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	5%	5%	
Henneb L, (n=15), 2013 [125]	25%	25%	28%
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	16%	–	–
Notre série, (n=53), 2016	15,1%	13,2%	24,5%

**a.3. Taux de prothrombine (TP)**

Une insuffisance hépatocellulaire a été notée avec un TP bas chez 66% des patients de notre série, fréquence proche de celle rapportée par l'étude algérienne de Benzerjeb<sup>[119]</sup> estimée à 71%, à la différence des séries de Kharchafi<sup>[144]</sup> et de Chiali<sup>[127]</sup> où l'élévation du TP est moins prononcée (Tableau-LXIII).

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

Séries	Taux de prothrombine
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	71%
Kharchafi A, (n=5), 2006 [144]	38%
Chiali N et coll, (n=20), 2013 [127]	25%
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>66%</b>

**b. Radiologique**

**b.1. Echographie abdominale**

Les anomalies morphologiques retrouvées à l'échographie abdominale étaient dominées par des signes d'HTP et de cirrhose hépatique dans la majorité des études. Dans notre série, les signes d'HTP étaient retrouvés chez 43% des patients, et l'aspect d'une foie dysmorphique compatible avec une cirrhose était noté chez 40% des cas, ce qui témoigne du stade avancé de la maladie (Tableau-LXIV).

**Tableau LXIV: Répartition des anomalies échographiques observées au cours des HAI selon les séries de la littérature**

Données échographiques	Séries				
	Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	Debbeche R, (n=83), 2010 [141]	Henneb L, (n=15), 2013 [125]	Diallo L, (n=12), 2008 [133]	Notre série, (n=53), 2016
HTP	6,4%	-	20%	42%	43%
Cirrhose	-	41%	13%	42%	40%
Ascite	5,1%	-	13%	-	32%
HPM	10,2%	22%	-	-	26,4%
SPM	47,4%	-	-	-	23%

**b.2. Fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD)**

Au cours des HAI, la FOGD a objectivé des VO de grade 2 chez 53% de nos patients, ce qui était en faveur d'un degré avancé de la pathologie. Ce constat est similaire à celui décrit par l'étude Tunisienne de Debbeche<sup>[120]</sup> (Tableau-LXV).

**Tableau LXV: Répartition des anomalies endoscopiques chez les patients atteints des HAI selon différentes séries**

Anomalies endoscopiques	Séries		
	Benzerdjeb B [119]	Debbeche R [120]	Notre série
VO grade 1	21,9%	-	21%
VO grade 2	34,9%	51%	53%
VO grade 3	25%	-	26%
Gastropathie	14%	34%	17%

**c. Bilan immunologique**

❖ **AC Anti-tissus**

○ **HAI type 1**

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

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

Séries	AC anti-tissus		
	AAN	Anti -F actin	Anti -SLA
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	29%	43%	-
Debbeche R, (n=83), 2010, Tunisie [120]	35%	40%	-
Dehghani SM et al, (n=33), 2013 [137]	22,60%	41,5%	-
Oettinger R, (n=52), 2005 [145]	24,6%	73%	-
Gourdas C, (n=41), 2005 [146]	39,4%	63,2%	-
Garcia R, (n=70), 2007 [147]		71,4%	-
Domont F ,2015 [149]	70%	80%	-
Hakem D, (n=50), 2005 [130]	-	58%	-
Diallo L, (n=12), 2008 [133]	67%	91%	-
Nguyen Y, (n=23), 2007 [126]	69%	29%	-
<b>Notre série , (n=53), 2016</b>	<b>5%</b>	<b>76%</b>	<b>19%</b>

○ **HAI type 2**

L’HAI type 2 est caractérisée essentiellement par la positivité des AC anti-LKM1. Ils étaient retrouvés chez 80% des patients de notre série, ce résultat est similaire à celui rapporté par Dumont<sup>[149]</sup> (Tableau-LXVII) et proche aux autres. Alors que la fréquence des AC anti-LC1 n’étaient qu’à 7% dans notre série proche à celle rapportée par une étude algérienne de Benzerjeb<sup>[119]</sup> (Tableau-LXVII).

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

Séries	AC anti-tissus	
	Anti-LKM1	Anti-LC1
Benzerdjeb B, (n=78), 2015 [119]	100%	10%
Duclos-Vallée J , 2005 [143]	95%	50%
Debbeche R, (n=83), 2010 [120]	10,2%	-
Dehghani SM et al, (n=87) ,2013 [137]	15%	-
Garcia R ,(n=70), 2007 [147]	28,6%	-
Rodrigues A, (n=54) ,2005 [148]	3%	-
Domont F, 2015 [149]	80%	-
<b>Notre série, (n=53), 2016</b>	<b>80%</b>	<b>7%</b>

**d. Histologie**

Chez les patients atteints d'HAI dans notre série, les anomalies anatomopathologiques sont variables : la plus caractéristique était une hépatite d'interface notée chez 50% des cas, résultat relativement proche de ceux rapportés par d'autres études (tableau-LXVIII), suivie de l'infiltration inflammatoire des espaces portes observée chez 41% des cas, observée de façon identique dans la série Henneb<sup>[119]</sup>, puis la cirrhose hépatique notée chez 25% de nos patients, rejoignant les chiffres rapportés par la majorité des auteurs (Tableau-LXVIII).

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

Anomalies histopathologiques	Séries									
	Benzerdjeb [119]	Debbeche [141]	Lahsen et al [122]	Kharchafi [144]	Nguyen [126]	Dumont [149]	Hakem [130]	Henneb [119]	Diallo [133]	Notre série
Hépatite d'interface	17,9%	87%	94%	-	43%	-	52%	50%	-	<b>50%</b>
Infiltration inflammatoire des EP	-	97%	-	100%	-	96%	-	41%	-	<b>41%</b>
Nécrose parcellaire	-	-	-	100%	67%	-	-	25%	41,6%	<b>31%</b>
Cirrhose	-	-	-	-	17%	25%	-	25%		<b>25%</b>
fibrose hépatique importante	17,9%	44%	-	-	-	34%	-	-	33,3%	<b>22%</b>
Ballonnisation des hépatocytes	-	-	-	60%	-	-	14%	-	-	<b>16%</b>
Fibrose hépatique minime	20,5%	91%	-	-	-	-	-	-	8,3%	<b>9,4%</b>

#### 1.4. Pathologies auto-immunes associées

L'association des HAI à d'autres pathologies auto-immunes est décrite par un grand nombre d'étude, quelles soient spécifiques d'organes ou systémiques. Dans notre série, l'association aux TAI et au DT1 viennent en 1<sup>er</sup> lieu avec 7,5% des cas, puis, celles systémiques telles le LES, le syndrome de Gougerot Sjögren et autres. La fréquence d'une telle association est relativement proche de celle décrite dans les différentes études (Tableau-LXIX)

**Tableau LXIX: Répartition des pathologies auto-immunes associées aux HAI selon différentes séries**

Pathologies auto-immunes associées	Séries								
	Benzerdje b B [119]	Debbech e R [141]	Germazi W [123]	Ouerghi H [150]	Benslama A [151]	Gourdas C [146]	Omaris S [152]	Nguyen Y [153]	Notre série
TAI	28,8%	8%	17,2%	10%	6,5%	7,80%	5,5%	17,4%	7,5%
Diabète type 1	30,8%	14%	-	-	9,7%	10,5%	3,7%	4,3%	7,5%
AHAI	-	6%	-	6,6%	3,2%	-	-	-	5,7%
LED	6%	4%	-	6%	6,4%	7,8%	7,7%	9%	5,7%
SD Sec	-	8%	33,5%	6%	16,1%	2,6%	-	4,4%	5,7%
PR	6,6%	4%	-	3,3%	-	5,3%	-	4,3%	3,8%
Maladie de crohn	-	3%	-	-	-	-	3,7%	-	3,8%

## 2. Cirrhose biliaire primitive

### 2.1. Epidémiologie :

La CBP représentait l'hépatopathie auto-immune la plus fréquente dans notre série, notée chez 56% des cas.

#### a. Age

##### a.1. Moyenne d'age

La moyenne d'age des patients de notre série est comparable à celle rapportée par la majorité des séries, et varie entre 40 et 62,4 ans (tableau-LXX).

**Tableau LXX : Age moyen des patients ayant une CBP selon différentes séries**

Série	Age moyen
Benzerjeb B, (n=64), Algérie, 2015 [119]	51,2
Ben Hriz F, (n=75), Tunisie, 2009 [121]	52,2
Mahmoudi M, (n=32), France, 2014 [156]	55
Maamouri M, (n=43), Tunisie, 2007 [157]	50
Elkhadir A, (n=14), Maroc, 2008 [158]	47,4
Elouni A, (n=79), Tunisie, 2012 [159]	57
Henneb L, (n=15), Algérie, 2013 [125]	40
Toujani S, (n=12), Tunisie, 2014 [160]	62,4
Chouaib S, (n=43), Tunisie, 2008 [151]	52
Loukil L, (n=10), Tunisie, 2014 [161]	56,9
<b>Notre série, (n=76), 2016</b>	<b>50,3</b>

**a.2. Tranches d'âge**

La répartition des patients de notre série selon les tranches d'âge est similaire à celle décrite par l'étude de Benzerdjeb<sup>[119]</sup> (tableau-LXXI), faisant état d'une répartition homogène des différentes tranches d'âge à partir de 21ans. On note une faible prévalence de la CBP chez les enfants, la fréquence de 3% observée dans notre série semble proche de celle décrite aussi par Benzerdjeb<sup>[119]</sup> (4%) (Tableau-LXXI).

**Tableau LXXI: Tranches d'âge des patients ayant une CBP selon différentes séries**

Séries	≤ 20 ans	20 < âge ≤ 40	40 < âge ≤ 60	> 60 ans
Poupon R, France, (n=42), 2009 [162]	-	-	-	40 %
Benzerjeb B, (n=64), Algérie, 2015 [119]	4%	20%	48,4%	31,3%
Notre série, (n=76), 2016	3%	21%	45%	31%

**b. Sexe**

La prédominance féminine au cours de la CBP est largement documentée, comme le montrent différentes études (tableau-LXXII), elle est estimée à 85% dans notre série avec un sexe ratio à 0,17 proche de celle rapportée par les autres études où elle avoisine les 100% (Tableau-LXXII).

**Tableau LXXII: Sexe ratio chez les patients ayant une CBP selon les séries**

Séries	% des femmes	Sexe ratio
Benzerjeb B, (n=64), Algérie, 2015 [119]	96,9%	0,04
Mahmoudi M, (n=32), France, 2014 [156]	100%	-
Corpechot C, (n=64), France, 2013 [163]	90%	-
BenHriz F, (n=46), Tunisie, 2008 [131]	92%	0,08
Chouaib S, (n=43), Tunisie, 2008 [151]	93%	0,075
Toujani S, (n=12), Tunisie, 2014 [160]	83%	0,2
Loukil L, (n=10), Tunisie, 2014 [161]	100%	-
Elouni A, (n=79), Tunisie, 2012 [159]	89%	0,11
Maamouri N, (n=43), Tunisie, 2007 [157]	100%	-
<b>Notre série, (n=76), 2016</b>	<b>85%</b>	<b>0,17</b>

## 2.2. Manifestations cliniques

### a. Signes généraux

Les signes généraux ou révélateurs de la CBP sont représentés essentiellement par une asthénie notée chez 85,5% des cas de notre série, fréquence similaire à celle rapportée par Dysnon<sup>[164]</sup> et Benzerjeb<sup>[119]</sup> (Tableau-LXXIII). L'altération de l'état général notée chez 17% de nos patients et proche des résultats d'autres études (tableau-XXXXXXXXIII), témoigne souvent d'un stade avancé de la maladie, avec ictère, syndrome d'HTP et syndrome d'IHC [62].

**Tableau LXXIII: Répartition des signes généraux au cours de la CBP selon différentes séries**

Séries	Signes généraux	
	Asthénie	AEG
Benzerjeb B [119]	85%	17,2%
Afifi R [155]	12,5%	-
Dysnon J [164]	85%	-
Henneb L [125]	50%	-
Benslama A [151]	46,5%	17 %
Grippon P [165]	50%	-
Maamouri N[157]	41%	23 %
<b>Notre série</b>	<b>85,5%</b>	<b>17%</b>

**b. Signes digestifs**

Au cours de la CBP, les manifestations digestives sont variables, elles sont dominées par la douleur abdominale présente chez 59% des cas de notre étude, à la différence des autres études où elle était moins prononcée (Tableau-LXXIV). La fréquence des signes d’HTP, de l’hépatomégalie et de la splénomégalie est relativement élevée, et rejoint celles décrites dans la majorité des études (Tableau-LXXIV).

**Tableau LXXIV : Répartition des signes digestifs au cours de la CBP selon les séries**

Séries	Signes digestifs					
	Douleur abdominale	HDH	HTP	HPM	SPM	Ascite
Benzerdjeb B [119]	-	18,7%	71,8%	6,2%	-	18,7%
Bendabous M [123]	-	50%	50%	-	-	50%
Saadah O [151]	25%	-	-	25,6%	25%	14%
Ben Hriz F [132]	24%	-	34%	33,3%	-	-
Grippon P [165]	-	-	30%	70%	35%	17%
Maamouri N [157]	-	8%	-	23%	23%	34%
Chouaib S [166]	25%	-	-	25%	23%	14%
<b>Notre série</b>	<b>59%</b>	<b>51,3%</b>	<b>30%</b>	<b>25%</b>	<b>23,8%</b>	<b>15,8%</b>

**c. Signes extra-digestifs**

Les signes extra-digestifs accompagnant la CBP sont représentés essentiellement par un ictère et un prurit. La fréquence de l’ictère dans notre série est estimée à 74%, similaire à celle rapportée par Afifi<sup>[155]</sup> (Tableau-LXXV), et proche de celle décrite par Benzerjeb<sup>[119]</sup> et Grippon<sup>[165]</sup>, alors qu’il est moins fréquent dans les autres études. Le prurit était présent chez la moitié des cas de notre série, ce qui est compatible avec les données de la littérature (Tableau-LXXV).

**Tableau LXXV: Répartition des signes extra-digestifs au cours de la CBP selon les séries**

Séries	Signes extra-digestifs		
	Ictère	Prurit	Signes cutanés
Benzerjeb B [119]	85,9 %	95%	32,8 %
Ben Hriz F [121]	40 %	40%	-
Afifi R [155]	75 %	-	-
Maamouri N [157]	44 %	41 %	2,3 %
Hegade VS [167]	-	70%	-
Chouaib S [166]	25,6%	41%	4%
Grippon P [165]	60%	50%	-
Toujani S [160]	33,3 %	25%	-
Dyson J [164]	-	-	15
Henneb L [125]	50%	66,6%	-
Ben Slama A [151]	39,5%	41,9%	4,6 %
<b>Notre série</b>	<b>74%</b>	<b>50%</b>	<b>4%</b>

### 2.3. Bilan paraclinique

#### a. Biologique

##### a.1. Bilan de cytolyse

La cytolyse hépatique est moins fréquente au cours de la CBP, représentée par l'élévation de ses deux paramètres (ALAT et ASAT), mais de façon modérée et basse par rapport à l'hépatite auto-immune où elle représentait une anomalie essentielle pour le diagnostic [8], la fréquence des ALAT dans notre série est estimée à 37%, celle des ASAT à 36%, semblable aux résultats rapportés par d'autres études (Tableau-LXXVI).

**Tableau LXXVI: Pourcentage de l'élévation des paramètres de cytolyse chez les patients ayant une CBP selon différentes séries**

Séries	Paramètres de cytolyse	
	ASAT	ALAT
Benzerjeb B [119]	64,06%	62,50%
Toujani S [160]	58%	56%
<b>Notre série</b>	<b>37%</b>	<b>36%</b>

*a.2. Bilan de cholestase*

La cholestase biologique prolongée est une anomalie quasi-constante au cours de la CBP [9]. Retrouvée chez la quasi-totalité des patients de notre série, représentée essentiellement par les PAL, les GGT et la bilirubine dans sa forme totale et conjuguée, il en est de même pour un grand nombre de séries (tableau-LXXVII).

**Tableau LXXVII: Répartition des paramètres de cholestase au cours de la CBP selon différentes séries**

Séries	Paramètres de cholestase		
	PAL	GGT	Bilirubine
Benzerjeb B [119]	65,6 %	78,1 %	37,5 %
Grippon P [165]	95%	92%	37%
Chouaib S [166]	91%	91%	38%
Ksiao M [168]	97%	86%	61%
<b>Notre série</b>	<b>100%</b>	<b>98%</b>	<b>78%</b>

*a.3. Taux de prothrombine(TP)*

Une insuffisance hépatocellulaire a été notée chez 26% des patients de notre série associée à un TP bas, ce qui rejoint les données rapportées par Benzerjeb B [119] et Henneb L [125] (Tableau-LXXVIII).

**Tableau LXXVIII : Fréquence de la baisse du TP au cours de la CBP selon différentes séries**

Séries	Taux de prothrombine
Benzerjeb B [119]	35%
Henneb L [125]	16%
<b>Notre série</b>	<b>26%</b>

**b. Radiologique**

*b.1. Echographie abdominale*

Les anomalies de l'échographie abdominale étaient dominées par l'aspect d'un foie dysmorphique compatible avec une cirrhose et l'aspect d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP notés chez 38% et 33% des cas respectivement. Des données échographiques pareilles sont rapportées par d'autres études (Tableau-LXXIX).

**Tableau LXXIX : Résultats de l'échographie abdominale au cours de la CBP selon différentes séries**

Données échographiques	Séries			
	Benzerjeb B [119]	Henneb L [125]	Garcia R [157]	Notre série
Cirrhose hépatique	4,7%	27,3%	-	<b>38%</b>
Siignes d'HTP	-	27,3%	22%	<b>33%</b>
HPM	15,6%	13%	23%	<b>31,5%</b>
SPM	21,9%	-	-	<b>24%</b>
Ascite	12,5%	27,3%	-	<b>21%</b>
Atrophie hépatique	4,7%	-	6,6%	<b>5,3%</b>

**c. Bilan Immunologique**

o **AC anti-tissus :**

La CBP est caractérisée sur le plan immunologique par la présence des AC anti-M2 à un taux significatif [9]. Leur positivité est rapportée de façon constante dans les différentes études (Tableau-LXXX), suivie par les AAN avec ou sans la présence d'AC anti-Gp210 et anti-Sp100. La fréquence des AC anti-M2 dans notre série, estimée à 63%, semble moins importante par rapport aux résultats d'autres études (tableau-LXXX). Celle des autres AC, notamment les AC anti-Gp210, anti-Sp100 et AAN est beaucoup plus faible, mais proche de celle décrite par la littérature.

**Tableau LXXXX : Profil en AC anti-tissus au cours de la CBP selon différentes séries**

Séries	Anti -M2	Anti Gp210	Anti -Sp100	AAN
Benzerjeb B [119]	90,6%	15,6%	12,5 %	15,6%
Afifi R [155]	75%	-	-	-
Czaja AJ [170]	76%	-	-	50%
Maamouri M [157]	86 %	-	-	-
Henneb L [125]	100 %	-	-	83%
Ben Slama A [151]	90,8%	-	-	44,2%
Loukil H [161]	100%	-	-	-
Ksiao M [168]	86%	-	-	41,6%
<b>Notre série</b>	<b>63%</b>	<b>12%</b>	<b>15%</b>	<b>10%</b>

**d. Histologique**

Les données de l'examen anatomopathologique renseignent sur le stade d'évolution de la pathologie. Elles sont réparties en quatre stades selon le degré de sévérité [52]. Au cours de notre étude. Plus de la moitié des patients de notre série, soit 54,7% étaient au stade de cirrhose du fait du retard diagnostique et thérapeutique. Une fibrose hépatique importante était notée chez 45,3% des cas, pourcentage proche de celui rapporté par deux études tunisiennes dont celle de Loukil<sup>[161]</sup> et de Afrej<sup>[171]</sup> (Tableau-LXXXI).

**Tableau LXXXI : Répartition des anomalies histopathologiques au cours de la CBP selon différentes séries**

Anomalies histopathologiques	Séries									
	Benzerdje b B [119]	Maamour i M [157]	Afifi R [155]	Afrej N [171]	Ben Hriz F [121]	Henne b L [125]	Ouergh i H [150]	Ben Slama A [151]	Louki I H [161]	Notre série
Destruction des canaux biliaires (stade1)	-	17%	-	18%	21,6 %	18,8%	-	14%	12,5 %	<b>19%</b>
Hyperplasie ductulaire avec infiltrats lymphoplasmocytaires des espaces portes (stade2)	-	35%	-	9 %	37,8 %	-	50%	25,6%	-	<b>45,3 %</b>
Fibrose portale (stade3)	43,8%	-	57,5 %	21%	18,9 %	-	-	16,3 %	37,5 %	<b>45,3 %</b>
Cirrhose (stade4)	-	21%	-	51%	21,6 %	-	-	16,3 %	50 %	<b>54,7 %</b>

**2.4. Pathologies auto-immunes associées**

La CBP est caractérisée par l'association à un ensemble de pathologies auto-immunes notamment: Une sclérodémie systémique, un syndrome de Sjogren, une thyroïdite d'Hashimoto, un diabète une PR et autres [15, 48, 73]. Dans notre étude l'association à une TAI est notée chez 22% des cas et un LED chez 17% des cas. Ces résultats sont proches à ceux décrites dans la littérature (Tableau-LXXXII).

**Tableau LXXXII : Fréquence des pathologies auto-immunes associées aux cas de CBP selon différentes séries**

Pathologies auto-immunes associées	Séries								
	Benzerdjeb B [119]	Debbec he R [120]	Germa zi W [123]	Ouerg hi H [150]	Bensla ma A [151]	Gourda s C [146]	Oma ri S [152]	Gregoui o et al	Notr e série
TAI	28,8%	8%	17,3%	10%	6,5%	7,8%	5,6%	13%	22%
LED	6%	4%	17,3%	-	6,5%	-	7,7%	2%	17%
Sclérodermie	-	13%	-	12%	-	10%	-	-	12%
DTI	30,8%	14%	7%	-	9,8%	10,5%	3,7%	13%	10,5%
AHAI	-	6%	-	6,7%	3,2%	6%	-	-	6,6%
PR	6,6%	-	-	3,3%	-	5,3%	-	-	5,2%
Sd sec	-	8%	33,5%	23%	16,1%	2,6%	4%	4%	4%

### 3. Cholangite sclérosante primitive (CSP)

#### 3.1. Epidémiologie

La CSP est beaucoup moins fréquente que la CBP, elle est donc considérée comme une maladie rare. Dans notre série, nous n'avons pu colliger qu'un seul cas. Dans la littérature, deux études tunisiennes retrouvaient la CSP respectivement chez 8% [123] et 10,7% [132] des cas pour chacune, ainsi qu'une étude algérienne l'avait notée chez 8,2% [119].

#### • Age et sexe

Le seul patient de notre étude était de sexe masculin, âgé de 13ans, quant à Lazaridis<sup>[172]</sup> qui rapporte un âge de prédilection situé entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune [172]. D'autre part, une prédominance masculine est reconnue à ce type d'HTAI. Elle avoisine 70% selon certains auteurs [92].

### **3.2. Manifestations cliniques**

Le mode de présentation de la CSP est très polymorphe, dominée par l'asthénie, l'ictère et le prurit [33]. Cela a été relaté par plusieurs auteurs, comme le cas de Benzerjeb<sup>[119]</sup> qui rapporte l'asthénie dans 89% des cas, le prurit dans 83,8% et l'ictère dans 77,8% des cas. D'autres études similaires rapportent la coexistence du prurit et de l'ictère chez la moitié des patients au moment du diagnostic de la CSP [121,173]. A côté de ces trois symptômes, le patient de notre série avait également une douleur abdominale associée à hépato-splénomégalie. Un tableau relativement identique a été décrit par Benzerjeb<sup>[119]</sup> et Carless<sup>[173]</sup>.

### **3.3. Manifestations biologiques**

De façon semblable aux résultats de certains auteurs, une cholestase biologique importante associée à une cytolysé hépatique modérée sont observées chez le patient de notre série [125, 169].

Sur le plan immunologique, les AC anti-tissus étaient négatifs chez le patient de notre étude, ce qui concorde aussi avec les données de la littérature [125, 174]. En effet, outre les anomalies biologiques sus-décrites couplées à l'imagerie dont l'échographie abdominale mettant en évidence une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques, la confirmation diagnostique de la CSP se base essentiellement sur les données histopathologiques où la ponction biopsie hépatique objective en général une cholangite fibreuse et oblitérante [119, 174], constatation faite chez notre patient.

### **3.4. Pathologies auto-immunes associées à la CSP**

La CSP se caractérise par l'association relativement fréquente et à pourcentage variable à un ensemble de pathologies auto-immunes tels que l'AHAI, le DT1, le LED, les MICI (Chron et RCH), la PR, la sclérodermie, le syndrome sec, les vascularites, le vitiligo et autres [84, 99].

Selon Yanai et al<sup>[175]</sup>, 67,6% des patients ont une MICI associée à la CSP dont 69,6% ont une RCH, 28,2% une maladie de Crohn et 2,2% une colite indéterminée [175]. Dans une étude Scandinave, la fréquence de la CSP au cours des MICI, était estimée à environ 4 à 6%, et 1,2 à

3,6% pour la RCH et la maladie de Crohn respectivement [177]. La colite inflammatoire est diagnostiquée plus d'un an avant la CSP dans 67% des cas [178]. Selon Lazaridis<sup>[172]</sup>, la CSP peut s'associer aux autres maladies auto-immunes dans 35% des cas. Pour l'étude britannique de Good et al <sup>[203]</sup>, la CSP est associée aux MICI dans 68,4% des cas et à d'autres pathologies auto-immunes dans 13,4% des cas.

#### **4. Syndrome de chevauchement (Overlap syndrome)**

##### **4.1. Age et sexe**

La moyenne d'âge des patients de notre série est similaire à celle rapportée par la majorité des séries, et varie entre 44 et 51 ans, elle est estimée à 47,3 ans (tableau-LXXXIII).

**Tableau LXXXIII : Moyenne d'âge chez les patients ayant un overlap syndrome selon les séries**

Série	Age moyen
Benzerjeb B, (n=18), 2015 [119]	45,2
Chazouillères O, (n=14), 1998 [179]	50
Wayman RL, (n=12), 2001 [181]	49
Okuno T, (n=21), 1987 [182]	51
Gunsar F, (n=15), 2002 [183]	44
<b>Notre série, (n=6), 2016</b>	<b>47,3</b>

La prédominance féminine au cours du syndrome de chevauchement est rapportée par différentes études (tableau-LXXXIV), elle est bien prononcée dans notre série où celle-ci est estimée à 83 % avec un sexe ration de 0,2 (Tableau-LXXXIV).

**Tableau LXXXIV : Sexe des patients atteints d'un overlap syndrome selon les séries**

Séries	% des femmes	Sexe ratio
Benzerjeb B [ 119]	95%	0,05
Weyman RL [ 181]	100%	-
Chazouillière O [ 179]	81%	0,22
Perillo RP [184]	90%	0,11
Herman K [185]	100%	-
Gansar F [183]	90%	0,11
Czaja AJ [180]	87%	0,15
<b>Notre série</b>	<b>83%</b>	<b>0,2</b>

#### 4.2. Manifestations cliniques

##### a. Signes généraux

Les signes généraux généralement révélateurs ou associés au tableau clinique du syndrome de chevauchement sont représentés essentiellement par l'asthénie et l'altération de l'état général [36]. Dans notre série, l'asthénie est la manifestation la plus fréquente, ce qui rejoint les données de la majorité des séries (Tableau-LXXXV).

**Tableau LXXXV: Répartition des signes généraux révélateurs du syndrome de chevauchement selon les séries**

Séries	Signes généraux	
	Asthénie	AEG
Benzerjeb B [119]	52,4%	23,8%
Hépatol J [186]	50%	20%
Boberg KM [187]	67%	13%
Invernizzi P [188]	58%	21%
Lindor KD [189]	73%	-
Cheraitia S [190]	75%	33%
<b>Notre série</b>	<b>83%</b>	<b>33%</b>

##### b. Signes digestifs

Chez les cas du syndrome de chevauchement de notre série, le syndrome d'HTP est noté chez 17% des patients, fréquence similaire à l'étude de Serghini<sup>[195]</sup> (20%), et inférieure à celle

rapportée par l'étude de Benzerjeb<sup>[119]</sup> (57,14%).

**c. Signes extra-digestifs**

Observés avec une fréquence variable selon les séries (Tableau-85), l'ictère et le prurit représentent les principales manifestations extra-digestives du syndrome de chevauchement (Tableau-LXXXVI).

**Tableau LXXXVI : Répartition des signes extra-digestifs au cours du syndrome de chevauchement selon les séries**

Séries	Signes extra-digestifs	
	Ictère	Prurit
Benzerjeb B [119]	42,8%	33,3%
BenHriz F [153]	28 %	53,2%
Invernizzi P [188]	68%	50%
Lindor KD [189]	67%	50%
Cheraitia S [190]	55%	55%
<b>Notre série</b>	<b>83%</b>	<b>66%</b>

**4.3. Bilan paraclinique**

**a. Bilan immunologique**

*a.1. Variante HAI type1-CBP*

Dans notre série, la 1<sup>ère</sup> variante du syndrome de chevauchement est caractérisée par l'association d'un marqueur immunologique de la CBP essentiellement (AC anti-M2) et un autre de l'HAI type 1 en particulier (AC anti-Factin). Ce résultat est comparable à celui décrit dans la littérature (Tableau-LXXXVII). Les AAN étaient négatifs chez les patients de notre étude, contrairement aux résultats des autres séries qui rapportent une fréquence considérable de positivité d'AAN (Tableau-86). En revanche, des AC anti-SP100 et anti-Gp210 ont été retrouvés chez 2 patients pour chacun.

**Tableau LXXXVII : Profil en AC anti-tissus  
au cours de la 1<sup>ère</sup> variante du syndrome de chevauchement selon les séries**

AC anti-tissus	Séries				
	Benzerjeb B [119]	Lose AW [191]	Chazouillère O [192]	Ben Hriz F [193]	Notre série
Anti-M2	100%	83%	80%	85%	75%
Anti-SP100	-	-	-	-	25%
Anti-Gp210	-	-	-	-	25%
Anti-F actin	75%	64%	50%	69%	75%
AAN	45%	83%	70%	-	-

**a.2. Variante HAI type 2-CBP**

Dans notre série, la 2<sup>ème</sup> variante du syndrome de chevauchement est caractérisée par la positivité d'au moins deux AC anti-tissus, un AC spécifique de la CBP et un autre de l'HAI type 2. Les AC anti-LKM1 étaient positifs chez tous les patients, alors que les AC anti-M2 étaient retrouvés chez 50% d'entre eux. Ces marqueurs sont également rapportés par les séries de la littérature, mais à des fréquences variables (Tableau-LXXXVIII). Pareillement à la 1<sup>ère</sup> variante, nous n'avons pas noté de positivité des AAN contrairement à certains auteurs qui en rapportent une positivité chez environ la moitié des patients.

**Tableau LXXXVIII : Profil en AC anti-tissus et AAN  
au cours de la 2<sup>ème</sup> variante du syndrome de chevauchement selon les séries**

Anticorps anti-tissus	Séries			Notre série
	Benzerjeb B [119]	Gunsar F [194]	Serghini M[195]	
Anti-M2	82%	80%	100%	50%
Anti-Gp210	-	-	-	50%
Anti-LKM1	14,3	100%	40%	100%
AAN	44,4%	-	44%	-

**b. Histologique**

Au cours du syndrome de chevauchement CBP/HAI-1 et -2, les anomalies histopathologiques associaient une hépatite d'interface et une anomalie caractéristique de la CBP en fonction de son stade d'évolution. Dans notre série, la fréquence de ces anomalies est très

proche de celle décrite par d'autres auteurs (Tableau-LXXXIX).

**Tableau LXXXIX : Répartition des anomalies histopathologiques au cours du syndrome de chevauchement selon les séries**

Anomalies histologiques	Séries			
	Ben Hriz F [193]	Benzerjeb B [119]	Ngyen K [196]	Notre série
Hépatie d'interface	70%	63,6%	82%	67%
CBP stade 1	32%	-	-	17%
CBP stade 2	37%	-	-	33%
CBP stade 3	15%	33,3%	33%	-
CBP stade 4	16%	33,3%	33%	17%

**✚ Pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement**

A l'image des autres catégories d'HTAI, le syndrome de chevauchement s'associe à un ensemble de pathologies auto-immunes, majoritairement des maladies spécifiques d'organes. Ainsi, dans notre série, une association avec la TAI, l'AHAI, le DT1 est retrouvée à une fréquence relativement équivalente à d'autres séries, de même que le LED (Tableau-XC).

**Tableau XC : Répartition des pathologies auto-immunes associées au syndrome de chevauchement selon les séries**

Pathologies auto-immunes associées	Séries				
	Benzerdjeb B [119]	Czaja AJ [170]	Lindor KD [189]	Mahmoudi M [197]	Notre série
LED	-	25%	30%	-	33%
TAI	33,3%	-	25%	6%	17%
AHAI	17%	25%	6%	12%	17%
DT1	17%	21%	13%	-	17%

## 5. Forces et limites de l'étude

### 5.1. Forces

Notre étude a inclus 136 patients atteints d'HTAI, une taille d'échantillon assez consistante permettant d'analyser efficacement les particularités cliniques et immunologiques et

de dresser le profil en auto-Ac dits anti-tissus associés aux différentes catégories d'HTAI. En outre, ces auto-Ac ont été identifiés par des techniques immunologiques conventionnellement utilisées, et de performances (sensibilité et spécificité) incontestables. Par ailleurs, les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histopathologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec les différentes séries de la littérature.

### **5.2. Limites**

S'agissant d'une étude descriptive transversale, la recherche des différentes caractéristiques cliniques, immunologiques et histopathologiques étudiées requiert la prise en considération des différents stades cliniques de chaque type d'HTAI pouvant s'accompagner de l'apparition ou de la disparition d'auto-Ac. Une telle approche nécessiterait une approche longitudinale à travers une cohorte de patients suivis de façon prospective.

Par ailleurs, la recherche des autres auto-AC (AC anti-DNA, anti-TPO, FR, anti-transglutaminase,.....) ainsi que l'EPP n'ont pas été réalisés chez la totalité des patients de notre série, ce qui risque de sous-estimer ou de surestimer la réelle fréquence de ces marqueurs chez notre population.

## **6. Auto-Ac et HTAI : Recommandations diagnostiques**

La complexité des manifestations cliniques et paracliniques caractérisant les HTAI font facilement comprendre que le diagnostic de ces maladies ne peut reposer sur un simple test. Celui-ci peut être établi de façon plus fiable en utilisant un ensemble de critères récemment définis par le groupe international d'experts et par l'exclusion d'autres causes d'hépatopathies chroniques, en particulier celles pouvant s'accompagner également de la présence d'auto-AC sériques, en l'occurrence l'hépatite virale C [204, 205, 206, 207].

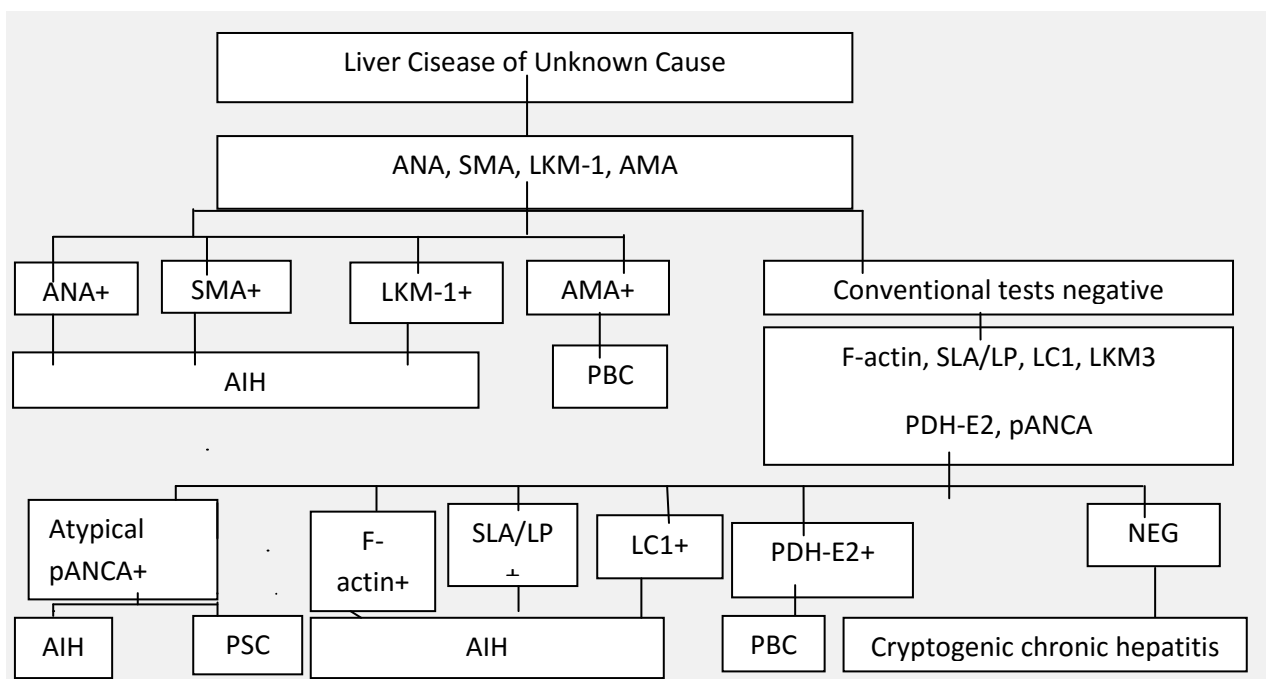
La démarche diagnostique demeure cependant essentiellement clinique en présence de cytolyse hépatique, de cholestase, d'hypergammaglobulinémie, d'auto-AC de diverses spécificités, et puis de lésions histologiques plus ou moins typiques [208].

L'utilité d'un arbre décisionnel dans la conduite de cette démarche diagnostique basée

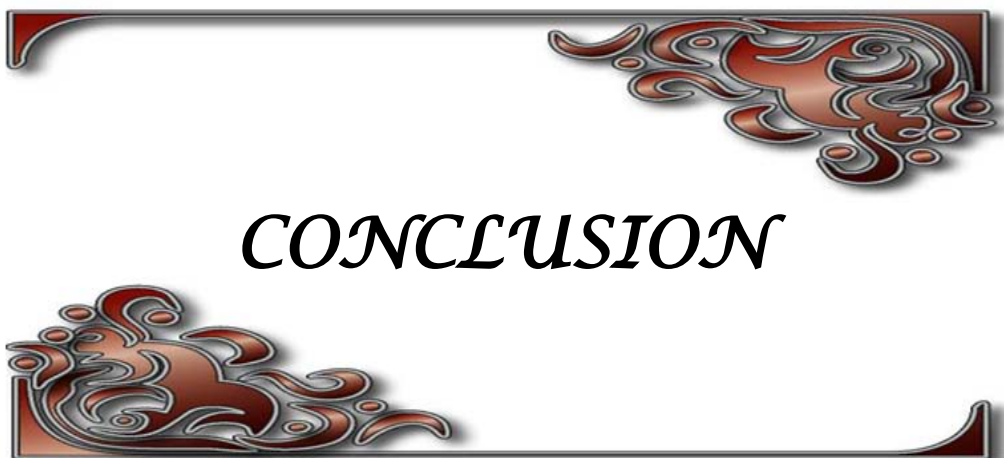
sur l'usage d'auto-AC est donc plus que nécessaire, afin d'asseoir le diagnostic et aussi de déterminer la typologie de l'HTAI (Figure-46). Ainsi, devant une hépatite aiguë ou chronique d'étiologie inconnue, la 1<sup>ère</sup> étape des tests immuno-sérologiques consiste à rechercher les ANA, les AC anti-actine, les AC anti-LKM1 et les AC anti-M2.

Les résultats de ces auto-AC devraient permettre d'évoquer avec une forte présomption le diagnostic d'HAI ou de CBP. En cas de négativité de ces derniers, un complément de recherche d'AC anti-SLA, anti-LC1, anti-LKM3, de pANCA s'avérerait nécessaire, ce qui permet de suggérer d'autres diagnostics, notamment la CSP ou l'hépatite chronique cryptogénique qui doit rester un diagnostic d'élimination [209].

Par ailleurs, les difficultés diagnostiques accrues par la superposition des hépatopathies dans le cadre des syndromes de chevauchement HAI-CBP ou HAI-CSP, justifie l'intérêt de l'usage rationnel des critères diagnostiques appropriés.



**Figure 46:** Algorithme diagnostique pour l'usage des auto-AC au cours des HTAI [209]



*CONCLUSION*

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

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

Au cours de ces hépatopathies, la présence d'une grande diversité d'auto-Ac fait d'elles un prototype de maladies auto-immunes. Les anticorps anti-M2 constituent le stigmata essentiel de l'auto-immunisation au cours de la CBP, il en est de même pour les AC anti-Factin au cours de l'HAI type 1 et les anti-LKM1 au cours de l'HAI type 2. Ce constat est relaté aussi par notre étude. Ajoutant à cela les autres marqueurs comme les Ac anti-SLA, anti-SP100 et anti-gp210, dont l'apport diagnostique est également de grande utilité pour le clinicien.

Confrontés aux données cliniques, ces différents auto-anticorps auraient donc une valeur diagnostique voire pronostique considérable face à ce type de maladies dont la prise en charge n'est guère aisée.



*ANNEXES*

## FICHE D'EXPLOITATION

### ❖ Identité

Nom :  - Prénom :

Sexe :  - Age :

Origine géographique :

Niveau socio-économique :

### ❖ ATCDS :

- D'ictère :
- De transfusion sanguine :
- De prise médicamenteuse :
- De maladie auto-immune :
- De cas similaire dans la famille :

### ❖ Eléments cliniques :

#### • Signes généraux :

Etat général..... Fièvre  Conjonctives.....

Poids..... Taille.....

#### • Signes fonctionnels

Ictère  Sd hémorragique  Asthénie

Nausées  Vomissements  Dlr abdominale

Anorexie  Troubles de la conscience

#### • Signes Physiques

Distension abdominale  HPM  SPM  Ascite

Circulation veineuse collatérale  Œdème des membres

Signes cutanés  Altération de la conscience (score)

**Éléments paracliniques**

• **Biologique**

▪ Bilan de cholestase

biluribine totale ..... biluribine indirecte ..... biluribine directe .....

PAL..... GGT.....

▪ Bilan de cytolyse

-ALAT..... ASAT.....

• **Fonction hépatique**

○ Taux de prothrombine..... Albumine..... Facteur V.....

○ Immunoélectrophorèse (ou immunofixation) des protéines sériques

○ Hémogramme

○ Le bilan inflammatoire

VS..... CRP .....

Les sérologies : HVB  HVC  HVD  HVA

Préciser le statut sérologique :

○ Bilan immunologique :

AAN  AML  AC ANTI LKM1

AC ANTI LC1  AC ANTI SLA  AC anti-M2

Ac anti- Sp100  AC anti-Gp210

○ Bilan à la recherche d'autres maladies auto-immunes

TSH :.....

Anti-peroxydase :.....

Anti-thyroglobuline :.....  
anti-transglutaminase :.....  
Autres auto-anticorps :.....

- Bilan radiologique

**Echographiques**

- Endoscopie digestive
- PBH

**Pathologies associées**

- ✓ Auto-immunes
- ✓ Autres

**EVOLUTION**

- Autanticorps et formes évolutives des HTAI : .....
- Spontanée : .....
- Sous traitement : .....



## RESUME

Les hépatopathies auto-immunes représentées par la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite auto-immune, la cholangite sclérosante primitive et le syndrome de chevauchement sont des maladies auto-immunes dotées d'un grand polymorphisme clinique et caractérisées par la production d'une grande variété d'auto-AC dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer leur profil immunologique, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et histopathologiques des patients atteints d'HTAI dans la région de Marrakech. Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, s'étalant sur une période de 3 ans concernant 136 patients atteints d'HTAI colligés au niveau du CHU de Marrakech. L'HTAI la plus fréquente était la CBP (56%), suivie de l'HAI type 1 (29%) puis l'HAI type 2 (10%). Le syndrome chevauchement CBP-HAI et la CSP étaient plus rares avec une fréquence à (4%) pour le SC et à (1%) pour la CSP. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 47ans avec un sexe-ratio M/F de 0,28. Les circonstances de découverte étaient dominées par une asthénie, notée chez 85,5% des cas de CBP, chez 60,4% des cas des HAI, chez 83% des cas du syndrome de chevauchement CBP/HAI. Les manifestations digestives étaient variables et plus fréquentes, dominées par la douleur abdominale (59%), et l'HDH (51,3%) chez les patients atteints de CBP, par la douleur abdominale (34%) avec une HPM (24,5%) chez les cas d'HAI, alors que le syndrome de chevauchement était marquée par la présence de signes d'HTP (17%). Les manifestations extra-digestives étaient représentées essentiellement par un ictère et un prurit notés à des pourcentages qui avoisinaient les 80% selon les différents types d'HTAI. Les anomalies biologiques étaient marquées par une cholestase importante en cas de CBP et une cytolyse approximativement chez tous les cas atteints d'HAI. Les Ac anti-M2 étaient positifs chez 63% des cas de CBP, les anti-Sp100 anti-Gp210 et les AAN chez respectivement 15, 12 et 10% des cas. En cas d'HAI type 1, les AC anti F-actin étaient positifs chez 76% des cas, les AC anti-SLA et les AAN chez respectivement 19 et 5% des patients. Alors chez les patients atteints de l'HAI type 2, les AC anti-LKM1 étaient positifs chez 80% des cas et les anti-LC1 chez 7% des cas.

Pour le syndrome de chevauchement, on distinguait deux variantes, au cours de la 1<sup>ère</sup> variante CBP-HAI type1, les AC anti-M2 et les AC anti-F actin étaient positifs chez 75% des cas pour chacun. Les AC anti-Gp210 et les AC anti-Sp100 chez 25% des cas pour chacun. La 2<sup>ème</sup> variante CBP-HAI type 2 était marquée par la présence des AC anti-LKM1 chez 100% des cas, les AC anti-M2 et les les AC anti-GP210 chez 50% des cas pour chacun. A la ponction biopsie hépatique, la CBP était caractérisée par la présence de quatre stades évolutifs en fonction de sa sévérité avec la prédominance du 4<sup>ème</sup> stade d'évolution représenté par une cirrhose hépatique notée chez 54,7% des cas du fait du retard diagnostique. Alors que l'HAI était caractérisée sur le plan histologique par la fréquence élevée de l'hépatite d'interface notée chez 50% des cas. En conclusion, tout en confirmant le polymorphisme clinico-biologique et histopathologiques des HTAI, notre étude met en évidence une fréquence élevée des AC anti-M2 en cas de CBP, des AC anti-Factin en cas d'HAI type 1 et des AC anti-LKM1 en cas d'HAI type 2 au moment du diagnostic. Par ailleurs, les manifestations cliniques, biologiques, immunologique et histopathologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec différentes séries de la littérature. Ces données soulignent l'importance des AC anti-tissus dans la démarche diagnostique des différentes catégories des HTAI, permettant une meilleure prise en charge de ces pathologies.

-

## **ABSTRACT**

Autoimmune liver diseases (AILD) represented by primary biliary cirrhosis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC) and overlap syndrome (OS) correspond to autoimmune diseases with great clinical polymorphism, characterized by the production of a wide variety of autoantibodies which may have a direct pathogenic role. Our study aimed to determine the immunological profile, as well as the epidemiological, clinical, biological and histopathological aspects in patients presenting (AILD) in the Marrakech region through a cross-sectional study during a period of 3 years on 136 cases enrolled at the University Hospital of Marrakech. The most common AILD was PBC (56%), followed by type 1 AIH (29%) and type 2 AIH (10%). The overlap syndrome PBC-AIH and PSC were noticed in 4% and 1% of cases respectively. The average age of the patients in our study was  $47 \pm 13$  years with a large female predominance (sex ratio = 0.28). The circumstances of the diagnosis were dominated by asthenia, observed in 85.5% of PBC cases, in 60.4% of cases of AIH, in 83% of cases of overlap syndrome PBC / AIH. The digestive symptoms were variable and dominated by abdominal pain (59%), and HGP (51.3%) in patients with PBC, by abdominal pain (34%) with HPM (24, 5%) in case of AIH, while the overlap syndrome was characterized by the presence of signs of HTP (17%). Extra-digestive symptoms were represented mainly by jaundice and itching with a percentage surrounding 80% for different types of AILD. Laboratory abnormalities were characterized by significant cholestasis in PBC and cytolysis in almost the cases of AIH. Anti-M2 Abs were positive in 63% of PBC. Anti-Sp100, anti-gp210 and ANA at respectively 15, 12 and 10% of cases. In AIH type 1, anti-F-actin Abs were positive in 76% of cases, anti-SLA and AAN in 19% and 5% of cases respectively. While in patients with AIH type 2, anti-LKM1 Abs were positive in 80% of cases and anti-LC1 in 7% of cases. For the first type of overlap syndrome (PBC-AIH), both of anti-M2 and anti-F actin Abs were positive in 75% of cases and anti-gp210 and anti-Sp100 Abs in 25% of cases. The 2<sup>nd</sup> variant of overlap syndrome (PBC-AIH) was marked by the presence of anti-LKM1

Abs in 100% of cases, and anti-M2 and anti-GP210 Abs in 50% of cases. Based on histological grades on liver biopsy, CBP was characterized by the predominance of the fourth grade corresponding to liver cirrhosis status observed in 54.7% of cases, due to a diagnosis delay. AIH was histologically characterized by a high frequency of interface hepatitis, observed in 50% of cases. In conclusion, additionally to the clinical and biological and histopathological polymorphism of AILD, our study reveals a high frequency of anti-M2 Abs in PBC, anti-Factin Abs in AIH type 1 and anti AC -LKM1 in AIH Type 2. Moreover, the data of our series is generally in accordance to different sets of literature. These data emphasize the importance of anti-tissue Abs in the diagnosis approach of the different categories of AILD, allowing better management of these diseases.

## ملخص

أمراض الكبد الذاتية المناعية المتمثلة في تليف الكبد الصفراوي الابتدائي و التهابات الكبد الذاتية، التهاب الأوعية الصفراوية، و متلازمة تداخل أمراض المناعة الذاتية، تتميز بتعدد الأشكال السريرية و إنتاج العديد من مضادات الأجسام. بعض مضادات الأجسام هذه لها دور مباشر في ظهور المرض. من خلال هذه الدراسة المستعرضة الوصفية الممتدة على ثلاث سنوات احصينا 136 حالة مصابة بهذه الأمراض والتي سجلت بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص المناعية و دراسة المميزات السريرية والبيولوجية لأمراض الكبد المناعية الذاتية و ذلك بجهة مراكش.

بالنسبة لأغلبية المرضى المدمجين في دراستنا فقد كانوا مصابين بتليف الكبد الصفراوي الابتدائي بنسبة 56 بالمائة، متبوع بمرض التهاب الكبد المناعي الذاتي من نوع 1 بنسبة 29 بالمائة ، ثم النوع 2 بنسبة 10 بالمائة. بالنسبة لمرض التهاب الأوعية الصفراوية فلا يشكل سوى نسبة 1 بالمائة، أما في ما يخص مرض تداخل أمراض المناعة الذاتية فلم يشكل هو الآخر سوى نسبة 4 بالمائة.

متوسط عمر المرضى هو 47 سنة ، بحيث كانت غالبيتهم من الإناث ولم يمثل الذكور سوى ربع عدد المرضى.

أما بالنسبة لظروف اكتشاف هذه الامراض فقد اختلفت بين التعب بنسبة 5،85 بالمائة للمرضى المصابين بمرض تليف الكبد الصفراوي الابتدائي، 60.4 بالمائة لمرض التهابات الكبد المناعية الذاتية و 83 بالمائة لمرضى تداخل أمراض المناعة الذاتية. بالنسبة للأعراض الخاصة بالجهاز الهضمي كانت آلام البطن ونزيف الجهاز الهضمي هي الأكثر شيوعا بين المرضى المصابين بداء تليف الكبد الصفراوي الابتدائي وذلك بنسبة 59 بالمائة و 51.3 بالمائة على التوالي. و كذلك هي آلام البطن وتضخم الكبد بالنسبة لمرضى التهابات الكبد الذاتية وذلك بنسبة 34 بالمائة و 24.5 بالمائة على التوالي.

هناك اعراض اخرى اساسية تم جردها و تتمثل في اليرقان والحكة بنسبة

80 بالمائة تقريبا.

اما بخصوص الأعراض البيولوجية فتمثلت أساسا في انحلال خلايا الكبد بالنسبة لذوي تليف الكبد الصفراوي الابتدائي وركود الصفراء لمرضى التهابات الكبد الذاتية. الأجسام المضادة للميتوكوندري كانت ايجابية بنسبة 63 بالمائة لمرضى تليف الكبد الصفراوي الابتدائي، أما مضادات الأجسام للنواة ، و مضاد الغليكوبروتين 210 و مضاد الاس بي 100 فقد تواجدو بنسبة 10 بالمائة ، 12 بالمائة و 15 بالمائة على التوالي.

في حالة الاصابة بالتهاب الكبد الذاتي المناعي نوع 1 , لوحظ أن مضاد الأكتين و مضاد الاس ال أ و مضادات النواة قد تواجدوا بنسب 76 , 19 و 5 بالمائة على التوالي في مصلى المرضى. عند المرضى المصابين بداء التهاب الكبد المناعي نوع 2 لوحظ أن مضاد ال-كا-ام 1 تواجد عندهم بنسبة 80 بالمائة و مضاد ال-سي بنسبة 7 بالمائة . في حين أن متلازمة تداخل أمراض المناعة الذاتية و المتمثلة أساسا في تليف الكبد الصفراوي الابتدائي زيادة على التهاب الكبد الذاتي المناعة 1 بالنسبة للنوع الاول أو التهاب الكبد الذاتي المناعي 2 بالنسبة للنوع الثاني , فقد تميز النوع الأول بتوافر مضادات الميتوكوندري و مضادات الأكتين بنفس النسبة و هي 75 بالمائة لكل منهما, لتأتي مضادات الغليكوبروتين 210 و مضادات الاس-بي 100 بنسبة 25 بالمائة لكليهما.

أما بالنسبة للمعطيات المتعلقة بنتائج التشريح المرضي للعينة المأخوذة من الكبد فتشير الى أن تليف الكبد الصفراوي الذاتي المناعي تميز بأربعة مراحل حسب حدة و خطورة المرض و خصوصا المرحلة الرابعة و المتمثلة في تشمع الكبد و التي تمثل 54.7 بالمائة, وذلك راجع على الخصوص إلى التأخر في تشخيص المرض. ختاماً نستنتج التنوع الذي تتميز به هذه الأمراض لا على المستوى السريري و لا على المستوى البيولوجي و التشريحي بنسب تتوافق مع النسب المتوفرة في الأبحاث التي تطرقت لنفس الموضوع . و في هذا اشارة الى أهمية مضادات الانسجة في تشخيص مختلف أنواع أمراض الكبد المناعية الذاتية.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Luong Ba K et al.**  
Hépatite auto-immune. Rev Med suisse. 2013;9:831-5.
2. **Corpechot C, Chazouillères O.**  
Hépatites auto-immunes: actualités diagnostiques et thérapeutiques  
Rev. Médecine Interne 2010;31(9):606-14.
3. **Chawla Y, Dilawari B.**  
XIV éme Séminaire Atelier National de Formation en Hépatogastroentérologie  
2011;32:309-11.
4. **Manns MP, Strassburg CP.**  
Auto-immune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology 2001;120:1502-17.
5. **Ben hriz F, Czaja AJ.**  
Auto-immune hepatitis and its variant syndromes 2001;49:589-94.
6. **Duclos-Vallée JC, Johanet C, Sebagh M, Samuel D, Yamamoto AM.**  
Hépatite auto-immune: Aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. Rev. Méd. Int. Gastroentérologie 2001;152(6):371-82.
7. **Radhoune D, Maamouri N, Zanari B.**  
L'hépatite auto-immune en tunisie. La tunisie médicale 2010;88:834-40.
8. **Michael R, Lucey MD, John M, Vierling MD.**  
Clinical presentation and natural history of Autoimmune Hepatitis. Clinical Liver Disease. AASLD 2016. Doi: 10.1002/cld.304.
9. **Florkemeier V .**  
CBP. In: cholestatic liver diseases 2009:31-9.
10. **Abdalian R, Heathcote EJ.**  
Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. Hepatology 2006;44:1063-74.
11. **Czaja AJ.**  
Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. 2013 Jul; 27(7):417-23.
12. **Makol A, Watt KD, Chowdhary VR.**  
Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. Hepat Res Treat 2011;390916. Doi: 10.1155/2011/390916.

13. **Johanet C, Ballot ET.**  
Hépatopathies auto-immunes. Biotribune 2004;9:44-7.
14. **Musset L.**  
Les anticorps anti-nucléaires: méthodes de détection et interprétation. Cahier de formation, Autoimmunité et auto-anticorps, Bioformat 1999;13:39-72.
15. **Strassburg CP, Mauss S, Rockstroh Y, Sarrazin C, Wedemeyer H, Berg T.**  
Autoimmune Liver Diseases: AIH, PBC and PSC. Hepatology a clinical text book 2015:548-84.
16. **Kuntz E, Kuntz HD.**  
Primary Sclerosing Cholangitis. Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer 2006;32:653-9.
17. **Strassburg CP, Manns MP, Sanyal AJ.**  
Autoimmune Hepatitis. A Textbook of Liver Disease. ELSERVIER 2012;40:721-37.
18. **Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U.**  
Immunology and Liver. KluwerAcademic Publishers 2000:288-95.
19. **Leuschner U.**  
Autoimmune Hepatitis. Publisher Dr Falk Pharma, 3rd edition 2013.
20. **Czaja AJ.**  
Autoimmune Hepatitis. Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition 2006;36:337-48.
21. **Kuntz E, Kuntz HD.**  
Autoimmune Hepatitis. Principles and Practice History. Morphology Biochemistry. Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006;33:678-89.
22. **Cohen SM.**  
Autoimmune Hepatitis. In: Reddy K R, Faust T. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated. 2006;5:105-18.
23. **Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM.**  
Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. 2010;56:1-31.

24. **Manns MP, Bahr MJ, Bantel H.**  
Autoimmune Hepatitis. Schiff's Diseases of the Liver 10th Edition 2007;31:866-74.
25. **Lohse AW, Vergani G.**  
Autoimmune hepatitis. EASL Journal of Hepatology 2011;55:171-82.
26. **Gross RG, Odin JA.**  
Recent advances in the epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. Clin Liver Dis 2008;12:289-303.
27. **James SP, Sorrell MF, Maddrey WC.**  
Primary Biliary Cirrhosis 10th Edition 2007;24:680-95.
28. **Lindor KD, Levy C.**  
Primary Biliary Cirrhosis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. ELSEVIER 2012;4:738-53.
29. **Chazouilleres O, Poupon R, Regimbeau JM.**  
Cirrhose Biliaire Primitive. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur. 2009;1:137-47.
30. **Benhammou JP, Erlinger S.**  
Maladies du foie et des voies biliaires. 5<sup>ème</sup> édition. Paris Flammarion. Medecine science 2007.
31. **Mells GF.**  
Primary Biliary Cirrhosis: Family, genes, and bugs. In: Lucey M. Clinical Liver Disease AASLD 2014.
32. **Campbell M S, Faust T.**  
Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. In : Reddy K R, Faust T. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated. 2006;4:87-103.
33. **Chazouilleres O, Regimbeau JM.**  
Cholangites Sclérosantes. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur 2009;12:149-63.
34. **Lazaridis KN, Larusso NF, Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC**  
Primary Sclerosing Cholangitis. Schiff's Diseases of the Liver. 10th Edition. 2007;23:665-77.
35. **Lazaridis KN, Larusso NF, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M.**  
Sclerosing Cholangitis. Textbook OF Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing 2007;11:1103-10.

36. **Leuschner U.**  
Overlap Syndromes: Atypical manifestations of Autoimmune Hepatitis. XIII Falk liver Week 2006;36:1393-9.
37. **Beuers U, Rust C, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP.**  
Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis with Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press. 2007;22:285-92.
38. **Dancygier H.**  
Autoimmune Overlap Syndromes. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer 2010;77:925-8.
39. **Roger W, Gideon M, Ansgar W, Michael P**  
Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue Kirsten Muri Boberg on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group Journal of Hepatology 2011;54:374-85.
40. **Hirschfield GM, Heathcote EJ, Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ**  
Overlap Syndromes. A textbook of Liver Disease. ELSEVIER 2012;43:782-9.
41. **Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard CB, Pennaforte JL, et al.**  
Etude épidémiologique du syndrome de chevauchement de la Cirrhose Biliaire Primitive et de l'Hépatite Auto-immune. À propos d'une série rétrospective de 115 cas d'hépatopathies Auto-immunes. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:17-25.
42. **Feld JJ, Heathcote EJ, Bayless TM, Diehl AM.**  
Primary Biliary Cirrhosis. Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease. Fifth edition 2005;121:700-6.
43. **Erlinger S, Chazouilleres O.**  
Cirrhose biliaire primitive. Hépatogastro et oncologie digestive (HGOD). 2013;20:433-40.
44. **Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, Franke A, Bossa F, Amos C.**  
Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with Primary Biliary Cirrhosis. European Network for Genetic-Epidemiological Studies HEALTH 2012. Doi:10.1038/gene.201217

45. **Florkemeier V.**  
CBP. In: cholestatic liver diseases Dr Falk Pharma 2009:31–9.
46. **Dancygier H.**  
Primary Biliary Cirrhosis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010;73:895–908.
47. **Leuschner U.**  
Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis 2007;15:1–12.
48. **Zein E et al.**  
Fumer nuit-t-il à la CBP ? Hepatology 2006;44:1564–71.
49. **Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin ME.**  
Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. Liver immunology principles and practice. Humana Press. 2007;18:235–48.
50. **Lindor K D, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V, Heathcote E J**  
.Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009;50:291–308.
51. **Feld JJ, Heathcote EJ, Bayless TM, Diehl AM**  
Primary Biliary Cirrhosis. Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease. Fifth edition 2005;121:700–6.
52. **Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U.**  
Immunology and Liver. Kluwer Academic Publisher 2000:288–95.
53. **Vergani D, Vergani G, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M.**  
Autoimmune hepatitis. nTextbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice THIRD edition, Blackwell Publishing. 2007;11:1089–102
54. **Corless L, Tsai H.**  
Primary Sclerosing Cholangitis – Current Issues in Clinical Practice. The Open Pharmacology Journal 2012;6:45–51.
55. **Karlsen TH, Schruppf E, Boberg KM.**  
Update on Primary Sclerosing Cholangitis. Digestive and Liver Disease. 2010;42:390–400.
56. **Cullen S, Chapman R, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP.**  
Sclerosing Cholangitis Primary and Secondary. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press 2007;19:249–62

57. **O'Mahony CA, Vierling JM.**  
Etiopathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:3-21.
58. **Rust C, Beuers U.**  
Overlap Syndromes among Autoimmune Liver Diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-73.
59. **Kuntz E, Kuntz H D.**  
Overlap Syndrome. In: Kuntz E, Kuntz H D. *Hepatology Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy*. Springer 2006;32:660-61.
60. **Heathcote J, Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U.**  
Overlap Syndromes and changing diagnosis. *Immunology and Liver*. Kluwer Academic Publishers 2000;25:288-95.
61. **Heathcote EJ, Milkiewicz Z, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M**  
Primary biliary cirrhosis. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* Third edition, Blackwell Publishing 2007;11:1071-88.
62. **Lindor KD, Hauser SC, Pardi DS, Poterucha JJ.**  
Cholestatic Liver Disease: Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition. 2006;35:333-6.
63. **Kumagi T, Heathcote EJ.**  
Primary Biliary Cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008 Jan 23;3:1.  
Doi: 10.1186/1750-1172-3-1.
64. **Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D.**  
La Cirrhose Biliaire Primitive: actualités. *FMC-HGE*. 2013:145-54
65. **Pariente A.**  
Prise en charge des cholestases : êtes-vous à jour ? *hépatogastro et oncologie Digestive*. 2013 ;20(9):791-801. Doi: 10.1684/hpg.2013.0914.
66. **Hepatol J.**  
EASL Clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology* 2009;51:237-67.  
Doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.

67. **Corpechot C.**  
Cirrhose Biliaire Primitive. Gastroentérologie Clinique et Biologique (GCB) 2003;27:320-24.  
Doi : GCB-03-2003-27-3-0399-8320-101019-ART12.
68. **Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J.**  
Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2005;25:298-310.
69. **Corpechot C.**  
Cholangiopathies Inflammatoires. Bases sémiologiques et nosologiques. Hépatogastrooncologie digestive 2014;21:662-78.
70. **Czaja AJ.**  
Autoantibody-Negative Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57:610-24.  
Doi: 10.1007/s10620-011-2017-z.
71. **Florkemeier V.**  
Autoimmune hepatitis. In: Cholestatic Liver Diseases Dr Falk Pharma; 2009:43-6.
72. **Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y.**  
Association Polyarthrite Rhumatoïde et Cirrhose Biliaire Primitive. Revue du Rhumatisme 2007;74:496-99.
73. **Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin M E, Vierling JM, Manns MP.**  
Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press 2007;18:235-48.
74. **Hennes EM, Zenia M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.**  
Simplified criteria for the diagnosis of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2008;48:169-76.
75. **Vergani D, Mieli-Vergani G.**  
Autoimmune Hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. Clinical Liver Disease. AASLD 2014;3(2).  
Doi: 10.1002/cld.32.
76. **Teufel A, Galle PR, Kanzler S.**  
Update on Autoimmune Hepatitis. World J Gastroenterol 2009;15(9):1035-41.  
Doi: 10.3748/wjg.15.1035.

77. **Berrebi W.**  
Hépatologie Gastroentérologie, Estem 2003.
78. **Stephen A, Geller MD..**  
Autoimmune Hepatitis: Histopathology. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.  
Doi: 10.1002/cld.301.
79. **Vergani D, Mieli-Vergani G, Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP.**  
Autoimmune Hepatitis Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press 2007;20:263-76.
80. **Strassburg CP, Manns MP, Boyer TD.**  
Autoimmune Hepatitis. Textbook of Liver Disease ELSEVIER 2012;40:721-37.
81. **Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al**  
Liver Autoimmune Serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group 2004;41:677-83.
82. **Strassburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP.**  
Autoimmunity in liver diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2000;18:127-39.
83. **Johanet C, Ballot E.**  
Hépatites Auto-immunes: Pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1. Spectra Biologie 2005;141:30-4.
84. **Strassburg CP, Mauss S, Berg T, Rockstroh Y, Sarrazin C, Wedemeyer H.**  
Autoimmune Liver Diseases: AIH, PBC and PSC. In: hepatology a clinical text book 2015:548-84.
85. **Dancygier H**  
Autoimmune Hepatitis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer 2010;72:881-94.
86. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G.**  
International Autoimmune Hepatitis G. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-76.
87. **Lohse AW, Mieli-Vergani G.**  
Autoimmune hepatitis. EASL. Journal of Hepatology 2011;55:171-82.

88. **Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Broome U.**  
Primary Sclerosing Cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. 2006;44:1005–8.
89. **Chazouillères O, Housset C.**  
Intrahepatic cholestasis. Textbook of Hepatology: From basic science to clinical practice 3e. Oxford: Blackwell Publishing 2007.
90. **Dancygier H.**  
Primary Sclerosing Cholangitis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010;75:911–20.
91. **Karlsen TH, Boberg KM, Schrupf E.**  
Primary Sclerosing Cholangitis. A textbook of Liver Disease. ELSEVIER 2012;42:754–81.
92. **Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H.**  
Clinical Textbook Of Hepatology. Third Edition 2012.
93. **Chazouillères O.**  
Cholangite Sclérosante. FMC–HGE. 2008:143–52.
94. **Said K, Glaumann H, Bergquist A.**  
Gallbladder Disease in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. 2008;48:598–5.
95. **Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD.**  
Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Primary Sclerosing Cholangitis. AM J Gastroenterol 2009;104:855–60.
96. **Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ et al.**  
Diagnosis accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in Primary Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:514–20.
97. **Lucey M, Law R, Todd H, Baron TH.**  
Endoscopic management of Primary Sclerosing Cholangitis Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
98. **Paoletti MT, Boëlle PY, Corpechot C, Chazouillères C, Wendum D.**  
Biopsie Hépatique et la Cholangite Sclérosante Primitive de l'adulte: identification de nouvelles lésions histologiques utiles au diagnostic 2010.

99. **Kuntz E, Kuntz HD.**  
Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology, Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006;32:653-9.
100. **Czaja AJ.**  
Overlap Syndromes. World J Gastroenterol 2010;16(8): 934-47.
101. **Dancygier H.**  
Autoimmune Cholangitis. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer 2010;74:909-10.
102. **Lucey M, Bowlus CL.**  
Primary Sclerosing Cholangitis: One disease or several?. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
103. **Czaja AJ, Lucey M.**  
Overlap Syndromes. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
104. **Johson PJ.**  
Meeting report: international auto-immune hepatitis Groupe.  
Hepatology 1993;18:998 -5.
105. **Chazouillères O.**  
Hépatites autoimmunes : actualités HEPATOLOGIE 2000;12:17-29.
106. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.**  
International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.
107. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.**  
Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.  
Hepatology 2008;48:169-76
108. **Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H et al.**  
Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group.  
Digestive and Liver Disease 2010;42(3):210-15.
109. **Czaja AJ.**  
Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis  
Hepatology 2008;48(5):1540-8.

110. **Czaja AJ, Homburger HA.**  
Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239-49.
111. **Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C.**  
Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. *Autoimmunity* 2008;41:27-34.
112. **Johanet C, Dubel L, Chazouilleres O.**  
Autoantibodies in hepatology. *Pathol Biol* 1999;47:997-5.
113. **Manns MP, Vogel A.**  
Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43:132-44.
114. **Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, et al.**  
Anti-actin antibodies: a new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990;130:1-8.
115. **Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfeld KH, et al.**  
Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510-5.
116. **Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al.**  
Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668-77.
117. **Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC.**  
Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8:1662-6.
118. **Krawitt EL.**  
Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:54-66.
119. **Benzerjeb B.**  
Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virale: Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien 2015.
120. **Debbeche D, Maàmouri N, Ajmi S, Moussaddek AM.**  
Hépatite auto-immune en tunisie, étude multicentrique rétrospective de 83 cas. *La tunisie Medicale* 2010;11:834 -840.

121. **Ben Hriz F, Abbessi H, Naïja N, Maamouri M, Chouaib S, Belkahla N, Ouerghi H, Chaabouni H, Ben Mami N.**  
Les hépatopathies auto-immunes : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas.  
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009;33:1-269.  
Doi: GCB-03-2009-33 HS1-0399-8320.
122. **Lahcene M, Oumnia N, Chiali N, Benzaghoul L.**  
Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 2013;7(4):220-4.
123. **Boudabous M, Grati A, Mnif L, Chtourou L, Amouri A, Tahri N.**  
Les hépatopathies auto-immunes. Expérience d'un service d'hépatogastroentérologie La Revue de Médecine Interne 2012;(33)1:169.
124. **Hakem D, Berrah A, Berkane S, Asselah H, Aït-Younes S, Asselah F, Salah S, Merriche S, Abbad M.C.**  
Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. La Revue de Médecine Interne 2005;11:858-65.  
Doi: 10.1016/j.revmed.2005.07.009.
125. **Henneb L, Benkanoun S, Dahman N, Boumedine S, Tibaoui S.**  
Profil épidémiologique, Clinique et évolutif des hépatopathies auto-immunes a propos de 15 cas. 6<sup>ème</sup> congrès franco-maghrébin de médecine interne Oran 10-12 Mai 2013.
126. **Nguyen Y, Hillaire S, Marroun I, Roumier M, Sené TA, Piette M.**  
Hépatite auto-immune: série monocentrique de 23 cas suivis en médecine interne  
Revue de Médecine Interne 2014;30(2):160-1.
127. **Chiali N et coll.**  
Profil des hépatites auto-immunes à propos de 20 cas. Service de médecine interne de Kouba-Alger-Algérie 2013.
128. **Maamouri N, Guerhazi W, Belkahla W, Mohsni B, Ben Mam N.**  
L'hépatite auto-immune : est-elle plus sévère chez l'homme que chez la femme  
La revue de Médecine Interne 2012;33(1):170.
129. **Kchira H, Maamouri N, Belkahla N, Ouerghi H.**  
Les hépatites auto-immunes de l'adulte : a propos de 32 cas  
La revue de médecine interne 2010;31(1):166-7.  
Doi : 10.1016/j.revmed.2010.03.277.

130. **Hakem D, Berrah A, Berkane S, Asselah H, Asselah F, Merriche S.**  
Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. La Revue de Médecine Interne 2005;26(11):858-865.  
Doi: 10.1016/j.revmed.2005.07.009.
131. **Ben Hriz F, Habbessi H, Maamouri N, Ouerghi H, Ben Ghorbel I, Chouaib S.**  
Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos d'une série de 46 cas. La revue de médecine interne 2008;29(3) :349-50.  
Doi : 10.1016/j.revmed.2008.10.167.
132. **Ben Hriz F, Habbessi H, Chouaib S, Belkahla N, Ouerghi H.**  
Les hépatopathies auto-immunes: données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques à propos d'une série tunisienne de 75 cas. Revue de Gastroentérologie clinique et biologique 2009;33(3):89- 1.  
Doi: 10.1016/S0399-8320(09)72773-3.
133. **Diallo L, Mbaye PS, Ndiaye B, Thioub A, Diop Y, Gning SB, Fall F.**  
Les hépatites auto-immunes au Sénégal: étude rétrospective à l'Hôpital Principal de Dakar  
Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 2013;7(3):134-8.
134. **Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A**  
Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a casecontrol study. J Bone Miner Metab. 2008;26(4):379-84.
135. **Vergani D, Mieli-Vergani G.**  
Autoimmune Hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
136. **Kadakkal R, Alkhouri N, Worley S, Wyllie R, Ariel E**  
Feldstein Autoimmune hepatitis in children—Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. Digestive and Liver Disease 2010;42:724-8.
137. **Dehghani SM et al, Haghghat M, Imanieh MH, Honar N**  
Autoimmune Hepatitis in Children: Experiences in a Tertiary Center. Iranian Journal of Pediatrics 2013;23(3):302-8.
138. **Cohen SM, Reddy KR, Faust T.**  
Autoimmune Hepatitis. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated 2006;5 :105-18.

139. **Cook GC, Mulligan R, Sherlock S.**  
Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.
140. **Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S.**  
Clinical Features and Long Term Outcome of 102 Treated Autoimmune Hepatitis Patients *Hepat Mo.* 2012;12(2):92-.
141. **Debbeche R, Maàmoury N, Ajmi S, Azzouz MM, Ben Mami N, Dougui MH.**  
L'HAi en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas. *La Tunisie Médicale* 2010;88(11):834 - 40.
142. **Aydan k, Kalayci AG, Altuntas B.**  
Autoimmune hepatitis in children: Areport of ten cases. *Turk J med Sci* 2000;30:55-61.
143. **Duclos-Vallée J, Ballot E, Huguet S, Johanet C .**  
Hépatites autoimmunes. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1236-43.
144. **Kharchafi A, Morlat P, Bernard P, Bernard N, Balabaud C.**  
Association hépatite auto-immune et hépatite virale C cinq nouvelles observations. *La revue de médecine interne* 2006;12:916-23.  
Doi : 10.1016/j.revmed.2006.03.002
145. **Ottinger R, Brunberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenk A.**  
Clinical features an biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity* 2005;24:79-84.
146. **Gourdas C, Sanjay KS, Chalamalasetty SB and George A .**  
Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology* 2005;5:27.
147. **García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C.**  
Autoimmune hepatitis in pediatric patients *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* 2007 ;99(5):255-8.
148. **Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A.**  
Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-6.

149. **Domont F, Cacoub P.**  
Hépatites auto-immunes en 2014. *La Revue de Médecine Interne* 2014;35(1):6-10.
150. **Ouerghi H, Ben Ali, Maamouri N, Belkahla N, Chouaib S, Ben Hriz F, Chaabouni H, Ben Mam N.**  
Maladies auto-immunes associées à l'hépatite auto-immune. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31(1):65.
151. **Chouaib S, Abbas L, Maamouri N, Ouerghi H, Ben Hriz F, Belkahla N, Chaabouni H.**  
La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas. *La Revue de Médecine Interne* 2009 ;30(2):99.
152. **Saadah O, Arnold L and Winita H**  
Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children, *J Gastroenterology and Hepatology* 2001;16:1297-302.
153. **Ben Salem T, Braham A, Khanfir M, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Houman M.H.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren révélé par une atteinte du Motoneurone. *La revue de médecine interne*. 2008;29(3):353-4.  
Doi:10.1016/j.revmed.2008.10.176.
154. **Czaja AJ, Hauser SC, Pardi DS, Poterucha JJ.**  
Autoimmune Hepatitis. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*.  
MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition. 2006; 36:337-48.
155. **Afifi R, Ajana FZ, Benazouz M, Benelbarhdadi I, Boussaeden A, Chouqui N, Essaid A, Essamri O.**  
Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008;32:15
156. **Mahmoudi M, Ben Mustapha N, Serghini M, Béjaoui M, Fekih M, Matri S, Kallel L, Boubaker J, Filali A.**  
Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive. *La Revue de Médecine Interne* 2014;(35):160.
157. **Maamouri N, Ben Romdhane S, Chouaib S, Ben Hariz F, Belkahla N, Ouerghi H.**  
Cirrhose biliaire primitive. Étude rétrospective à propos de 43 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29(1):177.

158. **Elkhadir A, Hliwa H , Tahiri M , Haddad F , Badre W , Nadir S , Bellabah A, Alaoui R**  
Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive (à propos de 14 cas).  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2013;140(1):124.
159. **El Ouni A, Larbi T, Hamzaoui S, Abdallaha M, Ben Mami N, Najjar T, Bel Haj N**  
Maladies auto-immunes et manifestations extrahépatiques au cours de la cirrhose biliaire primitive: à propos de 79 cas. La Revue de Médecine Interne 2013;34(2):162.
160. **Toujani S, Aydi Z, Daoud F, Ben Dhaou B, Baili L, Boussema F**  
La cirrhose biliaire primitive dans un service de médecine interne: série de 12 cas. La Revue de Médecine Interne 2014;35(1):191.
161. **Loukil H, Frikha H, Snoussi M, El Aoud S, Ben Salah R, Cherif Y, Jallouli M, Marzouk S.**  
Maladies systémiques associées à la cirrhose biliaire primitive : à propos de 10 cas.  
La revue de médecine interne 2014;35(1);190-1.  
Doi : 10.1016/j.revmed.2014.03.326
162. **Poupon R, Chazouilleres O, Regimbeau JM.**  
Cirrhose Biliaire Primitive. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur. 2009;11:137-47.
163. **Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R.**  
Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198-208.
164. **Dyson J, Jones D.**  
Diagnosis and management of patients with Primary Biliary Cirrhosis. Clinical Liver Disease. AASLD 2014.
165. **Grippon P, Cadranel JF, Opolon P**  
La cirrhose biliaire primitive. Rev Med Interne 1988;9:501-6.
166. **Chouaib S, Abbes L, Maamouri N , Ouerghi H, Ben Hriz F, Belkahla N, Chaabouni H**  
La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas. La revue de médecine interne 2009;30(2):99.  
Doi : 10.1016/j.revmed.2009.03.197.
167. **Hegade VS, Mellis GF and al.**  
A comparative study of pruritus in PBC cohorts from UK, USA and Italy. J of Gast. 2015;(62):263.

168. **Ksiao M, Ajili M, Ben.Slama A, Souguir A, Ben Rjeb M.**  
La cirrhose biliaire primitive : étude rétrospective d'une série de 36 cas au centre Tunisien  
La Tunisie Médicale 2014;92(2):123-127.
169. **Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T.**  
EASL Clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology, Elsevier 2009;51:237-67.
170. **Czaja AJ.**  
Overlap Syndromes. Clinical Liver Disease. AASLD 2014
171. **Afredj N, Amir ZC, Asselah F, Boucekkine T, Boudjema K, Debzi N.**  
Cirrhose biliaire primitive: une série de 52 cas. JFHOD 2010. P120.
172. **Lazaridis KN, Larusso NF, Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M.**  
Sclerosing Cholangitis. Textbook OF Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing. 2007;11:1103-10.
173. **Corless L, Tsai H.**  
Primary Sclerosing Cholangitis - Current Issues in Clinical Practice. The Open Pharmacology Journal, 2012;6:45-51.
174. **Marie I, Hon F, Kerleau JM, Lbvesque H, Courtois H.**  
Une cause rare d'hépatite A ne pas méconnaître: la cholangite auto-immune  
La Revue de Médecine Interne 1997.  
Doi: 10.1016/S0248-8663(97)80517-6.
175. **Yanai H, Matalon S, Flissisakov N, Santo E, Dotan I.**  
Primary sclerosing cholangitis: A case series and natural history. Journal of Crohn's and Colitis. 2011;11(1):90-90.  
Doi: 10.1007/s12072-011-9260-4.
176. **Chazouilleres O, Regimbeau JM.**  
Cholangites Sclérosantes. Maladies des Voies Biliaires. Douin editeur. 2009;12:149-63.
177. **Karlsen T H, Boberg K M, Schruppf E, Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ.**  
Primary Sclerosing Cholangitis. A textbook of Liver Disease. ELSEVIER 2012;42:754-81.
178. **Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H.**  
Clinical Textbook Of Hepatology. Third Edition 2012.

- 179. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R.**  
Primary biliary cirrhosis–auto–immune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
- 180. Czaja AJ.**  
Frequency and nature of the variant syndromes of auto–immune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360–5.
- 181. Weyman RL, Voigt M.**  
Consecutive of primary biliary cirrhosis and auto–immune hepatitis: A case report and review of the literature. *Am J. Gastroenterol* 2001;96:585–7.
- 182. Okuno T, Seto Y, Okanone T, Takino T.**  
Chronic active hepatitis with histological features of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987;32:775–9.
- 183. Gunsar F, Akarca VS, Ersoz G, Karasi Z, Yuce G, Batur Y.**  
Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis–auto–immune hepatitis overlap syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002 ; 49 : 1195–200.
- 184. Perillo RP, Masson AL, Jacob S, Gerber MA.**  
Hepatitis and cholestasis in a middle–aged woman. *Hepatology* 1996;24:730–4.
- 185. Hermann K, Lohse AW, Meyer zum Büschenfelde KH, Franz B, Kautzler S, Gerken G et al.**  
Characterisation of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and auto–immune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–84.
- 186. Hepatol J.**  
European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. 2009;51:237–67
- 187. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield, Lohse AW, Manns MP, Schrupf ES.**  
Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. 2011;54(2):374–85.  
Doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002. Epub 2010 Sep 18.

- 188. Invernizzi P, Mackay IR.**  
Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-73
- 189. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ.**  
Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291-308.  
Doi: 10.1002/hep.22906.
- 190. Cheraitia S, Berkane S, Chikhi Y, AliArous N, Lounes F, Ouldgougam R.**  
Overlap syndrome, cirrhose biliaire primitive et hépatite auto-immune Comparaison des critères cliniques, biologiques, sérologiques et histologiques  
2004;28(11):1107-16.  
Doi : GCB-11-2004-28-11-0399-8320-101019-ART9.
- 191. Lohse AW, Zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP.**  
Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-84.
- 192. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R.**  
Primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome : clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- 193. Ben Hriz F, Habbessi H, Maamouri N, Chouaib S, Belkahla N.**  
Syndrome de chevauchement cirrhose biliaire primitive-hépatite auto-immune. À propos de 13 cas. *La Revue de Médecine Interne* 2008;29(3):352-3.
- 194. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Karasu Z, Yuce G, Batur Y.**  
Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome.  
*Hepatogastroenterology* 2002;49:1195-1244.
- 195. Serghini M, Haddad W, Karoui S, Ben Mustapha N, Kallel L, Fekih**  
Syndrome de chevauchement entre hépatite auto- Immune et cirrhose biliaire primitive.  
*La Tunisie Médicale* 2012;90(10):741-3.
- 196. Nguyen K, Kairis L, Gournay N, Bonniere M, Thevenot T.**  
« Overlap syndrome » ou syndrome de chevauchement entre cirrhose biliaire primitive et hépatite auto immune. 2004;28(11):1107-16.  
Doi: GCB-11-2004-28-11-0399-8320-101019-ART9.

197. **Mahmoudi M, Ben mustapha N, Serghini M, Béjaoui M, Fekih M.**  
Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(2):160.  
Doi:10.1016/j.revmed.2014.10.281.
198. **C. Corpechota, O. Chazouillères**  
Autoimmune hepatitis: Diagnostic and therapeutic up-to-date. *La Revue de médecine interne* 2010;31:606-14.
199. **Ben-Ari Z, Czaja AJ.**  
Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001;49:589-94.
200. **Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA.** Diagnostic Value and Utility of the Simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Criteria in Acute and Chronic Liver Disease *Hepatology* 2009;50(2):538-45.  
Doi: 10.1002/hep.23042.
201. **Ben Slama Trabelsi A, Jaziri H, Souguir A, Ksaa M, Ajmi S**  
Étude épidémiologique du syndrome de chevauchement. À propos d'une série de 77 cas d'hépatopathies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 ;33(2):176.
202. **Bouyadi O**  
Les hépatites auto-immunes de l'enfant 2014.
203. **Jarlot C, Faure P, Marotte H, Nahon S, Del Tedesco S, Clavel L, Peyrin-Biroulet L, Phelip J M, Roblin X.**  
Cholangite sclérosante primitive et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : état des lieux en 2014. *SNFGE* 2015.
204. **Manns MP, Strassburg CP.**  
Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001;120:1502-17.
205. **Ben-Ari Z, Czaja AJ.**  
Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut*. 2001;49:589-94 .
206. **Strassburg CP et al.**  
Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2000;18:127-39.

207. **Manns MP, Kruger M.**  
Genetics in liver diseases. *Gastroenterology*. 1994;106:1676-97.
208. **Yeoman AD et al.**  
Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:771-87.
209. **Manns MP et al.**  
Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.



أقسم بالله العظيم  
أن أرقب الله في مقنتي  
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أحوالها؛ في  
كل الظروف والأحوال، بلائلاً وسعي في استنقاذها  
من القلاك والمرض والالام والقلق  
وأن أحفظ للناس كرامتهم وأستر عورتهم، وأكتم

سريهم،  
وأن أكون على الخوام من وسائل رحمة الله، بلائلاً  
رعايتي الضيفة للقريب والبعيد، للصالح والصالح،  
والصديق والعدو

وأن أثار على قلب العلم أسخره لنفع الإنسان لا  
لأغاه

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً  
لكل زميل في المهنة الضيفة، متعاونين على البر  
والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلائتي،  
ثقية مما يشينها الجاه الله ورسوله والمومنين  
والله على ما أقول شهيد

**أمراض الكبد المناعية الذاتية :  
الخصائص المناعية  
بالمستشفى الجامعي بمراكش**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 16 / يونيو / 2016  
من طرف

الآنسة مريم العنيكري

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

أمراض الكبد الذاتية-مضادات الاجسام- تليف الكبد الصفراوي الابتدائي- التهابات الكبد الذاتية -  
التهاب الأوعية الصفراوية - مرض تداخل أمراض المناعة الذاتية-المستشفى الجامعي محمد  
السادس بمراكش.

**اللجنة**

الرئيس

خ. اكراتي

السيدة

المشرف

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد

ب. أدمو

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

السيد

م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة

م. زحلان

أستاذ مبرزة في الطب الباطني

السيدة

ع. بورحووات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

الحكام