الجمهورية الجزائرية الديمقراطيةالشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية
كلية العلوم



Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Mémoire de fin d'étude présenté en vue d'obtenir le diplôme de Master

par:

– BOUADJEDIA Ahlem **– BEN MAHDJOUB Khadidja**

L'intérêt de l'exploration immunologique dans le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive

Les membres du jury:

NABI. Brahim	MCB	Examinateur
MOUZAOUI. F/Z	MAA	Examinatrice
BOUCHEOUB. Youcef	Pr	Promoteur
BENAFERI. Nadir	Docteur	Co-Promoteur

Médéa: **2019/2020**

~ حكمة " زاد الأردن" ~

مَنْ مِنَّا كَانَ يَخَافُ مِنْ (هُنَاك) وَاِكْتَفَى فَقَطْ بِـ(هُنَا)؟

بِالْمُقَابِلْ مَنْ مِنَّا نَظَرَ إِلَى (هُنَاك) وَقَالَ أَسْتَطِيع

فَقَادَتْهُ رُوحُهُ الْمُشَبَّعَةُ بِالتَّصْمِيم.. الخَالِيَةُ مِنَ الخَوف... العَاشِقَةُ لِلْعُلُو... إِلَى (هُنَاك)

وَعِنْدَمَا وَصَل.. نَظَرَ لِأَبْعَدَ مِنْ (هُنَاك)

~الإمام الشافعي~

تَعَلَم مَا اسْتَطَعْتَ تَكُن أَمِيرًا وَلَا تَكُ جَاهِلاً تَبْقَى أَسِيرًا

~الإمام الشافعي~

ومَنْ لَمْ يَذُقْ مُرّ الَتعلُّمِ سَاعَةً تَجَرّعَ ذُلّ الجَهْلِ طُولَ حَياتِهِ



Nous voulons passer un grand remerciement à....

Remerciements

Allah

le tout puissant de nous avoir donné la patience et la force d'accomplir ce travail.

Notre encadreur Pr. BOUCHEDOUB Youcef

Pour l'orientation, la confiance, la patience, la disponibilité et surtout les judicieux conseils qu'ont constitué un apport considérable sans le quel ce mémoire scientifique n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Notre co-encadreur Dr. BENAFERI Nadir

Pour sa patience, ses remarque et son aide dans la réalisation de ce manuscrit et durant toute les années de notre parcours universitaire.

Pr. MEGHLAOUI A et toute l'équipe de l'unité d'immunologie de CHU Blida

Pour nous guider d'avoir assuré la partie pratique.

Dr. OTMANINE Khaled

Pour ses conseils et son orientation durant la réalisation de ce mémoire.

Pr. BEN MAHDJOUB Mustapha et Mr. BENBRIDA Abdelghani

Vous avez été les premiers à nous guider et à nous accompagner dans la réalisation de ce travail.

Nos enseignants dans nos parcours universitaire

Les doctorantes Mlle ELHASSANI Mouna, SLAMA Nada , le Dr. NASRI Riadh et surtout le Pr, OUMOUNA Mustapha. C'était une grande chance de vous connait.

Les membres de jury

D’avoir accepté d’examiner notre travail.

BOUADJEDIA Ahlem - BEN MAHDJOUB Khadidja

إهداء

باسم الله الرحمن الرحيم و الصلاة و السلام على أشرف المرسلين، أما بعد:

سنوات دراسة عديدة مرت بلمح البصر، تُوّجت هذه السنة بالتّخرج الذي يُعد مفخرة لي و لأهلي ولجميع من كان له دور ولو بسيط في مساري الدراسي.

أهدي هذا المجهود للغالية على قلبي، صديقة روحي و أمينة سري، إلى التي جُعِلت الجنّة تحت قدمها، إلى أمي الحبيبة التي ساندتني طيلة مشواري الدراسي، سهرت لسهري و تعبت لراحتي و تأملت لنجاحي وكان اليوم الموعود.

أهديه أيضا إلى سندي و عزّي، إلى أبي الغالي الذي كرّس حياته من أجل راحتي و تلبية حاجياتي، الذي شاب شعره و تشققت يداه من أجل أن أرتقي أنا في سلم العلم و المعرفة.

إلى أخي عبد الرحمان الذي ساندني دائما وكان ملجأ لي في أصعب المواقف،إلى بهجة قلبي و أنس وجودي أخي ياسر، إلى المخترع الصغير أخي عبد الباري وبراءة العائلة أختي هبة الرحمان أتمنى لكم مستقبلا زاهرا و وفقكم الله في مسيرتكم الدراسية والمهنية.

إلى زميلتي في المذكرة، أحلام بوعجدية ، أختي و صديقتي، تعبنا وسهرنا من أجل أن يكون عملنا قيّما و مميزا وبإذن الله سيكون كذلك

إلى جميع أفراد عائلتي، جدي و جدتي و جميع أصدقائي و صديقاتي وأحبتي. إلى جميع أساتذتي الذين كان لهم الفضل في كل حرف أستطيع قراءته اليوم. إلى تلميذاتي اللواتي لم يفارقنِ دعاؤهنّ أبدا. إلى شيخي معلم القرآن الذي طالما رأى فينا بذرة اليوم و ثمرة المستقبل.....شكرا على ثقتكم وصبركم..... شكرا على وجودكم.

خديجة بن محجوب

إهداء

بسم الله والحمد والشكر لله رب العالمين الذي أنار لي درب العلم والمعرفة و توفيق منه جل في علاه، اليوم اطوي سهر الليالي وتعب الأيام وخلاصة مسيرتي العلمية بين دفتي هذا العمل المتواضع.

اهدي ثمرة جهدي وتخرجي إلى :

إلى من رحل عن الدنيا دون وداع ولا رجعة، إلى من غاب عن عيني وبقي في قلبي ونقش اسمه وكلماته في عروقي إلى " روح أخي الغالي مُحَمَّد الزكية الطاهرة رحمه الله تعالى "

إلى من قال في شانهما عز وجل بعد بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ: " وقضى ربك ألا تعبدوا لا إياه وبالوالدين إحسانا "

إلى قرة عيني وسر نجاحي، باعثة العزم والإرادة، صاحبة القلب الكبير الذي شملني بأسمى آيات الحب والحنان وخضت بي طريق النجاح بدعائها وعلمتني الصبر وأعطتني الأمل، إلى مثلي الأعلى "والدتي العزيزة "حفظها الله لنا.

إلى من سعى و شقى ولم يبخل بشيء لأنعم بالراحة، إلى من كان وراء كل خطوة خطوتها في طريق العلم، إلى من علمني كيف ارتقي سلم الحياة بحكمة وأوصلني إلى ما أنا عليه الآن " والدي العزيز " حفظه الله لنا.

إلى سندي و رفيق دربي الذي استمد منه قوتي وكان دعما لي في حياتي، إلى من أتمنى له التوفيق والخير الكثير في حياته " أخي الحنون عبد القادر "

إلى صاحبة القلب الصافي، انسي وملاكي في حياتي، إلى من أتمنى لها النجاح والتفوق في حياتها " أختي الغالية سندس "

إلى من معه تحلو كل الأوقات وبقربه اشعر بالأمان، إلى من أتمنى له أجمل ما في الحياة " أخي المميز الحنون أيوب "

إلى مصدر سعادتي وبلسم روحي ومخزن ذكرياتي، إلى أصحاب القلوب الطاهرة والابتسامة البريئة، إلى من أتمنى لهم التفوق والارتقاء في الحياة " إخوتي الأعزاء مُحَمَّد زكرياء و وائل "

إلى رمز الحنان والعطاء، إلى من كانت سندا لي في خوض هذا العمل، إلى من حفزتني للتقدم والمثابرة،

اشهد الله انك كنت خير خلف لأمي في هذا المشوار الدراسي إلى " خالتي العزيزة فاطمة الزهراء "

إلى من ارتشفت معهم كاس المحبة والأخوة وكان لي معهم أغلى الذكريات وأجمل اللحظات، كل منهم ساهم بطريقته في تقديم الدعم لي، إلى " أبناء خالتي الأعزاء: بدر الدين، عبد الغاني، منير" واخص بالذكر " سامي " الذي قاسمني تفاصيل مشواري الدراسي، حفظكم الله و وفقكم في حياتكم.

إلى" زوج خالتي أحمد " الذي كان بمثابة أبي الثاني، تعجز الكلمات في وصف فضلك،كل الشكر والتقدير لك .

إلى صديق العائلة " أخي عبد الحليم عساس" على كل ما قدمه من دعم ومساندة أتمنى له التوفيق والتألق في حياته.

إلى من أمدوني بالعون والدعاء للتقدم والنجاح، إلى كل الأهل والأقارب كل باسمه ومقامه "أعمامي: محفوظ،رابح، بلقاسم وأخوالي:بن علية، معمر، فضيل،أمحَمَّد، رضوان وخالاتي:نصيرة و زوجها، يمينة وعماتي:فضيلة،حميدة، خليدة"

إلى من سرنا سويا ونحن نشق الطريق نحو النجاح والإبداع، إلى من شاركتني عناء هذه المذكرة وكل أفراد عائلتها الكريمة " صديقتي خديجة بن محجوب " وفقها الله في حياتها.

إلى رفيقة دربي وصاحبة القلب الطيب " صديقتي سهام عمامري " وفقها الله في حياتها.

إلى أغلى الأحبة على كل ما قدموه من دعم ومحبة وأخوة، بنات خالاتي " أسماء و إيمان " وفقهم الله في حياتهم.

إلى من ساندوني ونصحوني " رحاب، زينب، أمينة، خديجة ، هاجر، و ريان..."

إلى كل أساتذتي الكرام، كل التبجيل والتوقير لكم واخص بالذكر أستاذتي الدكتورة " الحساني منى " على كل مقدمته لي من مساندة ودعم ، أنار الله دربها للتوفيق والنجاح.

إلى كل من ساعدني من قريب أو بعيد خلال مشواري الدراسي، إلى كل من حملته ذاكرتي ولم تحمله مذكرتي إلى هؤلاء اهدي جهدي وتخرجي.

" أحلام بوعجدية "



RESUMES



Résumé

La cirrhose biliaire primitive est la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire, entraînant une réponse immunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes situent au nivaux des voies biliaires intra-hépatique.

La cause majeure de cette atteintes hépatique est l'auto-immunité ce qui nécessite d'étudier l'influence des auto-anticorps présentent au cours de cette pathologie. Dans ce but, une étude épidémiologique a été effectuée au niveau de l'unité d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali, Blida, allant de Janvier 2017 à Février 2020,comprenant une étude rétrospective réalisée sur un échantillon de 234 sujets présentant des hépathopathies auto-immunes, dont 68 patients atteints de la CBP. Nous avons fait le dépistage des auto-anticorps par l'IFI sur TS et sur Hep2, et l'identification a été faite par l'ELISA. Et pour mieux comprendre la contribution des facteurs de risques que ce soit d'origine génétique ou environnementale et d'obtenir certains renseignements cliniques et personnels dans la manifestation de cette maladie,nous avons fait une étude prospective réalisée sur seulement 17 patientsdes 68 atteint de CBP,et cela à cause de la pandémie de COVID-19.

La CBP est considérée comme une maladie rare, les patients atteints de cette maladie occupent presque un tiers des cas par rapport aux autres hépatopathies auto-immunes avec une prédominance féminine d'un moyen d'âge 52,58 ans, ce qui signifie que cette pathologie n'est plus considérée comme une maladie rare. De plus, le signe clinique le plus fréquent est l'asthénie, ainsi l'élévation de la cholestase est bien marquée. Concernant la sérologie, les auto-anticorps anti-mitochondrie de type 2 sont excellents marqueurs spécifiques et sensibles de la CBP avec la présence du syndrome inflammatoire chronique. Cette pathologie est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes de type intra et extra-hépatique. Il y'a des facteurs de risques environnementaux (Tabac, Infections urinaires et Alimentation) et génétiques (Antécédent familial) influencent sur l'apparition et la progression de la CBP. Au cours du temps, l'évolution de la maladie va provoquer des complications intenses conduit à la mort.

En fin de compte, notre objectif principal est "l'intérêt de l'exploration immunologique dans le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive" est confirmé par nos résultats, dont la présence des AAM2 sont très spécifiques de la maladie, et en sont un excellent marqueur.

Mots clés: Auto-immunité, hépatopathies auto-immune, cirrhose biliaire primitive, exploration immunologique, auto- anticorps anti-mitochondrie de type 2 .

Summary

Primary biliary cirrhosis is the result of deregulation of the immune system, resulting in an inadequate immune response of the body against antigens located in the intrahepatic bile ducts.

The major cause of this hepatic damage is autoimmunity which requires studying the influence of autoantibodies present during this pathology. To this end, an epidemiological study was carried out at the level of the CHU Blida immunology unit, Hassiba Ben Bouali unit, from January 2017 to February 2020, including a retrospective study carried out on a sample of 234 subjects with auto-liver disease. -immunes, including 68 patients with PBC. We screened for autoantibodies by IFI on TS and Hep2, and identification was done by ELISA. And to better understand the contribution of risk factors whether of genetic or environmental origin and to obtain certain clinical and personal information in the manifestation of this disease, we made a prospective study carried out on only 17 patients of the 68 suffering from PBC, and this because of the COVID-19 pandemic.

PBC is considered a rare disease, patients with this disease occupy almost a third of the cases compared to other autoimmune liver diseases with a female predominance of a mean age of 52.58 years, which means that this pathology is no longer considered a rare disease. In addition, the most frequent clinical sign is asthenia, so the elevation of cholestasis is well marked. Regarding serology, anti-mitochondria auto-antibodiestype 2 are excellent specific and sensitive markers of CBP with the presence of chronic inflammatory syndrome. This pathology is often associated with other AIDs of the intra and extrahepatic type. There are environmental (Tobacco, Urinary tract infections and Food) and genetic (family history) risk factors influence the onset and progression of PBC. Over time, the course of the disease will cause intense complications leading to death.

Ultimately, our main objective is "the interest of immunological exploration in the diagnosis of primary biliary cirrhosis" is confirmed by our results, whose presence of AMA2 are very specific to disease, and are an excellent marker for it.

Key words: Autoimmunity, autoimmune hepatopathies, primary biliary cirrhosis, immunology exploration, anti-mitochondria type 2 auto-antibodies.

ملخص:

تليف الكبد الصفراوي الأولي هو نتيجة لحدوث اضطراب في جهاز المناعة، مما يؤدي إلى استجابة مناعية غير إعتيادية للجسم ضد محددات المستضد الموجودة في القنوات الصفراوية داخل الكبد.

السبب الرئيسي لهذا الضرر الكبدي هو المناعة الذاتية، والتي تتطلب دراسة تأثير الأجسام المضادة الذاتية الموجودة خلال هذا المرض. تحقيقا لهذه الغاية،أجريت دراسة وبائية على مستوى وحدة المناعة بالمركز الإستشفائي الجامعي بالبليدة حسيبة بن بوعلي، من يناير 2017 إلى فبراير 2020 ،تتضمن دراسة بأثر رجعي أجريت على عينة متكونة من 234 شخصا، 68 مريضا مصابا بتليف الكبد الصفراوي الأولي، قمنا بفحص الأجسام المضادة بواسطةإشعاع مناعي غير مباشر على ركائز ثلاثية وخلايا طلائية بشرية 2، وتمت حديد الهوية بواسطة اختبار الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم. ولفهم مساهمة عوامل الخطر بشكل أفضل سواء كانت من أصل وراثي أو بيئي، وللحصول على معلومات سريرية وشخصية معينة في مظاهر تليف الكبد الصفراوي الأولي، قمنا بإجراء دراسة إِستِبَاقِيّة على 17 مريضا مأخوذا من 68 مريض مصاب بتليف الكبد الصفراوي الأولي وهذا بسبب الأزمة الصحية لجائحة كورونا (كوفيد 19).

يعتبر تليف الكبد الصفراوي الأولي من الأمراض النادرة، حيث يشغل مرضى هذا المرض مايقارب ثلث الحالات مقارنة بأمراض الكبد المناعية الذاتية الأخرى مع وجود هيمنة أنثوية واضحة بمتوسط عمر 52.58 سنة،مما يعني أنه لم يعد يعتبر هذا المرض نادرًا. بالإضافة إلى ذلك، فإن العلامة السريرية الأكثرشيوعًا هي الوهن،وكذا يكون ارتفاع الركود الصفراوي ملحوظًا. في مايتعلق بالأمصال،فإن الأجسام المضادة الذاتية من النوع 2 المضادة للميتوكوندري هي علامات ممتازة وحساسة لتليف الكبد الصفراوي الأولي مع وجود متلازمة الالتهاب المزمن. وغالبًا ما يرتبط هذا المرض بأمراض مناعية ذاتية سواء كانت داخل أو خارج الكبد. هناك عوامل الخطرالبيئية (التدخين، التهاب المسالك البولية و الغذاء) والوراثية (التاريخ العائلي) تأثر على ظهور وتطور المرض. بمرور الزمن، تطور المرض يؤدي الى خلق تعقيدات حادة تسبب الوفاة.

في نهاية الأمر،فإن هدفنا الرئيسي " أهمية الاستكشاف المناعي في تشخيص تليف الكبد الصفراوي الأولي" تمّ تأكيده بالنتائج التي توصلنا إليها،حيث يكون وجود الأجسام المضادة الذاتية من النوع 2 المضادة للميتوكوندري أكثر نوعيّة للمرض. وهي علامة ممتازة له.

الكلمات المفتاحية: المناعة الذاتية، اعتلال الكبد المناعي الذاتي، تليف الكبد الصفراوي الأولي، الاستكشاف المناعي، الأجسام المضادة الذاتية من النوع 2المضادة للميتوكوندري.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures et des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....**01**

Chapitre I: Partie bibliographique.

I.Partie I

I.I.1. Immunité.....**04**

I.I.2. Tolérance immunitaire.....**04**

I.I.2.1. Définition.....**04**

I.I.2.1.1. Tolérance centrale.....**04**

I.I.2.1.2. Tolérance périphérique.....**05**

I.I.2.2. Rupture de la tolérance immunitaire.....**05**

I.I.3. Hypothèses de l'apparition des maladies auto-immunes.....**06**

I.I.4. Maladies auto-immunes.....**07**

I.I.5. Classification de maladies auto-immunes (systémiques et spécifique d'organe).....**08**

I.I.5.1. Maladies auto-immunes systémiques(non spécifique d'organe).....**08**

I.I.5.2. Maladies auto-immunes spécifiques d'organe.....**09**

I.I.6. Hépatopathies auto-immunes.....**09**

I.I.6.1. Hépatite auto-immune (HAI).....**10**

I.I.6.2. Cholangite sclérosante primitive (CSP).....**11**

I.I.6.3. Syndrome du chevauchement (*overlapsyndrome*).....**13**

I.I.6.4.1. Syndrome de chevauchement CBP/HAI (*Overlapsyndrome*).....**14**

I.I.6.4.2. Autres syndrome de chevauchement CSP/HAI (*overlap syndrome*).....**15**

I.Partie II : Cirrhose biliaire primitive

I.II.1. Foie **17**

I.II.1.1. Anatomie **17**

I.II.1.2. Histologie **18**

I.II.1.3. Voies biliaires.....**19**

I.II.2. Définition de la CBP.....**20**

I.II.3. Historique.....**21**
I.II.4. Epidémiologie.....**21**
I.II.5. Physiopathologie.....**22**
I.II.5.1. Facteur de risque **23**
I.II.5.1.1. Facteurs environnementaux.....**23**
I.II.5.1.2. Facteurs génétiques **23**
I.II.5.2. Physiopathologie et la réponse immunitaire.....**24**
I.II.6. Diagnostic **25**
I.II.6.1. Diagnostic clinique.....**26**
I.II.6.2. Diagnostic biologique.....**28**
I.II.6.3. Diagnostic immunologique.....**31**
I.II.6-4 Diagnostic histologique.....**37**
I.II.7. Diagnostic différentiel.....**38**
I.II.8. Maladies auto-immunes associées.....**40**
I.II.9. Complications de la CBP.....**41**
I.II.10. Traitement **41**
I.II.10.1. Traitement symptomatique de la CBP.....**42**
I.II.10.2. Traitement de fond de la CBP.....**43**
I.II.11. Transplantation hépatique.....**44**
I.II.12. Récapitulatif de la prise en charge de la CBP.....**45**
I.II.13. Surveillance.....**45**
Chapitre II: Matériel et méthodes **46**
Chapitre III: Résultats et discussion
L'étude rétrospective:
III.1. Caractéristique épidémiologique de notre échantillon.....**60**
III.1.1.Répartition de 234 patients selon le type des hépatopathies auto-immunes.....**60**
III.1.2.Répartition 234 patients selon le sexe.....**61**
III.1.3. Répartition de 204 patients selon les tranches d'âge.....**63**
III.1.4 .Répartition des patients atteints de l'HAI (166 patients) et de la CBP (68 patients) selon les tranches d'âge.....**64**
III.2. Caractéristique épidémiologique des patients atteins de la CBP.....**65**
III.2.1. Répartition selon les signes cliniques.....**65**
III.2.2. Répartition des 21 patients selon le bilan hépatique.....**66**
III.2.3. Répartition selon le bilan immunologique.....**67**

III.2.3.1. Tests de dépistage.....**68**
III.2.3.2. Test d'identification.....**74**
III.2.4. Répartition des 25 patients selon le dosage pondérale des GAM.....**75**
III.2.5.Répartition de 47 patients selon l'association entre la CBP et autre maladies auto-immune.....**77**
L'étude prospective
III.1. Caractéristiques de 17 patients atteitns de la CBP qui sont interrogés.....**80**
III.1.1. Répartition selon les signes cliniques.....**80**
III.1.2. Répartition selon d'autre signes cliniques.....**81**
III.1.3. Répartition selon la morphologie.....**82**
III.1.4. Répartition selon des facteurs de risque.....**83**
III.1.6. Répartition des patients selon les complications de la CBP.....**88**
Chapitre IV: Cas cliniques **89**
Conclusion.....**104**
Recommandation **106**
Références bibliographiques
Annexes

❖ Liste des figures: Page

Figure 01: Mécanismes de tolérance immunologique aux auto-antigènes..... **05**

Figure 02: Pathogenèse de l'auto-immunité..... **06**

Figure 03: Représentation schématique des syndromes de chevauchement.....**14**

Figure 04: Auto-anticorps et leur rôle discriminant au cours du syndrome de chevauchement HAI-CBP..... .....**15**

Figure 05: Schéma de l'anatomie du foie **17**

Figure 06: Anatomie microscopique du foie **18**

Figure 07: Schéma d'un lobule hépatique..... **19**

Figure 08: Vascularisation et voies biliaires du foie.....**20**

Figure 09: Modèle de la pathogenèse en CBP.....**25**

Figure 10: Xanthomes au niveau du coude.....**27**

Figure 11: Xanthélasmas au niveau des paupières.....**27**

Figure 12:AAM sur coupe du foie de rat par IFI.....**33**

Figure 13:AAM sur coupe de rein de rat par IFI.....**34**

Figure 14:AAM sur coupe de l'estomac de rat par IFI.....**34**

Figure 15: Les AAM sur cellules Hep-2.....**35**

Figure 16: Les anti-gp210 (Aspect membrane nucléaire) sur cellules Hep-2.....**36**

Figure 17: Les anti-Sp100 sur cellules Hep-2 .....**36**

Figure 18: Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer.....**38**

Figure 19: Prise en charge thérapeutique de la CBP.....**45**

Figure 20: Recommandations de suivi à long terme de la CBP.....**45**

Figure 21: Obtention de sérum après centrifugation.....**49**

Figure 22: Représentation Graphique de la répartition 234 patients selon le sexe.....**61**

Figure 23: Représentation Graphique de la répartition de 166 patients atteints de l'HAI selon le sexe.....**62**

Figure 24: Représentation Graphique de la répartition de 68 patients atteints de la CBP selon le sexe.....**62**

Figure 25: Représentation Graphique de la répartition de 204 patients selon les tranches d'âge.....**63**

Figure 26: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de l'HAI

(166 patients) et de la CBP (68 patients) selon les tranches d'âge.....**64**
Figure 27: Représentation Graphique de la répartition selon les signes cliniques **65**
Figure 28: Représentation Graphique de la répartition des patients 21 patients atteints de la CBP selon le bilan hépatique..... **66**
Figure 29: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon les résultats de (dépistage) l'IFI sur triple substrat.....**68**
Figure 30: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon les titres de (dépistage) des AAM sur triple substrat.....**70**
Figure 31: Représentation Graphique de la Répartition des patients atteints de la CBP selon lesrésultats d'IFI sur cellule Hep-2..... .....**71**
Figure 32: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon l'aspect d'IFI sur cellule Hep-2.....**72**
Figure 33: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon le titre de AAM sur Hep-2..... **73**
Figure 34: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon les résultats d'identification AAM par ELISA..... **74**
Figure 35: Représentation Graphique de la répartition des 25 patients atteints de la CBP selon le dosage pondérale des GAM..... **75**
Figure 36: Représentation Graphique de la répartition des 47 patients selon l'association entre la CBP et des autre maladies auto-immunes.....**77**
Figure 37: Représentation Graphique de la répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes associées à la CBP.....**78**
Figure 38: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon les signes cliniques..... .....**80**
Figure 39: Représentation Graphique de la répartition des patients selon le poids.....**81**
Figure 40: Représentation Graphique de la répartition des patients selon la morphologie.....**82**
Figure 41: Représentation Graphique de la répartition des patients selon le facteur de tabagisme..... **83**
Figure 42: Représentation Graphique de la répartition selon les patients souffrent d'une infection urinaire..... **85**
Figure 43: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon le régime alimentaire..... **86**
Figure 44: Représentation Graphique de la répartition des patients atteints de la CBP selon les antécédents familiaux..... **87**

Figure 45: Représentation Graphique des complications touchante les patients atteints de la CBP.....**88**
Figure originale 01:le sérum obtenu.....**49**
Figure originale 02: Microscope à fluorescence.....**49**
Figure originale 03: Réactif d'IFI sur TS.....**51**
Figure originale 04: Lame d'IFI sur TS.....**51**
Figure originale 05: Boite des réactif d'IFI sur TS.....**51**
Figure originale 06: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du foie) **52**
Figure originale 07: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu de l'estomac) **52**
Figure originale 08: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du rien).....**52**
Figure originale 09:Réactif d'IFI sur Hep-2.....**54**
Figure originale 10: Une lame d'IFI sur Hep-2.....**54**
Figure originale 11: Boite des réactif d'IFI sur Hep-2 (NOVA Lite).....**54**
Figure originale 12: Aspect Homogène sur Hep2.....**55**
Figure originale 13: Plaques d'ELISA.....**58**
Figure originale 14: Réactif d'ELISA(MIT3).....**58**
Figure originale 15: Boite des réactif d'ELISA (MIT3).....**58**

❖ Liste des tableaux: Page

Tableau I : Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP.....**28**
Tableau II: Les types des anticorps anti-mitochondriaux et les maladies associées.....**32**
Tableau III: Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Sheuer.....**37**
Tableau IV: Maladies auto-immunes associées à la CBP.....**40**
Tableau V: Traitement spécifique aux symptômes de la CBP.....**42**
Tableau VI: Interprétation des résultats d'ELISA (M2 QUANTA LITE).....**57**
Tableau VII:Répartition de 234 patients selon le type des hépatopathies auto-immunes.....**60**
Tableau VIII: Les tests du bilan immunologique concernant les patients atteints de la CBP....**67**
Tableau IX:Résultat de l'IFI sur triple substrat (1er cas clinique).....**91**
Tableau X: La recherche des Antigènes solubles par ELISA (QUANTA LITE).....**93**
Tableau XI: La recherche des Antigènes insolubles par ELISA (QUANTA LITE).....**94**
Tableau XII: Résultat de l'IFI sur triple substrat (3eme cas clinique).....**98**

❖ Listed'abréviation:

aAc anti-ADNdb: auto-AntiCorps anti-ADN double brain.

aAC: auto- AntiCorps

AAM2: Auto-anticorps Anti-Mitochondries de type **2**

AAN : Auto-Anticorps anti-Nucléaire.

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

AC anti LKM1: Anticorps anti-Liver Kidney Microsoma 1.

AC Anti-ML: Anticorps anti-Muscle Lisse.

Ac anti-SLA/LP : Anticorps anti-Soluble Liver Antigen/ Liver and Pancreas.

AC: AntiCorps

AGA : American Gastroenterological Association

ALAT:ALanineAmino-Transfirase.

AMA: Anti-Mitochondria Autoantibodies

AML: Anti-Muscle Lisse.

ANA: Anti-Nuclear Autoantibodies

ANCA : Atypical anti-Neutrophil Cytoplasmics

Anti LC1: Anti-Liver Cytosol 1

Anti-LC1 : Anti-Cytosol 1

Anti-M2: Anti-Mitochondrie de type 2

ASAT:ASpartateAmino-Transfirase.

ATP: Adénosine TriPhosphate

AUDC: Acide UrsoDésoxyCholique

BCOADH : Branched Chain 2-Oxo Acid Dehydrogenase.

BCR : B Cell antigen Receptor.

CBP: Cirrhose Biliaire Primitive.

CD4: Cluster of Differentiation 4

CD8: Cluster of Differentiation 8

CEB: Cellule Epithéliale Biliaire.

CHU: Centre Hospitalisation Universitaire.

CM: Concentration Moléculaire

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de Classe II.

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène.

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive.

DO: Densité Optique.

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA: Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay.

FAN: Facteur Anti-Nucleaire

FtsZ : Filamentoustemperature sensitive protein Z

GAM: IgG IgA IgM

H/F: Homme/ Femme.

HAI:Hépatite Auto-Immune.

HAI-1:Hépatite Auto-Imuune de type 1

HAI-2: Hépatite Auto-Imuune de type 2

HDL: High-Density Lipoproteins

HEp-2: Human Epithélioma Cells-2

HLA: Human LeukocyteAntigen

HRP: HorseRadishPeroxidase

HTA: HyperTentionTrtérielle

HTP: HyperTention Portale

IBD : Inflammatory Bowel Disease.

IF: ImmunoFluorescence

IFI: ImmunoFluorescence Indirecte.

Ig : Immunoglobulines

IgA: Immunoglobuline A

IgG: Immunoglobuline G

IgM: Immunoglobuline M

INR: International Normalized Ratio

IRF5: InterferonRegulatory Factor 5

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LDL: Low-Density Lipoproteins

LED: Lupus Erythémateux Disséminé

LES : Lupus Erythémateux Systémique.

LSN : Limite Supérieure de La Normale.

LTC : Lymphocytes T Cytotoxiques

MAI : Maladies Auto-Immunes.

MRC: Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

ND: Nuclear Dot

NFS: Numération-Formule Sanguine

NK : Natural Killer

OGDH : Oxo GlutarateDéhydrogénase

PAL: Phosphatase ALcaline

PBC: Primary Biliary Cirrhosis

PBH : Ponction- Biopsie Hépatique.

PBS: Phosphate-Buffered Saline.

PDC-E2 : Pyruvate Déshydrogénase E2 Complexe

PRR: Pattern Recognition Receptors.

PTPN22: Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 22

S.N.D: Signal nuclear dots

ScS : Sclérodermie Systémique

TCR : T CellantigenReceptor

TFR : Follicular Regulatory T Cells.

TMB: Tétra-Méthyle-Benzidine.

TP: Taux de Prothrombine

Treg : lymphocytes T régulateurs.

TS: Triple Substrat.

TSH: ThyroidStimulating Hormone.

USA: *United States of America*

Vit A: Vitamine A

vit D: Vitamine D

vit K: Vitamine K

VN: Volume Normal

γGT:gamma Glutamyl Transférase.



INTRODUCTION



Introduction

La cirrhose biliaire primitive est classée parmi les maladies auto-immunes, ces dernières sont des pathologies en rapport avec une dérégulation du système immunitaire. Elles sont devisées en deux types: les maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organe. Parmi les maladies spécifiques d'organe on a les hépatopathies auto-immunes qui sont des maladies inflammatoires chroniques du foie. La recherche des anticorps est d'une aide précieuse au diagnostic des différentes hépatopathies auto-immunes et permet leur classification. Cette dernière est représentée par l'hépatite auto-immune (HAI), la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cirrhose biliaire primitive (CBP). Une association entre l'hépatite auto-immune et l'une des deux (CSP ou CBP) forme un *overlap syndrome*. **(Yann-Erick et Luc; 2013) (Admou B; 2015)**

La CBP est une maladie hépatique cholestatiquerare, à l'origine d'une destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques par un processus inflammatoire chronique. Elle touche de manière prédominante le sexe féminin d'âge moyen.**(DominqueW; 2008) (Géraldine et Corpechot; 2014)**

Le Diagnostic de la cirrhose biliaire primitive repose sur la clinique, l'existence d'une cholestase biologique et la positivité des auto-anticorps anti mitochondrie (AAM2) et/ou antinucléaire spécifique (gp210 et Sp100); Le test de dépistage immunologique est l'IFI sur TS ou sur Hep2, l'identification se fait par le teste ELISA. L'histologie hépatique à visée diagnostique n'est plus préconisée qu'en l'absence d'AAM2.**(Semlali R; 2020)(Géraldine et Corpechot; 2014)**

La CBP s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, ce qui explique la tendance actuelle à faire un dépistage systématique.**(Mahmoudi M et *al;* 2014)**

Le problème qui se pose qu'elle est encore mal connue du grand public et chez le personnel médical en particulier, car sur le plan clinique il ya une ressemblance de cette pathologie avec les autres pathologies hépatiques et aussi à causes de la présence de cas de chevauchement entre les hépathopathies auto-immunes dont fait partie la cirrhose biliaire primitive, malgré une nette augmentation de son incidence au cours des dernières années, cette hausse peut être expliquée par l'amélioration des techniques immunologiques d'exploration.

La majorité des études publiées, ont été réalisées en Europe (Pr Poupoun) et aux USA (Thomas Berg et *al*). En Algérie nous avons trouvé juste quelque étude relative à la cirrhose biliaire primitive (CBP), comme l'étude de Dr DIB fadhal dans l'ouest algérien et une thèse de pharmacie en Blida (université Saad Dahleb) et aucun projet de fin d'étude à l'université Yahia Faress de Médéa.

Introduction

C’est dans ce contexte que s’inscrit notre étude réalisée à l'unité d'immunologie CHU Blida HASSIBA BEN BOUALI dont l’objectif principal est de déterminer l’intérêt de l’exploration immunologique dans le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive et desensibiliser le personnel médical sur l’intérêt d’un diagnostic précoce de cette maladie.

Notre travail est divisé en deux grandes parties:

- La partie rappel bibliographique: comporte un chapitre dévidé en deux parties. La première partie est consacrée pour quelques connaissances concernant l'auto-immunité et les hépatopathies auto-immunes, dont la deuxième partie est consacrée à la cirrhose biliaire primitive (épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, thérapeutique... etc).
- La partie pratique: nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur 68 patients atteints de la cirrhose biliaire primitive pris des 234 patients atteints d'hépatopathies auto-immunes.Et pour mieux comprendre la contribution des facteurs de risques que ce soit d’originegénétique ou environnementale et d'obtenir certains renseignements cliniques et personnels dans la manifestation de la cirrhose biliaire primitive,nous avons fait une étude prospective, qui a consisté à interroger les patients à l’aide d’une fiche de questionnaire au niveau de l’unité d’immunologieou par une appelle téléphonique. Notre étude prospective est réalisée sur 17 patients pris à partir de 68 patients. Et à la fin, nous avons décrire quatre cas cliniques intéressent.

À cause de la pandémie de COVID-19 (*coronavirus*) et le confinement qu'était commencé en 12 Mars 2020, nous n'avons pas pu terminer la partie pratique de notre étude et atteindre tous nos objectifs souhaités.

Objectifs de l'étude:

- Le but de notre étude est de déterminer la prévalence, et le type de maladies associées à la Cirrhose Biliaire Primitive et de déterminer leur impact sur le pronostic de la pathologie.
- Pour sensibiliser les gens que la cirrhose biliaire primitive ne devient plus rare.
- Définir l’importance du diagnostic clinique et biologique pour s’orienter à la suspicion de la Cirrhose biliaire primitive qui reste à conforter avec les données immunologiques.
- Connaitre les différents facteurs de risque qui peut être déclencheurs de la Cirrhose Biliaire Primitive.


BIBLIOGRAPHIE

I. Partie I

I.I.1. Immunité

Le système immunitaire est vital pour la survie, car il nous protège des agents pathogènes infectieux qui abondent dans l'environnement. Comme on pouvait s'y attendre, les déficiences immunitaires font des individus une proie facile aux infections. Mais le système immunitaire est lui-même capable de provoquer des lésions tissulaires et des maladies. Des exemples de troubles causés par des réponses immunitaires comprennent les allergies et les réactions contre les propres tissus et cellules d'un individu (auto-immunité).**(Allard L et al, 2013)**

La définition classique de l'immunité est la protection contre les agents pathogènes infectieux, et la réponse immunitaire normale est mieux comprise dans ce contexte. Les mécanismes de défense contre les microbes se répartissent en deux grandes catégories:**(Allard L et *al;* 2013)(Figure 01)**

I.I.2.Tolérance immunitaire

I.I.2.1. Définition

La tolérance immunitaire est le phénomène de non réponse à un antigène induit par l'exposition des lymphocytes à cet antigène. L'auto-tolérance fait référence au manque de réactivité aux propres antigènes d'un individu et sous-tend notre capacité à vivre en harmonie avec nos cellules et nos tissus.Parce que les récepteurs d'antigène des lymphocytes sont générés par recombinaison somatique de gènes de manière aléatoire, les lymphocytes avec des récepteurs capables de reconnaître les auto-antigènes sont générés en permanence, et ces cellules doivent être éliminées ou inactivées dès qu'elles reconnaissent les auto-antigènes, pour les empêcher de causer des dommages.**(Allard L et *al*; 2013)**

Les mécanismes d'auto-tolérance peuvent être largement classés en deux groupes:**(Figure 02)**

I.I.2.1.1.Tolérance centrale

Dans ce processus, les clones de lymphocytes T et B auto-réactifs immatures qui reconnaissent les auto-antigènes pendant leur maturation dans les organes lymphoïdes centraux (ou génératifs) (le thymus pour les cellules T et la moelle osseuse pour les cellules B) sont tués ou rendus inoffensifs. **(Allard L et *al*; 2013)**

La tolérance centrale, cependant, est imparfaite. Tous les auto-antigènes ne peuvent pas être présents dans le thymus, et donc les cellules T portant des récepteurs pour de tels auto-antigènes s'échappent vers la périphérie. Il existe une similarité dans le système à cellules B.**(Allard L et *al*; 2013)**

I.I.2.1.2.Tolérance périphérique

Plusieurs mécanismes font taire les cellules T et B potentiellement auto-réactives dans les tissus périphériques; ceux-ci sont mieux définis pour les cellules T. Ces mécanismes sont les suivants:

- Anergie: Les lymphocytes qui reconnaissent les auto-antigènes peuvent ne plus répondre fonctionnellement.
- Suppression par les lymphocytes T régulateurs: Une population de cellules T appelée cellules T régulatrices a pour fonction de prévenir les réactions immunitaires contre les auto-antigènes.
- Délétion par apoptose: Les cellules T qui reconnaissent les auto-antigènes peuvent recevoir des signaux qui favorisent leur mort par apoptose. **(Allard L et *al*; 2013)**

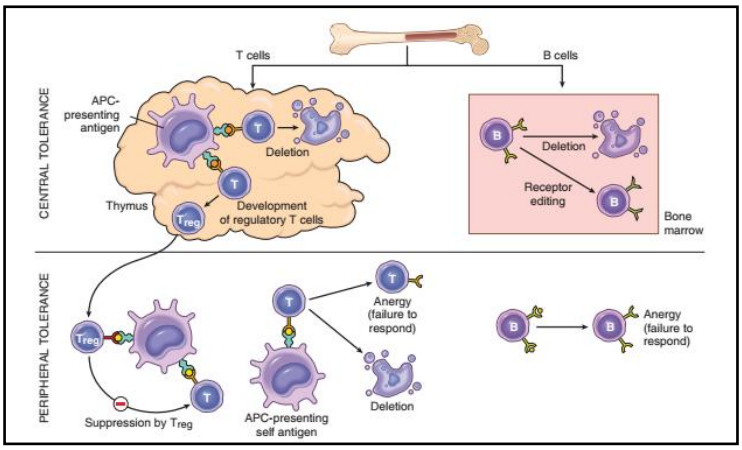


Figure 01:Mécanismes de tolérance immunologique aux auto-antigènes.

(Allard L et *al*; 2013)

I.I.2.2.Rupture de la tolérance immunitaire

Le système immunitaire existe normalement dans un équilibre dans lequel l'activation des lymphocytes, qui est nécessaire pour la défense contre les agents pathogènes, est équilibrée par les mécanismes de tolérance, qui empêchent les réactions contre les auto-antigènes. La cause sous-jacente des maladies auto-immunes est l'échec de la tolérance, qui permet aux réponses de se développer contre les auto-antigènes**.(Allard L et *al*; 2013)**

L'auto-immunité résulte d'une combinaison de l'hérédité de gènes de susceptibilité, qui peut contribuer à la dégradation de l'auto-tolérance, et de déclencheurs environnementaux, tels que les infections et les lésions tissulaires, qui favorisent l'activation des lymphocytes auto-réactifs. La génétique, ainsi que les interactions gène-environnement, sont complexes et difficiles à disséquer, à cause de quoi on ignore encore l'énigme de l'auto-immunité.**(Allard L et *al*; 2013)(Figure 03)**

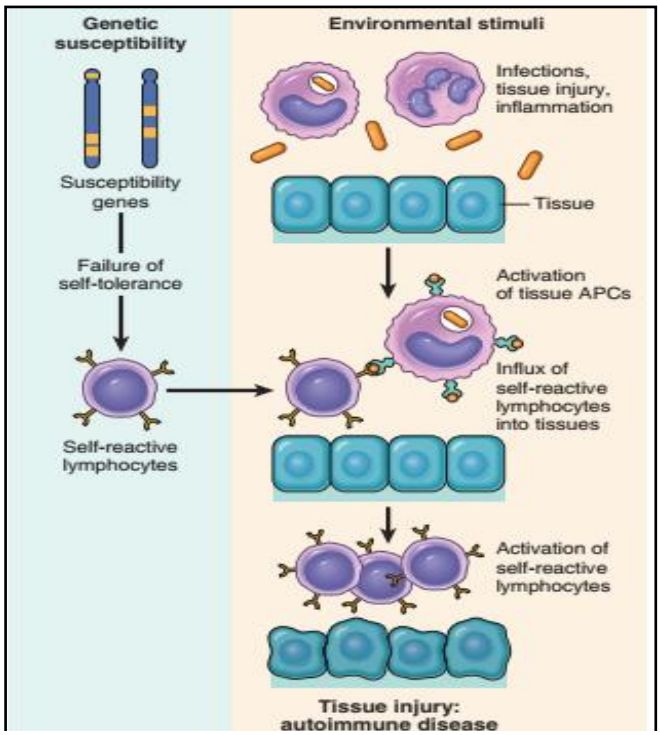


Figure 02: Pathogenèse de l'auto-immunité. **(Allard L et *al*; 2013)**

I.I.3.Hypothèses de l'apparition des maladies auto-immunes

On pense que les gènes de sensibilité et les déclencheurs environnementaux induisent un certain nombre de changements qui contribuent au développement de l'auto-immunité:

- Tolérance ou régulation défectueuse: La défaillance des mécanismes qui maintiennent l'auto-tolérance est fondamentale pour le développement des maladies auto-immunes.Cependant, malgré les progrès dans la compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire et de régulation, on ne sait pas pourquoi ceux-ci peuvent devenir défectueux dans la majorité des maladies auto-immunes courantes.
- Affichage anormal des auto-antigènes: Les anomalies peuvent inclure une expression et une persistance accrues des auto-antigènes qui sont normalement éliminés, ou des changements structurels de ces antigènes résultant de modifications enzymatiques ou de stress ou de blessures cellulaires. Si ces changements conduisent à l'affichage d'épitopes antigéniques qui ne sont pas exprimés normalement, le système immunitaire ne peut pas être tolérant à ces épitopes, permettant ainsi aux réponses anti-soi de se développer.
- Inflammation ou réponse immunitaire innée initiale: Les microbes ou les lésions cellulaires peuvent provoquer des réactions inflammatoires locales ressemblant à des réponses immunitaires innées, et celles-ci peuvent être des inducteurs critiques de la maladie auto-immune.

Bien qu'il s'agisse d'hypothèses attrayantes, lesquelles de ces anomalies jouent réellement un rôle dans une maladie auto-immune spécifique chez l'homme reste largement une question de spéculation.**(Allard L et *al*; 2013)**

I.I.4. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'unedérégulation du système immunitaire entraînant une réponseimmunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi à l'origine d'un processus pathologique . En l'absence de toute pathologie, il existe chez l'individu sain des lymphocytes B et des lymphocytes T autoréactifs, ainsi que des autoanticorps. L'apparition de manifestations auto-immunes est en règle la conséquence d'un défaut de vigilance/contrôle du système immunitaire entraînant une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi**.(Yann-Erick et Luc, 2013).**

Les lymphocytes T et B auto-réactifs activés vont entraîner la destruction des propres constituants de l'individu via plusieurs mécanismes, soit directement par les lymphocytes T cytotoxiques ou par les dépôts d'anticorps activant le système du complément, soit indirectement vial'activation d'autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Il peut s'agir aussi d'un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines populations de lymphocytes dont le rôle est de réguler le système immunitaire (les lymphocytes T régulateurs ou Treg) **.(Bonnotte.B; 2004)(Yann-Erick et Luc; 2013)**

On retrouve souvent un terrain génétique prédisposé : un patient présentant une MAI a souvent des antécédents familiaux de MAI, et un patient atteint d'une MAI est plus à risque de développer une autre MAI. À titre d'exemple, un patient qui a une thyroïdite autoimmune ou un diabète de type 1 est plus à risque de développer une maladie d'Addison. **(Yann-Erick et Luc;2013).**

L'incidence de certaines MAI varie considérablement en fonction de la population ou de l'ethnie étudiée. De même, il existe parfois une forte corrélation entre certains groupes HLA et l'apparition d'une MAIcomme dans la maladie cœliaque où plus de 95 % des patients sont porteurs du HLA DQ2 ou DQ8.**(Yann-Erick et Luc; 2013).**

Des études génétiques récentes ont mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènes impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire qui sont associés avec une ou plusieurs MAI. On peut mentionner comme exemple le lupus érythémateux systémique (LES) au cours duquel on a mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènes, notamment impliqués dans la

voie des interférons de type I comme *IRF5* et dans la voie de la transduction du signal du récepteur lymphocytaire B ou T comme*PTPN22*.**(Yann-Erick et Luc; 2013).**

D'autres facteurs favorisants, notamment environnementaux, sont impliqués à la fois dans la survenue des MAI (par exemple la silice pour la sclérodermie systémique [ScS]) et dans le déclenchement de poussées (comme les rayons ultraviolets pour le LES).**(Yann-Erick et Luc; 2013)**

Des toxiques et des médicaments peuvent favoriser certaines MAI comme on peut le voir dans le LES induit. **(Yann-Erick et Luc; 2013)**

Les facteurs hormonaux sont probablement également importants, même si cela n'a pas été formellement démontré, comme le suggèrent la prédominance féminine des personnes atteintes de MAI, l'aggravation de certaines MAI lors de la grossesse et la diminution habituelle de l'incidence après la ménopause.**(Yann-Erick et Luc; 2013)**

L'activation immunitaire peut être déclenchée par une infection, mais persiste ensuite en l'absence de tout antigène microbien détectable**.(Noel et lan; 5th édition)**

Il s'agît parfois même d'un mécanisme majeur du fait d'un mimétisme moléculaire entre antigène du pathogène et antigène du soi.On peut prendre comme exemple le syndrome de Miller-Fischer,une forme particulière de syndrome de Guillain-Barré faisant suite à une infection à *Campylobacter jejuni*, au cours duquel ont été mis en évidence des anticorps anti-gangliosides de type Gq1b qui reconnaissent à la fois la paroi de *C. jejuni* et des structures gangliosidiques au niveau des membranes de certaines neurones **.(Yann-Erick et Luc; 2013)**

Les manifestations cliniques et pathologiques d'une maladie auto-immune sont déterminées par la nature de la réponse immunitaire sous-jacente**.**Ellesont tendance à être chroniques, parfois avec des rechutes et des rémissions, et les dommages sont souvent progressifs**.(Allard L et *al*; 2013)**

I.I.5. Classification de maladies auto-immunes (systémiques et spécifique d'organe)

On distingue classiquement les MAI systémiques et les MAI spécifiques d'organe.

I.I.5.1.Maladies auto-immunes systémiques (non spécifique d'organe)

Le processus auto-immun est dirigé vis-à vis de multiples organes ou de structures antigéniques retrouvées dans de nombreux organes. Dans les MAI systémiques, les mécanismes mis en jeux sont souvent plus complexes, et les mécanismes lésionnels peuvent différer en fonction de l'organe touché. En effet, on ne retrouve pas une cible antigénique unique comme c'est le cas des MAI

spécifique d'organe.**(Yann-Erick et Luc; 2013)**

Parmi ces MAI non spécifiques d'organe, on distingue le groupe des vascularites systémiques (ce cas touche la paroi des vaisseaux) et les connectivites (Elles sont en général caractérisées par la présence d'auto-anticorps anti-nucléaire (AAN)).**(Yann-Erick et Luc; 2013)**

I.I.5.2.Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Les MAI spécifiques d'organe sont caractérisées par une réaction immunologique dirigée spécifiquement contre un organe ou un tissu cible:thyroïde, estomac, foie... donnant ainsi une thyroïdite auto-immune, une gastrite auto-immune, hépatopathies auto-immunes....ect.
Les mécanismes d'action dans les MAI spécifiques d'organe sont variés, faisant appel à l'immunité humorale et/ou cellulaire aboutissant à la destruction ou la dysfonction d'un tissu ou d'un organe cible. Il est fréquent que des MAI spécifiques d'organe s'associent chez un même patient, ou que l'on retrouve des antécédents familiaux d'une ou plusieurs MAI**.(Yann-Erick et Luc; 2013)**

I.I.6. Hépatopathies auto-immunes

Les hépatopathies auto-immunes sont des maladies rares touchant essentiellement les femmes, Ellesincluent 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 **.(Gdoura H et *al* ; 2018) (Voire Annexe 01)**

Les mécanismes immunopathologiques des hépatopathies auto-immunes ne sont pas tous clairement élucidés**.**Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer le début d'une réponse hépatique auto-immune, aucun événement initiateur unique ne pouvant expliquer tous les cas d'auto-immunité**.** Néanmoins, ceux relatifs à l'HAI et à la CBP semblent de mieux en mieux connus**.(Brahim I et *al*;2017)(Juan et Jean-pierre; 2007)**

Leur mécanisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs : des virus, des bactéries, des médicaments ou d'autres xénobiotiques comme agents déclenchant de l'auto-immunisation. De plus, le processus semble génétiquement modulé du fait d'une forte association avec des marqueurs génétiques tels que les molécules HLA-A1, B8, DR3 ou DR4 . Ces maladies sont caractérisées par un polymorphisme anatomo-clinique etimmunobiologique, pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, donc de prise en charge médicale **.(Brahim I et *al*;2017)**

I.I.6.1.Hépatite auto-immune (HAI)

Les hépatites auto-immunes sont des maladies de cause inconnue**,**dans laquelle une perte de tolérance contre le tissu hépatique est présumée**,** affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une prédominance féminine. **(Corpechot et Chazouillères; 2010) (Mauss et *al*; 2018)**

Selon le profil en auto-Ac, les HAI ont été catégorisées en deux types:

- Le type I caractérisé par la présence d'un AC Anti-ML ou antinucléaire, plus fréquent chez les adultes, surtout chez les femmes.
- le type II caractérisé par la présence d'un AC anti LKM1 (liverkidneymicrosoma), plus fréquent chez les enfants et les adolescents**.(DIB F; 2015)**
- l'existence de l'HAI de type 3 est sujette à des controverses, et est définie par la présence d'Ac anti-SLA/LP. Cependant, les récentes données suggèrent que les individus ayant ces auto-Ac présentent des manifestations cliniques et histopathologiques similaires à celles de l'HAI de type-1, ce qui oblige à la considérer ainsi. **(Brahim et *al*;2017)**

- **Historique et épidémiologie**

HAI décrite pour la première fois par Waldenström en 1950 comme une forme d'hépatite chronique chez les jeunes femmes présentant un ictère, des gamma globulines élevées et une aménorrhée, qui ont finalement conduit à une cirrhose du foie .Un effet bénéfique des stéroïdes a été décrit dans la cohorte de patients rapportée et donc les bases ont été jetées pour la première maladie hépatique chronique jugée curable par la pharmacothérapie. L'HAI a ensuite été reconnue en association avec d'autres syndromes auto-immuns extra-hépatiques et la présence d'anticorps antinucléaires (ANA) a conduit au terme d'hépatite "lupoïde"par Mackay en 1956**.** Cette appellation a été abandonnée car il est maintenant bien établi que l'atteinte hépatique sous forme d'HAI n'est pas une manifestation habituelle du lupus. **(Mauss et *al*; 2018) Corpechot et Chazouillères; 2010)**

En Europe son incidence est de l'ordre de : 0,1-1,9/100.000 habitants par an. Saprévalence serait entre 5-20 cas/100.000 habitants mais elle est variable d'un pays à unautre, elle est aussi fréquente que la CBP ou le LED. Au japon l'incidence estbeaucoup plus faible, elle est de l'ordre de 0,01-0,08/100.000 habitant par an**.** La susceptibilité à l'auto-immunisation au cours de l'HAI résulte de l'interaction de plusieurs facteurs incluant l'âge, le sexe, la prédisposition génétique et l'environnement.Elles peuvent débuter à tout âge, mais particulièrement fréquentes entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans, et touchent à la fois les hommes et les femmes. **(DIB F; 2015)(Brahim I et *al*; 2017)**

- **la pathogenèse**

Sa physiopathologie est encore mal connue. Des virus hépatotropes, des bactéries,des médicaments et des toxiques ont été impliqués et discutés dans la pathogénie deshépatites auto-immunes mais jamais prouvés .Une hypothèse génétiquecomplexe a été avancée, car il y a plusieurs cas ou on retrouve la même pathologiechez deux ou plusieurs membres d'une même famille. Le mode de transmissioncomplexe est inconnu et implique un ou plusieurs gènes .Néanmoins il semble qu'un facteur environnemental : soit une prise médicamenteuse , soit uneatteinte virale sur un terrain prédisposé génétiquement, puisse favoriser une atteinteauto-immune. **(Brahim et *al*;2017)**

- **Diagnostic Clinique, biologique, immunologique et histologique(Voire Annexes 02, 03)**

L'hépatite auto-immune fait partie du syndrome d'hépatite chronique qui se caractérise par une inflammation hépatocellulaire soutenue pendant au moins six mois et une élévation de l'ALAT et de l'ASAT de 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Chez environ 49% des patients atteints d'HAI, un début aigu d'HAI est observé et de rares cas d'HAI fulminante ont été rapportés**.(Mauss et *al*;2018)**

Dans la plupart des cas, cependant, la présentation clinique n'est pas spectaculaire et se caractérise par de la fatigue, des douleurs dans le quadrant supérieur droit, un ictère et parfois aussi par un érythème palmaire et un naevi d'araignée. Aux stades ultérieurs, les conséquences de l'hypertension portale dominent, notamment l'ascite, les saignements des varices œsophagiennes et l'encéphalopathie**.(Mauss et *al*; 2018)**

Ces auto-anticorps sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte (IFI). Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti-nucléaires (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol (anti-LC1). Les deux premiers anticorps sont souvent associés. Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune.**(Corpechot et Chazouillères;2010)**

Malgré l'absence de signes histologiques spécifiques, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée .Les HAI sont caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance péri-portale « piece-mealnecrosis » d'intensitésouvent marquée**.(Corpechot et Chazouillères;2010)**

I.I.6.2.Cholangite sclérosante primitive (CSP)

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique rare et chronique de cause inconnue,affecte préférentiellement les patients de sexe masculin**,** qui est couramment associée à la maladie intestinale inflammatoire (IBD) et caractérisée par une fibrose oblitérative

progressive de l'arbre biliaire. Ce processus inflammatoire se traduit par une multifocale intra et/ou extra-hépatique et se détruit progressivement de grands canaux biliaires conduisant éventuellement à une cirrhose biliaire et à une tumeur maligne.**(Olivier C; 2012)(Mauss et *al*; 2018) (Neelam G et *al*; 2017)**

- **Historique et épidémiologie**

La CSP a été décrite pour la première fois en 1867 par Hoffman. L'incidence de la CSP varie considérablement d'un pays à l'autre, mais augmente avec le temps.Cette variabilité peut être liée à la sensibilité à l'antigène leucocytaire humain (HLA).(**Neelam G et *al*; 2017) (Mauss et *al*; 2018)** L'incidence est de 1/100.000 habitants. Sa prévalence n'est pas bien connue,mais elle peut être estimée entre 8-14/100.000 habitants pour les hommes et 6,8/100.000 habitants pour les femmes.Toutes les racespeuvent être touchées. C'est une maladie masculine le plus souvent dans 70%.Elle affecte le sujet entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune et l'âge moyen est de 40ans**.(DIB F; 2015)**

- **la pathogenèse**

L'étiologie de la CSP est inconnue. Une hypothèse plausible propose que la pathogenèse de la CSP dépende de l'interaction des agents toxiques ou infectieux acquis avec certains facteurs héréditaires. Plusieurs observations concordent avec un rôle important des facteurs génétiques**.(Juan et Jean-pierre; 2007)**

CSP est également connu pour fonctionner dans les familles. Ceux qui ont des frères et sœurs ou d'autres parents au premier degré qui ont une CSP sont plus susceptibles de développer une CSP que la population générale, et sont plus susceptibles de développer une IBD **.(Neelam G et *al*; 2017) (Hiroyuki et *al*; 2017)**

Il y a un risque 100 fois plus élevé de développer une CSP chez les frères et sœurs, cependant, le modèle spécifique de l'hérédité est beaucoup plus complexe**.** L'antigène leucocytaire humain (HLA) B8, B27, HLA-DRW52 et d'autres haplotypes HLA sont connus pour être impliqués dans l'apparition de la CSP**.(Neelam G et *al*; 2017) (Hiroyuki et *al*; 2017)**

En raison de l'association des IBD avec la CSP, une hypothèse de «fuite intestinale» a également été postulée **.**le cas d'une CSP étant compliquées avec la IBD comprennent le fait qu'il y a une inflammation active dans les voies intestinales des patients atteints de IBD, la perméabilité de la muqueuse intestinale est favorisée, le microbiote intestinal et les composants bactériens sont liés à

l'apparition de La CSP et l'absorption de l'acide biliaire produit par le tractus intestinal entraînent des dommages au foie et aux voies biliaires .(**Neelam G et *al*; 2017) (Hiroyuki et *al*; 2017)**

- **Diagnostic Clinique, biologique, immunologique et histologique(Voire Annexes 02,03)**

La CSP se caractérise cliniquement par une douleur dans le quadrant supérieur, un prurit, une anorexie et de l'ictère et la fièvre,Beaucoup ont une hépatomégalie ou une splénomégalie, mais seule une faible proportion présentera des signes d'hypertension portale, mais jusqu'à 50% des patients ne présentent pas de symptômes**.(Mauss S et *al*; 2018) (Keith D et *al*; 2015)**

Le diagnostic est établi par un profil biochimique typique de cholestase avec élévation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et de la gamma glutamyl transférase (Gamma GT).**(Mauss S et *al*; 2018)**

Il n'existe pas d'Ac spécifique de la CSP, la sérologie identifie régulièrement des auto-anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles atypiques (x-ANCA ou p-ANCA) chez jusqu'à 80% des patients, bien que ceux-ci ne soient pas spécifiques à la maladie et puissent également survenir chez les patients atteints de colite ulcéreuse sans CSP. L'important degré d'homologie de structure entre la protéine bactérienne FtsZ (« Filamentoustemperature sensitive protein Z ») impliquée dans la division cellulaire et la bêta-tubuline proposée comme cible des p-ANCA atypique est en faveur d'une participation bactérienne à la maladie. Cette protéine FtsZ est abondante dans la microflore intestinale et pourrait expliquer l'association fréquente de la CSP aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. **(Catherine J et *al*; 2017) (Mauss et *al*; 2018)**

Les résultats caractéristiques de la cholangiographie et une biopsie typique montrant une fibrose annulaire autour des voies biliaires, qui n'est pas présente chez tous les patients. La biopsie du foie chez les patients présentant des signes radiographiques de CPS n'est pas nécessaire pour le diagnostic, elle peut être normal lorsque seuls de grands canaux sont impliqués.**(Roger C et *al*;2017)** (**Mauss S et *al*; 2018)**

I.I.6.3.Syndrome du chevauchement (*overlapsyndrome*)

Le syndrome de chevauchement indique la coexistence de 2 maladies hépatiques auto-immunes ou plus chez le même individu, survenant simultanément ou séquentiellement. Des cas de chevauchement d'hépatite auto-immune (HAI) avec une cholangite biliaire primitive (CBP) et d'HAI avec une cholangite sclérosante primitive (CSP) sont connus et ont défini des critères de diagnostic. Un chevauchement entre la CBP et la CSP n'a été signalé que dans quelques rapports de cas. La cause de la rareté de cette entité par rapport à d'autres syndromes de chevauchement n'est pas claire**. (Sridhar S et *al*; 2018)**

En 1987, Brunner et Klinge sont les premiers à décrire des cas d'*overlap syndrome*. Le terme *overlap syndrome* ou syndrome de chevauchementévoque qu'il y a chez le même malade les caractéristiques après évaluationbiochimique, immunologique, et histologique de deux maladies auto-immunes différentes dans un même organe**.** Les malades doivent cependantprésenter les critères typiques d'une maladie auto-immune, avec quelques traits d'unedeuxième pathologie hépatobiliaire auto-immune à savoir une CBP ou une CSP. Untableau clinique dans lequel une maladie accompagne une autre, pour une courte oumême pour une période plus longue, ne devrait pas être décrit comme un *Overlapsyndrome* mais deux pathologies en même temps chez un même malade**. (DIB F; 2015) (Figure 04)**

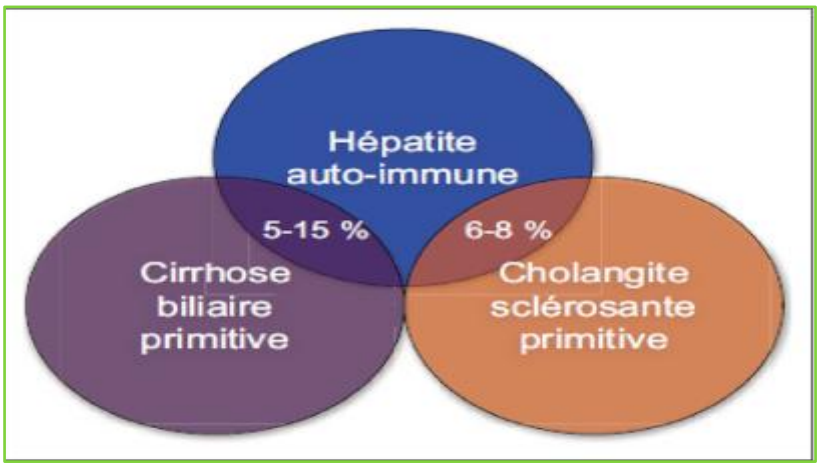


Figure 03: Représentation schématique des syndromes de chevauchement**.(Brahim et *al*; 2017)**

I.I.6.4.1.syndrome de chevauchement CBP/HAI (*Overlap syndrome*)

Le syndrome de chevauchement cirrhose biliaire primitive (CBP) – hépatite auto-immune (HAI) correspond à l'association simultanée ou consécutive d'au moins 2 des 3 critères diagnostiques habituellement reconnus dans les 2 affections. La prévalence de ce syndrome est de l'ordre de 8-20 % de l'ensemble des CBP et des HAI diagnostiquées en tant que telles. **(Leila S et *al*; 2004)**
Ces formes mixtes concernent environ 10 % des patients atteints de la CBP**.(Dominique W; 2008)**

- **Diagnostic(Figure 05)**

❖ Les signes devant faire suspecter une HAI sont :

• une élévation de l'activité des transaminases supérieure à cinq fois la normale.

• une élévation des IgG supérieure à deux fois la normale ou la présence d'anticorps anti-muscle lisse de type actine supérieurs ou égaux à 1/80.

• des lésions inflammatoires périportales ou lobulaires marquées.

les signes de CBP peut être posé si deux des trois critères suivants sont présents:

• signes biochimiques de cholestase en l'absence d'anomalie échographique des voies biliaires

(phosphatases alcalines > 2 × N, gamma GT > 5 × N) .

• anticorps anti-mitochondries de type 2 supérieurs ou égaux à 1/40.

• lésions histologiques caractéristiques de CBP (cholangite destructrice non suppurée) ou compatibles (inflammation portale, granulomes, ductules, ductopénie).**(Dominique W; 2008)**

Il n'existe pas de consensus pour les critères diagnostiques de syndrome de chevauchement CBP/ HAI. Les critères proposés par Chazouillères et al en 1998 sont la présence d'au moins deux des troiscritères principaux de CBP et présence d'au moins deux des trois critères d'HAI **.**

(Dominique W; 2008)

Des aAc anti-SLA ont également été décrits dans 15 à 30 % de ces formes. Bien que très spécifiques du LES, les aAc anti-ADNdb apparaissent également comme des marqueurs diagnostiques de l'HAI-1 et des formes mixtes CBP/HAI-1. Dans l'étude de Muratori en 2009, les prévalences des aAc anti-ADNdb détectés par IFI sur CrithidiaLuciliae dans les CBP et les HAI-1 étaient respectivement 3 % et 26 %. Ces auteurs ont également montré que la présence simultanée d'aAc AAM2 et d'Ac anti-ADNdb pouvait aider au diagnostic des formes mixtes CBP/HAI. **(Catherine J et *al*; 2017)**

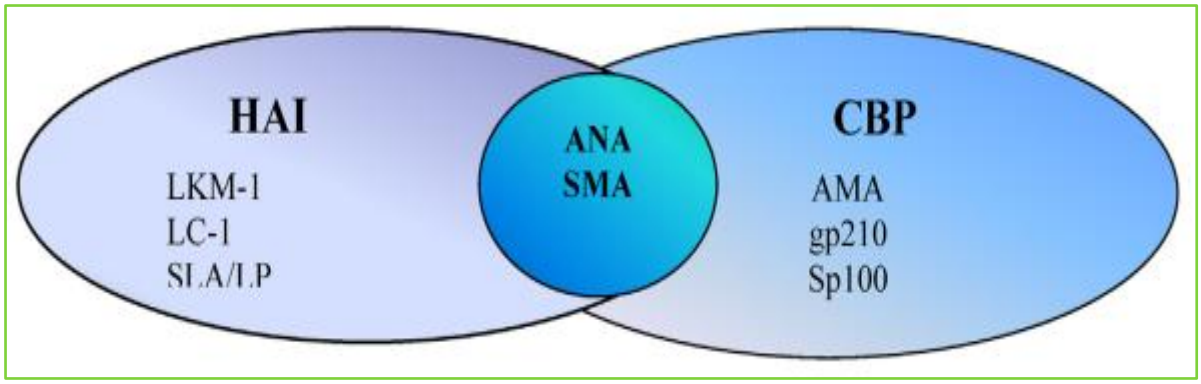


Figure 04: Auto-anticorps et leur rôle discriminant au cours du syndrome de chevauchement HAI-CBP. **(Brahim et *al*;2017)**

I.I.6.4.2. Autres syndrome de chevauchement (*overlap syndrome*) CSP/HAI

La CSP et l'HAI peuvent coexister chez le même patient et la prévalence de l'hépatite auto-immune chez les patients atteints de CSP est d'environ 10%, mais elle a varié de 1,4% à 17% dans diverses études sur des patients atteints de CSP.**(Keith D et *al*; 2015)**

Les patients atteints d'HAI et du syndrome de chevauchement de la CSP ont tendance à être âgés de moins de 25 ans et ont des tests biochimiques sériques et des auto-anticorps suggérant une HAI. Une étude a suggéré qu'une grande proportion d'enfants atteints d'HAI développaient par la suite

des preuves cholangiographiques de la CSP. Sur la base de ces données, il est raisonnable de recommander que des tests supplémentaires pour l'HAI soient appropriés chez les jeunes patients atteints de CSP ou ceux dont les taux d'aminotransférases sont plus élevés que prévu, généralement > 5 × la limite supérieure de la normale.**(Keith D et *al*; 2015)**

De même, il semble raisonnable de recommander la MRCP (Magnetic Resonance Cholangio-pancreatography) chez les patients plus jeunes (c'est-à-dire <25 ans) atteints d'HAI, qui ont une PAL sérique élevée généralement > 2 × la limite supérieure de la normale.**(Keith D et *al*; 2015)**

I. Partie II : La cirrhose biliaire primitive

I.II.1.Foie

En grec, le foie se disait hêpar. Ce mot sert de racine aux termes scientifiques qui se rapportent au foie **(Académie française2017).**

I.II.1.1. Anatomie (Figure 06) (Figure 07)

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il représente à peu près 2% de notre poids et pèse en moyenne 1,5 kg et placé sous les poumons. Il appartient au système digestif et situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Cet organe est partiellement protégé par les côtes.Il est localisé à droite de l'estomac, au dessus du duodénum.

Le foie se divise en 2 parties :

- Le lobe droit qui représente environ 75 % du volume,
- Et le lobe gauche.

Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé.La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit.Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie.

C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs. **(Orania C et Demis C; 2015)(Mayoly S; 2019)**

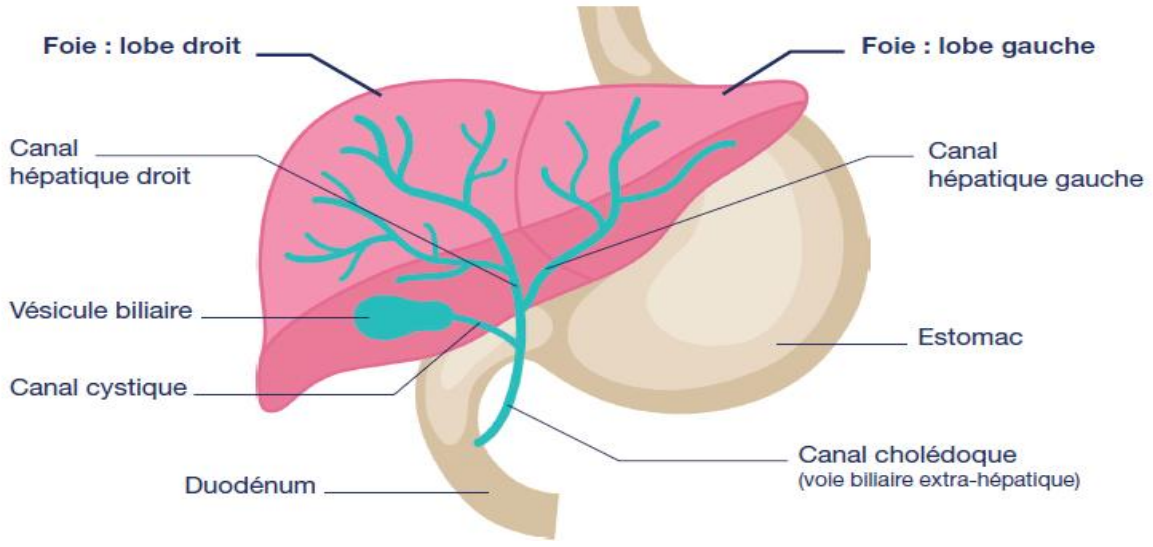


Figure 05: Schéma de l'anatomie du foie**(Mayoly; 2019).**

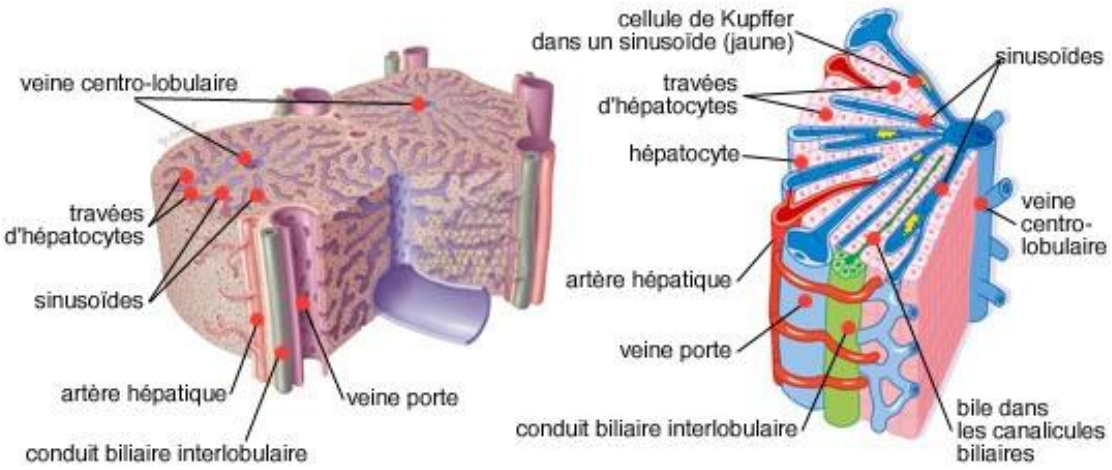


Figure 06: Anatomie microscopique du foie**(Laurnet B et Harry S; 2014)**

I.II.1.2.Histologie

La surface externe du foie est recouverte d'une capsule composée de tissu collagène appelé capsule de Glisson, recouverte d'une couche de cellules mésothéliales du péritoineL'intégrité structurelle du foie est maintenue par un maillage délicat de matrice extracellulaire sous la forme d'un maillage fin de fibres de réticuline(collagène de type III).Ce maillage de la réticuline soutient à la fois les hépatocytes et les cellules de la muqueuse sinusoïdale (cellules endothéliales).**(Barbara Y et *al*; 2013)**

La principale cellule fonctionnelle du foie est un type de cellule épithéliale appelé hépatocyte.**(Barbara Y et *al*; 2013)**

Ces cellules sont disposées en plaques minces séparées par de fines sinusoïdes vasculaires à travers lesquelles circule le sang. Elle sont de grandes cellules polyédriques avec des noyaux ronds, de la chromatine dispersée en périphérie et des nucléoles proéminents.**(Barbara Y et *al*; 2013)**

Les sinusoïdes sont bordées d'un endothélium (Les cellules endothéliales) fenêtré discontinu qui n'a pas de membrane basale et est séparé des hépatocytes par un espace étroit (l'espace de Disse); qui contient les cellules étoilées du foie. Et le troisième type de cellule, connu sous le nom decellulesKüpffer, elles font partie du système de défense monocyte-macrophage. **(Barbara Y et *al*; 2013)**

Les cellules du foie sont organisées en lobules**(Figure 08)**. Ces lobules sont schématiquement hexagonaux et centrés autour d'une veine, dite « centrolobulaire ». Entre les lobules se trouvent les espaces portes sont positionnées aux angles de l'hexagone. Ils participent à l'irrigation sanguine des

lobules et à l'excrétion des éléments synthétisés par les cellules du foie, notamment la bile. **(MayolyS; 2019)**

Pour ce faire, ces espaces comportent :

- Une branche de la veine porte.
- Une ou deux branches de l'artère hépatique.
- Un ou deux conduits biliaires interlobulaires.**(MayolyS; 2019)**

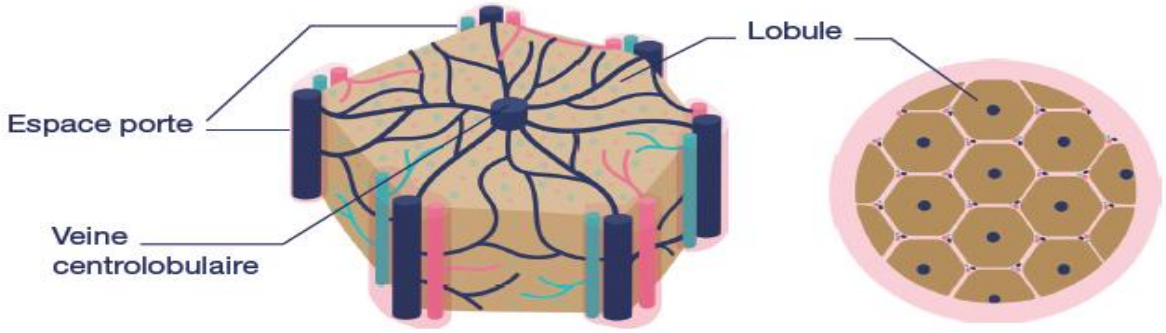


Figure 07: Schéma d'un lobule hépatique**(Mayoly S; 2019)**

I.II.1.3.Voies biliaires**(Figure 09)**

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de voies biliaires. Ils collectent la bile et la mènent à la sortie du foie dans le canal cholédoque. Ce canal débouche dans le duodénum. Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire, elle est reliée au canal cholédoque par le canal cystique.**(Orania C et Demis C; 2015)**

On distingue les voies biliaires intra-hépatiques (minuscules canaux qui se réunissent en canaux plus gros et qui forment le canal hépatique) et extra-hépatiques (les canaux qui émergent du foie pour rejoindre les intestins) **(BouchirebH et FennicheA; 2018)**

Les principaux canaux biliaires à l'extérieur du foie sont appelés collectivement l'arbre biliaire extra-hépatique.**(Barbara Y et *al*; 2013)**

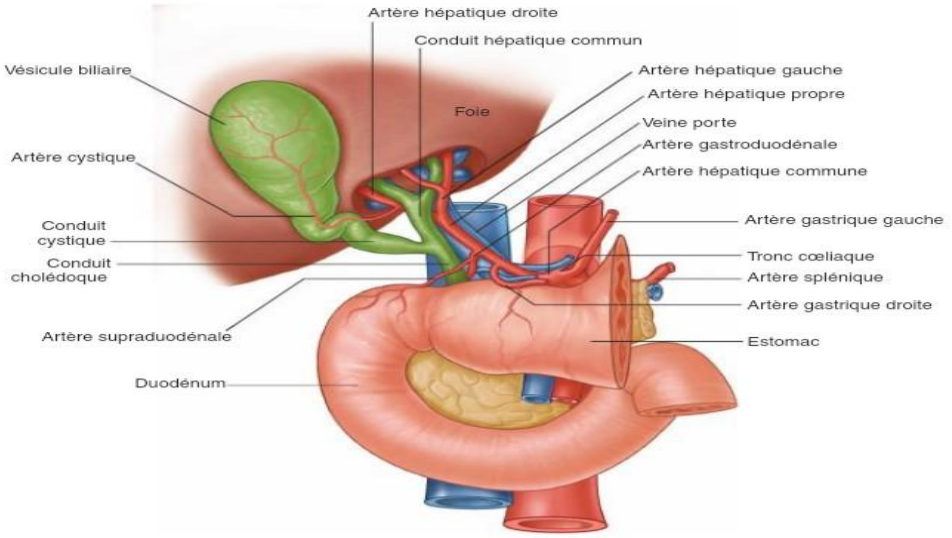


Figure 08: Vascularisation et voies biliaires du foie**(Laurnetet Harry ;2014).**

I.II.2. Définition de la CBP

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une hépatopathie chronique auto-immune caractérisée par l'apparition progressive d'une cholestase**(Caroline C et *al*; 2007).**Elle se caractérise par une destruction des canaux biliaires de petite taille liée à une infiltration lymphocytaire. La CBP affecte préférentiellement la femme (dans 90 % des cas) d'un âge plus de 40 ans.**(LemoinneS; 2018)**

Le risque de CBP est augmenté en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'affections auto-immunes**(Magali G et Sophie D;2012).**Du fait de sa pathogénie, la CBP s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, ce qui explique la tendance actuelle à faire un dépistage systématique**(Mahmoudi M et *al*; 2014)**.On suppose aujourd'hui que le déclenchement d'une CBP résulterait comme d'autres maladies auto-immunes, d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux multiples. C'est une maladie à médiation essentiellement cellulaire mais des auto-anticorps associés à la maladie sont particulièrement utiles au diagnostic.**(Magali G et Sophie D;2012)**

La proposition de changement de nom de la cirrhose biliaire primitive en " cholangite biliaire primitive " a été approuvée par le conseil d'administration de l'EASL en novembre 2014, par le conseil d'administration de l'AASLD en avril 2015 et par le conseil d'administration de l'American Gastroenterological Association (AGA) en juillet 2015.**(Ulrich B et *al*; 2015)**

L'ancienne appellation «cirrhose biliaire primitive» n'est plus utilisée car elle désigne les patients comme ayant une cirrhose, ce qui n'est souvent pas le cas. Cependant, l'acronyme PBC reste inchangé.**(Mauss Bet *al*; 2020)**

I.II.3. Historique

La cirrhose biliaire primitive a été décrite pour la première fois par Addison et Gull en 1851 **(DIB F;2015).**

Hanot, en 1876 établit son origine hépatique. Un siècle après sa description, Mac Mahon et Tannhäuser lui donnèrent le nom de « cirrhose biliaire xanthomateuse»pour cette maladie, en raison de l'association d'une destruction des petits canaux biliaires, dépôt sous cutané jaunâtre de particules de cholestérol (xanthomes) avec une évolution vers la cirrhose **(Bouchireb H et FennicheA; 2018).**

Le terme de CBP n'est apparu qu'en 1949 Dauphinee et al en 1949 a utilisé pour la première fois le terme CBP mais était Ahrens et al en 1950qui a rendu compte d'un groupe de les femmes âgées atteintes d'ictère progressif, de prurit et hépatosplénomégalie**(Elias K et George N; 2015).**H. Popper en fait une description histologique en 1965 et S. Sherlock découvre les anticorps anti mitochondrie la même année.**(DIB F;2015)**

I.II.4.Epidémiologie

La CBP est une maladie rare qui se produit dans le monde entier dans une distribution géographique inégale.L'âge d'apparition serait entre 35 et 45 ans.**(Gross RG et Odin JA; 2008)(Caroline C et *al*; 2007)**

L'âge médian du diagnostic est d'environ 50 ans, avec un large éventail de 20 à 90 ans, et 90% des patients sont des femmes. **(James S P; 2007)**

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. Cette maladie n'est jamais retrouvée à l'enfance ni à l'adolescence.**(DIB F;2015)**

Depuis la première étude descriptive de l'épidémiologie de la CBP en 1974, d'importantes la variation de l'incidence et de la prévalence de cette maladie a été dans le monde, bien qu'une augmentation de la prévalence soit systématiquement signalée parmi les membres de la famille de ceux qui ont la CBP. **(James S P;2007)**

Les patients atteints de la CBP ont des antécédents familiaux de CBP à un taux de 1% à 6%. Une étude a montré une prévalence de 0,72% de la CBP chez les parents au premier degré, prévalence de 1,2% chez la progéniture**(Reddy K R et Faust T;2006)**.Dans 2% des cas on retrouve une CBP chez la sœur, la mère ou la fille de la malade.**(DIB F;2015)**

Il y a une grande variation de l'incidence et de la prévalence de CBP dans le monde De plus, il existe une tendance à augmenter au fil des ans **(Elias K et George N; 2015)**.L'incidence de CBP est de 5-10 cas /milliond'habitants, mais dans certaines régions elle est en nette augmentation. Sa prévalence est de l'ordre de 10-90/100.000 habitants ; en France elle est estimée à 200/ million ; elle est plus importante en Europe du nord notamment en Scandinavie, en Angleterre.**(BouchirebH et FennicheA; 2018)**

En regardant les populations non seulement en Europe, mais aussi au nord des USA, Australie, Moyen-Orient et Asie. Comme l'ont noté Prince et James dans leur excellente revue de la CBP publiée en 2003, cependant, des études individuelles qui suivre les tendances d'une population donnée au fil du temps et celles qui rendent compte de la variation de la fréquence CBP dans une région donnée s'est révélée particulièrement utile. En examinant ces données, deux observations générales se dégagent**:**

- L'incidence et la prévalence de la CBP augmentent avec le temps.
- La situation géographique le regroupement des maladies est évidente, suggérant des influences génétiques et environnementales sur l'étiopathogenèse de la maladie. **(Gross RG et Odin JA;2008)**

La CBP est souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes sont : syndrome deSjögren, dysthyroïdie auto-immune, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé (LED), maladie cœliaque **(LemoinneS; 2018)**et Syndrome de «sicca» des glandes sèches, Acidose tubulaire rénale et Syndrome de CREST**(Mauss B et*al*; 2020)**.Environ la moitié des patients ont des syndromes auto-immuns associée **(James S P; 2007)**. Elle est aussi associée à une hépatite auto-immune, réalisant alors un syndrome de chevauchement ou *overlap syndrome***(LemoinneS; 2018)**.Cette pathologie n'est associée à aucun cancer (à l'exception du carcinome hépatocellulaire qui peut se développer dans la cirrhose de toute cause).**(Reddy K R et Faust T; 2006)**

Les études épidémiologiques ont toujours trouvé une association positive entre antécédents de tabagisme et CBP.**(Gross RG et Odin JA; 2008)**

I.II.5.Physiopathlogie

La CBP est considérée comme une maladie auto-immune modèle en raison de l'homogénéité de son phénotype chez les patients, de sa prédominance chez la femme et de son association avec un autoanticorps spécifique (contre une protéine mitochondriale) .Cette pathologie caractérise par une perte spécifique de tolérance à un antigène mitochondrial omniprésent, le composant E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDC-E2) .Ce composant contient de l'acide lipoïque, PDC-E2

capture des électrons pour alterner l'oxydation et la réduction d'une liaison disulfure dans l'acide lipoïque. Chez les individus génétiquement sensibles, les médicaments ou produits chimiques qui modifient cette liaison disulfite peuvent entraîner une perte de tolérance au PDC-E2.**(Gideon M et *al*; 2010)**

I.II.5.1. Facteurs de risque

Des études épidémiologiques antérieures ont montré que le fait d'avoir un parent au premier degré atteint de CBP, des antécédents d'infections des voies urinaires, des antécédents de tabagisme ou l'utilisation de traitements hormonaux substitutifs augmentaient le risque de CBP. **(Gideon M et *al*; 2010)**

I.II.5.1.1.Facteurs de risque environnementaux

- ✓ **le mimétisme moléculaire**

PDC-E2 est bien conservée tout au long de l'évolution, de sorte qu'une perte de tolérance pourrait également résulter d'une réponse immunitaire contre des épitopes similaires chez des bactéries (mimétisme moléculaire) .**(Gideon M et *al*; 2010)**

Les infections des voies urinaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de CBP que chez les témoins, et plusieurs souches bactériennes ont été proposées pour conduire à une réactivité immunitaire croisée avec la protéine mitochondriale; Des analyses sérologiques et moléculaires ont indiqué que la bactérie Gram-négative à métabolisation xénobiotique Novosphingobiumaromaticivorans était un bon candidat. Le PDC-E2 de cette bactérie a une forte homologie avec le PDC-E2 humain, et les anticorps antimitochondriaux (AAM) dans les échantillons de sérum de patients atteints de CBP ont une réaction 1000 fois plus forte contre *N aromaticivorans* PDC-E2 que contrePDC-E2 de *Escherichia coli*. **(Gideon M et *al*; 2010)**

- ✓ **les agents xénobiotiques**

En plus des bactéries, les agents xénobiotiques chimiques peuvent induire la CBP. Certains composés organiques halogénés peuvent se fixer à des épitopes spécifiques de PDC-E2 et induire la production d'anticorps qui ont des affinités plus élevées pour les épitopes mitochondriaux modifiés que pour le PDC-E2 normal. **(Gideon M et *al*; 2010)**

I.II.5.1.2.Facteurs génétiques

La prédominance de la CBP chez les femmes est inexpliquée, mais certains pensent qu'elle résulte de modifications du chromosome X. Les gènes sur le chromosome X maintiennent les

niveaux d'hormones sexuelles physiologiques et la réactivité immunitaire. Bien que les études portant sur l'ensemble du génome n'aient pas associé la CBP au chromosome X, des augmentations de la monosomie X en fonction de l'âge ont été signalées dans les globules blancs périphériques des femmes atteintes de CBP. On a signalé que la perte du chromosome X était plus fréquente chez les femmes atteintes de CBP que chez les femmes sans trouble. **(Gideon M et *al*; 2010)**

Parmi les patients porteurs de l'allèle HLA DR4 * 0101, il existe un seul épitope (une séquence de 163 à 176 acides aminés qui englobe le résidu de liaison à l'acide lipoïque du domaine lipoyle interne de PDC-E2) reconnu par les cellules T CD4 autoréactives . Les cellules T CD8 autoréactives ont également été caractérisées; l'épitope restreint au HLA de classe I, une séquence de 159 à 167 acides aminés, est proche des épitopes reconnus par les lymphocytes T CD4 et les AAM.**(Gideon M et *al*; 2010)**

I.II.5.2 Physiopathologie et la réponse immunitaire(Figure 10)

Lors de l'activation de la réponse immunitaire adaptative par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) portant un auto-antigène lié au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), des anticorps anti-mitochondriaux (AAM) spécifiques de la maladie sont produits par des cellules plasmatiques qui ciblent des épitopes immuno-dominants sur PDC- E2 situant au niveau de la membrane mitochondriale interne**(Aliya et Gideon; 2020).**

Un anions dysfonctionnel 2 conduit à une sensibilisation des CEB à l'apoptose, ce qui entraîne une exposition de PDC-E2 dans un corps apoptotique. Ce complexe immunogène est reconnu par les AAM en circulation et entraîne la formation d'un complexe antigène-anticorps qui contribue à la lésion cellulaire**(Aliya et Gideon; 2020).**

Les lésions biliaires sont le résultat d'une réponse immunitaire circulante et intrahépatique dérégulée caractérisée par un déséquilibre entre les voies effectrices et régulatrices. lymphocytes T CD4 + et CD8 + et les lymphocytes T auxiliaires folliculaires (TFH), sont régulés à la hausse et favorisent les lésions biliaires, encore renforcés par les dommages induits par les cellules NK (Natural Killer) intra-hépatiques qui déclenchent la libération d'auto-antigène et l'auto-réactivité des lymphocytes T en présence des CPA, y compris des CEB. Cette réponse préjudiciable est insuffisamment supprimée par l'action régulatrice des cellules T régulatrices circulantes et intra-hépatiques (Treg) et des cellules T régulatrices folliculaires (TFR), conduisant finalement à une inflammation progressive, une cholestase et une fibrose biliaire.**(Aliya et Gideon; 2020)**

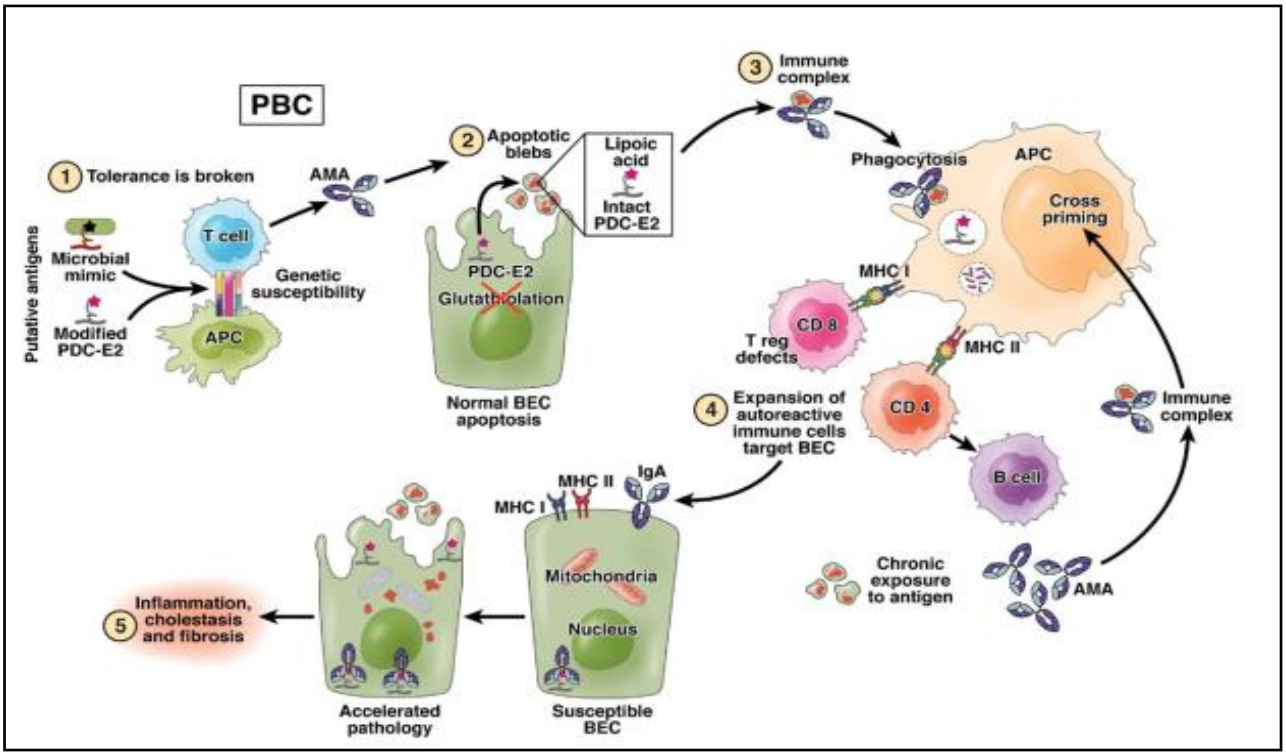


Figure 9: Modèle de la pathogenèse enCBP.**(Gideon M et *al*; 2010)**

I.II.6.Diagnostic

On distingue trois phases à la CBP:

- Une phase préclinique asymptomatique:40% à 60% des patients atteints de CBP sont asymptomatiques au moment du diagnostic, cette phase peut durer jusqu'à 20 ans.
- Une phase clinique symptomatique:La plupart des patients progresseront au fil du temps pour développer des symptômes de la CBP.Les malades deviendront symptomatiquesdans les 5 années chez 50%.
- Une phase terminale:À la fin de l'évolution de la maladie, des complications de la CBP peuvent être présents, notamment une ascite.

Le diagnostic de CBP est maintenant fait de plus en plus tôt, souvent au stade asymptomatique.**(Dominique W; 2008)(DIB F; 2015) (James S P; 2007)**

Les patients sont généralement identifiés après la découverte fortuite d'enzymes hépatiques anormales. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

Le diagnostic de CBP peut être posé si deux des trois critères suivants sont présents:

• Signes biochimiques de cholestase (une élévation des phosphatases alcalines de plus de 6 mois: phosphatases alcalines > 1,5×N, gamma GT > 3×N).

• Une sérologie positive pour les anticorps anti-mitochondries de type 2 (AAM2) supérieurs ou égaux à 1/40.

• Lésions histologiques caractéristiques de CBP (cholangite destructrice non suppurée avec destruction des petites ou moyennes voies biliaires) à la biopsie hépatique **(LemoinneS; 2018)(Magali G et Sophie D; 2012)**

I.II.6.1.Diagnostic clinique

Les symptômes les plus courants de la CBP sont:

- **L'asthénie:**Peut avoir un début insidieux et est souvent le symptôme dominant, diminuant considérablement la qualité de vie des patients.**(James S P; 2007)**
  Dans une étude, 85% des patients atteints de CBP étaient fatigués; ellen'est pas corrélée à la sévérité de la maladie, à l'âge, **(Reddy K R et Faust T; 2006)**au stade histologique ou à sa durée. Une anémie, un trouble du sommeil, une dépression ou un trouble thyroïdien peut aggraver une asthénie. **(DIB F; 2015)**
- **Prurit:**présentechez 25% à 70% des patients**(Reddy K R et Faust T; 2006)**.C'est le symptôme le plus évocateur, parfois débilitant de la CBP, survenant beaucoup plus tôt au cours de la CBP que dans d'autres formes plus courantes de maladie du foie. Ce sont des démangeaisons touchant les avant-bras, les jambes, le thorax, l'abdomen et le visage. Le prurit est associé avec des lésions de grattage cutanées. **(James S P; 2007)(PouponR et *al*; 2010).** Il est intermittent mais survient surtout le soir et pendant le sommeil**.** La sévérité de la cholestase et le stade histologique de la maladie ne sont pas corrélés avec l'intensité du prurit. **(Elias K et George N; 2015)(Gideon M et *al*; 2011) (DIB F; 2015)**
- **Ictère:**Avec urines foncées et selles normales **(DIB F; 2015)**, présente chez10% à 30%des patients, il est un indicateur important de la CBP avancée et se réfère à la coloration jaune de la peau du patient.**(Reddy K R et Faust T; 2006)**
- **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. **(Reddy K R et Faust T; 2006)(Figure 11)**
- **Xanthélasma:**Ils apparaissent au début de la maladie dans 15 % à 70%, sous forme de taches surélevées des paupières planes débutant au niveau de l'angle interne de l'œil et gagnent vers l'extérieur, de couleur jaune chamois, secondaires à une hypercholestérolémie prolongé.**(Figure12)**

Les xanthélasmas et les xanthomes ne sont pas rares dans la CBP.**(Reddy K R et Faust T; 2006)**



Figure10: Xanthomes au niveau du coude. **(SemlaliR; 2020)**



Figure11: Xanthélasmas au niveau de paupières **(Semlali R; 2020)**

- **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. **(Reddy K R et Faust T; 2006)(DIB F; 2015).**
- **Ostéoporose:**Elle est secondaire à une malabsorption de vitamine D et du calcium, atteint 25% à 35%des malades. Plus le stade de la maladie est avancé plus l'ostéoporose est marquée.**(Elias K et George N; 2015) (DIB F; 2015).** Il s'agit généralement d'une découverte tardive. Une diminution de l'activité ostéoblastique et une augmentation de l'activité ostéoclastique ont été incriminées dans la progression de l'ostéoporose chez Patients atteints de CBP. **(Elias K et George N; 2015)**. L'ostéoporose est plus fréquente que l'ostéomalacie et peut expliquer un risque accru de fractures vertébrales et des côtes avant et après la transplantation hépatique.Certains rapports, mais pas tous, ont montré que la gravité de la CBP est corrélée à un risque accru d'ostéoporose. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**
- **Mélanodermie:**Est très souvent constatée.**(DIB F; 2015).**
- **Douleur abdominale:**Est une plainte fréquente chez les patients atteints de CBP et est généralement située dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen sous la cage thoracique droite. **(James S P; 2007)**
- Les manifestations cutanées avec différents degrés de sévérité sont fréquentes chez les patients atteints de CBP. Des infections fongiques de la peau ont été décrit (Les mycoses plantaires, les onychomycoses et les mycoses interdigitales) même dans les premiers stades histologiques de la maladie. **(Elias K et George N; 2015)**
- Des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K peuvent survenir dans la CBP avancée, mais sont rarement symptomatiques. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

I.II.6.2.Diagnostic biologique

Tableau I : Bilan initial à réaliser au diagnostic de CBP.**(LemoinneS; 2018)**

But	Moyen
Évaluation de la fonction hépatique	▪ ASAT, ALAT, GGT, PAL ▪ Bilirubine totale et conjuguée ▪ TP, Facteur V, INR ▪ Albumine ▪ NFS, plaquettes ▪ Urée, créatinine Échographie hépatique*
Recherche de: ▪ Carence en vitamine K ▪ Carence en vitamine D et calcium ▪ Ostéoporose ▪ Dyslipidémie secondaire	 ▪ TP, Facteur V ▪ Vitamine D, Calcémie ▪ Ostéodensitométrie ▪ Cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides
Recherche de maladies auto-immunes associées	TSH (+ autres examens selon signes cliniques)

* Si l'échographie n'a pas été faite lors de la démarche diagnostique de la cholestase chronique, il faudra la réaliser lors du bilan initial pour rechercher des signes de maladie hépatique avancée:dysmorphie, signes d'hypertension portale.**(LemoinneS; 2018)**

Sur le plan biologique, la CBP se manifeste par:

✓ Un syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines (PAL) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale(LSN)et gamma-glutamyl transférase (GGT) > 3 fois laLSN) avec ou sans augmentation de la bilirubinémie.**(Géraldine D et Christophe C; 2014)**

Cette cholestase s'associe souvent avec :

✓ Un syndrome de cytolyse (une élévation modérée de l'activité des transaminases sont ASAT et ALAT). **(Seth N et *al*; 2017)(Lemoinne S; 2018)**

- ✓ L'hyper bilirubinémie, présente chez seulement un tiers des patients, traduit souvent un stade évolue de la maladie.**(BouchirebH et FennicheA; 2018).**
- ✓ Un taux élevé de cholestérolsérique à cause du défaut de la sécrétion biliaire dans la CBP. Des études antérieures ont montré que 75% à 95% des patients atteints de CBP ont une hypercholestérolémie.
- ✓ Des changements dans la fonction de synthèse hépatique (l'albumine et le temps de prothrombine….) sont observés avec la progression de la maladie.**(Gideon M et *al*; 2011)**

➢ La cholestase:

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin. Cette diminution de la sécrétion biliaire peut être en rapport avec une pathologie de l'hépatocyte ou des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, L'atteinte des petits canaux biliaires est essentiellement de type inflammatoire. **(Olivier C; 2007)**

Les tests de cholestase reflètent :

1. Le dommage des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires induit par l'accumulation des acides biliaires.
2. Les altérations fonctionnelles de la sécrétion biliaire (bilirubine, acides biliaires).

Les principales maladies cholestatiques chroniques de l'adulte sent la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive.**(Olivier C; 2007)**

⇒ Les tests de cholestase:

A. Tests de dommage cellulaire:

A-1.Phosphatases alcalines : Famille d'isoenzymes qui hydrolysent des esters de phosphate à pH alcalin, Cette famille d'enzymes comprend plusieurs isoenzymes qui sont toutes dépendantes du zinc **(DIB F;2015).**

Les phosphatases alcalines sont synthétisées dans le foie, l'os, l'intestin, le rein et le placenta. Leur activité enzymatique permettrait d'assurer la détoxication des endotoxines. Dans le rôle, l'activité enzymatique a été identifiée dans la membrane plasmique (sinusoïdale et canaliculaire) et le cytosol des hépatocytes. **(Olivier C; 2007)**

Les taux sériques élevés de phosphatase alcaline ont généralement une origine hépatique, mais peuvent être causés par une maladie osseuse ou provenir du placenta chez la femme enceinte **(DIB F;2015).**

En pathologie hépatique, les PAL, étant éliminées par la bile, sont augmentées lors des obstructions biliaires.La CBP s'accompagne presque toujours d'une élévation marquée des PAL. Cette augmentation est généralement précoce dans l'évolution de la maladie, avant l'apparition de l'ictère.**(SemlaliR; 2020)**

A-2.Les gammaglutamyltransférases:

La y-glutamyl transférase (γ-GT) catalyse le transfert du groupementy -glutarnyl de peptides comme le glutathion, sur d'autres acidesAmines.Elle est détectée dans de nombreux tissus. Dans le foie, l'enzyme est localisée dans les hépatocytes et tout le long de l'arbre biliaire. L'expression la plus importante est celle des canaux biliaires.En cas de cholestase, il existe une trèsbonne corrélation entre les activités sériques de γ-GT et de phosphatases alcalines. L'EASL définit la cholestase biologique par une activité des PAL>1,5 fois la LSN associée à une γ-GT>3 fois la LSNLes cholestases àγ-GT normales sont rares. **(Olivier C; 2007)**

B. Tests d'altération fonctionnelle de la sécrétion:

B.1.La bilirubine :est le principal produit de dégradation du métabolisme de l'hémoglobine.Elle existe principalement sous 2 formes :

- La bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau et circule sous forme liée avec l'albumine.Elle se trouve dans le urine de patients atteints d'hyper bilirubinémie conjuguée. **(DIB F; 2015)**
- La bilirubinémie totale est normalement inferieure à 17µmol/l.**(Olivier C; 2007).** L'élévation de la bilirubine apparait plus tardivement dans l'évolution de la maladie.**(SemlaliR; 2020)**

Ainsi, une bilirubinémie augmentée au-delà de 17 µmol/l signe l'existence d'une maladie active. Un taux situé entre 50 et 85µmol/l et augmentant progressivement signe l'entrée dans la phase terminale de la maladie et doit faire discuter une transplantation hépatique si aucune autre cause à l'origine de cette élévation de la bilirubinémie n'est retrouvée.**(SemlaliR; 2020)**

B.2. Le cholestérol: s'accompagne d'une hypercholestérolémie en partie liée à une augmentation de synthèse de cholestérol. **(Olivier C; 2007)**Il existe, à l'instar des autres cholestases chroniques, une hypercholestérolémie portant à la fois sur les lipoprotéines haute densité (HDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui peut atteindre des valeurs dépassant 50 mmol/l. Le taux de cholestérol est plus souvent élevé dans les formes symptomatiques: 66% des cas contre 29% pour les formes asymptomatiques.**(SemlaliR; 2020)**

➢ L'insuffisance hépatocellulaire :

Le taux d'albuminémie et le taux de prothrombine (TP) sont normaux en dehors des stades avancés de la maladie. Ces tests ont donc une grande valeur pronostique.**(SemlaliR; 2020)**

- **L'albuminémie :** est la protéine la plus abondante produite par le foie, Souvent normal en début de maladie, le taux d'albumine baisse durant les phases terminales de l'insuffisance hépato-cellulaire. D'après Roll et al, l'hypoalbuminémie serait plus fréquente dans les formes symptomatiques (30%) que dans les formes asymptomatiques (3%). **(Reddy K R et Faust T; 2006) (Semlali R; 2020)**
- **Le taux de prothrombine et le facteur V :**Le foie joue un rôle central dans le maintien d'une hémostase normale. Il synthétise les facteurs de coagulation I, II, V, VII, IX et X. Les facteurs II, VII, IX et X dépendent de la vitamine K, par contre le facteur V ne dépend pas de la vitamine K. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

Le déficit en vitamine K est responsable d'un allongement du temps de prothrombine par défaut de synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, sans déficit du facteur V **(Olivier C;2007)** et les taux sériques de facteur V sont en corrélation avec la gravité de la maladie hépatique, même en présence d'une carence en vitamine K. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

I.II.6.3 Diagnostic immunologique

➢ Les anticorps anti-mitochondries (AAM):

Les anticorps anti-mitochondries sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec une sensibilité et une spécificité sont de 90% et 97% respectivement, le titre minimal d'anticorps anti-mitochondrie ayant une valeur diagnostiqueestde1/40.**(LemoinneS; 2018)**

Une dizaine d'autoanticorps dirigés contre des composants mitochondriaux dont plusieurs sont associés à la CBP **(Tableau II).** Certains sont détectables en IFI, d'autres en technique ELISA. Seuls les AAM de type M2 sont recherchés en pratique courante. **(Johanet C et *al*; 2006)**

Ils sont détectables dans le sérum de 90% à 95 % des patients atteints et chez moins de 1 % des témoins normaux**,** ils sont retrouvés dans la CBP, et sont parfois associés aux anti-M4 et anti-M8 et anti-M9. Les anti- M10 apparaissent précocement dans la CBP (incidence 2,2 % dans la CBP), mais sont souvent masqués par les anti-M2. **(Johanet C et *al*; 2006)**

L'antigène M2 est un système antigénique situé dans lamembrane mitochondriale interne, correspondant àtrois complexes enzymatiques impliqués dans le métabolismedes acides cétoniques à chaînes ramifiées :

- La pyruvate déshydrogénase (PDH) de 78 kDa, principale cible antigénique.

- La 2-oxo glutaratedéhydrogénase (OGDH) de 48 kDa.

La branchedchain 2-oxo aciddehydrogenase(BCOADH) de 52 kDa. **(Johanet C et *al;* 2006)**

Ces complexes sont constitués d'une répétition de sous unités E2 majoritairement (dihydrolipoamideacétyl-transférase), et de sous-unités E1α, E1β et E3.La fréquence des auto-anticorps contre les sous-unitésE2 au cours des CBP est la suivante :

- PDH-E2: 90%–95 %.
- BCO-ADH-E2: 30%–45 %.
- OGDH-E2: 20 %. **(Johanet C et *al*; 2006)**

Les AAM2 sont d'isotype: IgG, IgM et IgA. **(Bouchireb H et FennicheA; 2018)**

Tableau II : Les types des anticorps anti-mitochondriaux et les maladies associées. **(Johanet C et *al;* 2006)**

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

❖ Les techniques de recherche des AAM:

✓ Technique de dépistage :

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est une technique de première intention pour rechercher les différents auto-anticorps de la CBP. On réalise l'examen sur triple substrat (TS) de rat et sur cellules HEp-2. **(Magali G et Sophie D; 2012)**

a. IFI sur triple substrat (TS): Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie, rein, et estomac de rat, restent le meilleur marqueur de la CBP, avec une prévalence de 90 % à 99 % selon les auteurs. **(Catherine J et *al*; 2017)**

- **Aspect de la fluorescence sur TS:**

- **Sur le foie:** fluorescence peu intense, granitée, cytoplasmique des hépatocytes.Les canaux biliaires sont faiblement marqués.**(Figure 13) (Magali G et Sophie D; 2012) (Bouchireb H et Fenniche A; 2018)**
- **Sur le rein:** fluorescence granitée prédominant au niveau du cytoplasme des cellules tubulaires rénales (la fluorescence des tubules sont plus marqués que les tubules proximaux).**(Figure14).(Magali G et Sophie D; 2012)**
- **Sur l'estomac:** la fluorescence prédomine de façon très nette sur les cellules pariétales; les cellules principales sont très faiblement marquées. L'existence de fine stries dans le tissu musculaire lisse est un signe très évocateur.(**Figure 15).(Magali G et Sophie D; 2012)(Bouchireb H et Fenniche A; 2018)**

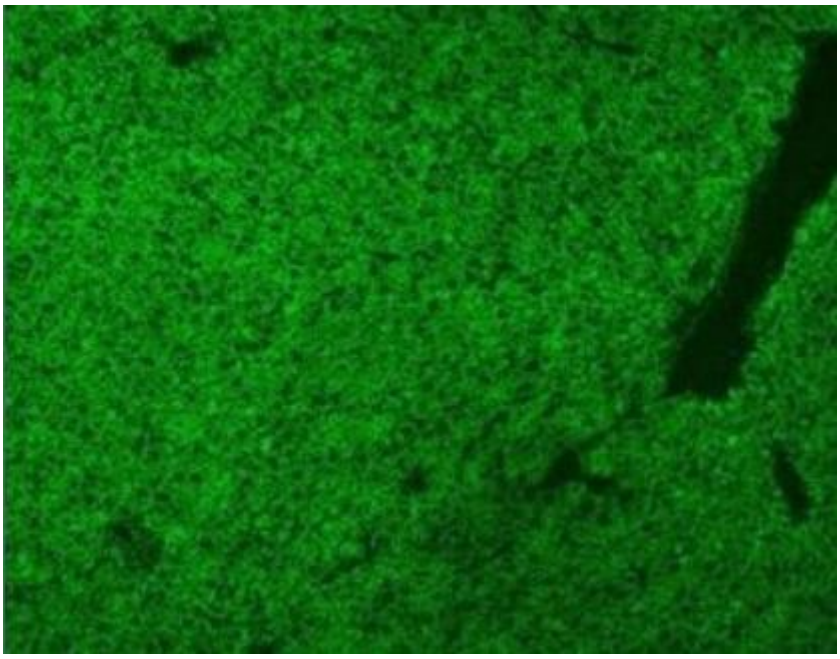


Figure 12 : AAM sur coupe du foie de rat par IFI.**(Admou B K et Krati; 2014)**

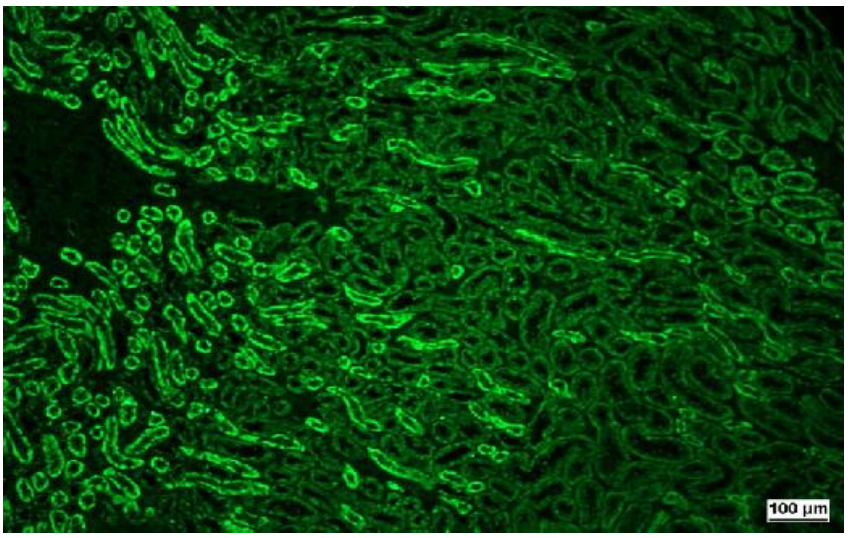


Figure 13 :AAM sur coupe de rein de rat par IFI. **(Admou B K et Krati; 2014)**

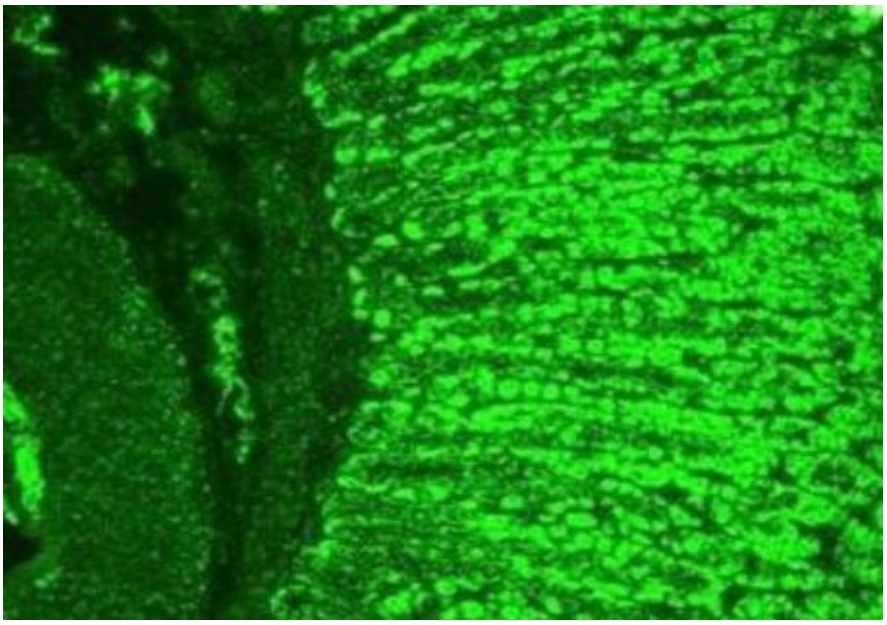


Figure 14 : AAM sur coupe de l'estomac de rat par IFI.**(Admou B K et Krat i ; 2014)**

b. IFI sur cellules HEp-2 (cellules de carcinome laryngé humain):

La fluorescence est cytoplasmique, de type filamento-granulaire à renforcement péri-nucléaire,s'effilochant vers la périphérie.**(Figure16)(Johanet C et *al*; 2006)**

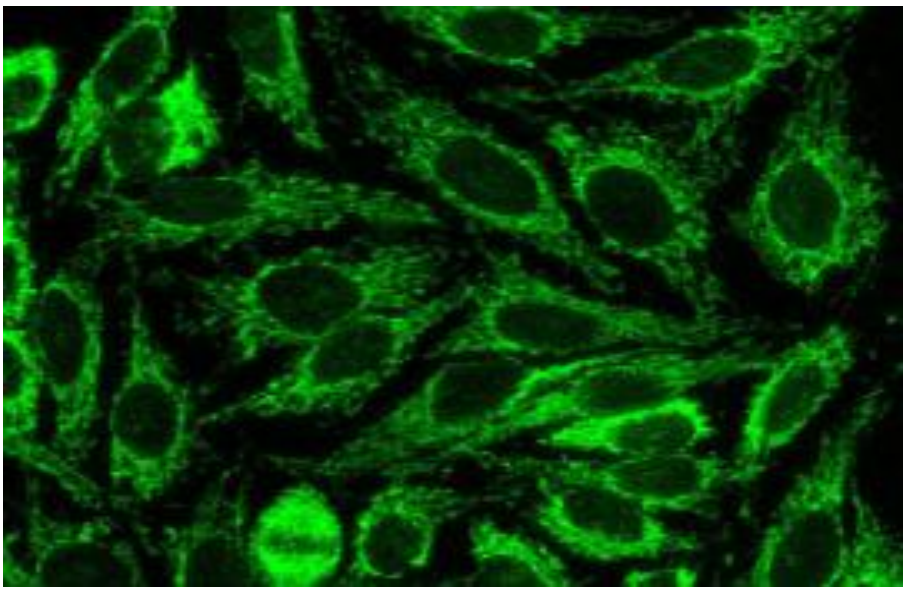


Figure 15 : Les AAM sur cellules Hep-2. **(Brahim I et *al*; 2017)**

➢ Auto-anticorps antinucléaires (AAN):

Si la recherche des AAM 2 sont négatives, il conviendra de rechercherles anticorps antinucléaires (AAN) spécifiques de la CBP : les anticorps antigp210 et anti-sp100.**(LemoinneS; 2018)**

❖ Les auto-anticorps anti-gp210 des pores nucléaires :

Les auto-anticorps anti-gp210 des pores nucléaires décrits entre 1985-1990 représentent le second marqueur immunologique de la CBP et sont actuellement les seuls auto-anticorps anti-membrane nucléaire caractérisés en pratique courante.Les auto-anticorpsanti-gp210 sont très spécifiques de la CBP (99 %),même enl'absence d'AMA2, cependant, ils ne sont présents quedans 20 % à 50 % des CBP. **(Johanet C et *al*; 2006) (Gross RG et Odin JA; 2008)**

Ces auto-anticorps anti-gp210 ont pour cible une glycoprotéine de 210 kDa localiséeà la jonction des membranes interne et externe enregard des pores nucléaires. Son extrémité N-terminaleainsi que 95 % de la masse de la protéine est dans lalumière de la citerne périnucléaire. Faisant suite à un seuldomaine transmembranaire, une courte portionC-terminalelocalisée dans le cylindre du pore porte l'épitopedominantdans ses quinze derniers acides aminés. **(Gross RG et Odin JA; 2008)**

- **Les auto-anticorps anti-SP100 :**

Les auto-anticorps anti-Sp100sont présents dans 10 % à 40 % des CBP, et leur spécificité dans un contexte d'hépatopathie varie selon les études de 80% à 98 %.Leur valeur pronostique est moins bien établie que celledes anti-gp210. Ils seraient associés, dans une moindremesure, à une progression histologique plus rapide de la maladie et à une fréquence plus grande d'infectionurinaire.Enfin, ils sont plus fréquents dans les CBPséronégatives (sans AMA2), soit

seuls, soit associés aux auto-anticorps anti-gp210 **(Johanet C et *al*; 2006)(Gross RG et Odin JA; 2008)**

❖ **Technique de recherche des AAN:**

✓ **Technique de dépistage :IFI sur cellules Hep-2 (Human Epithélioma cells-2)**

L'immunofluorescence sur cellules HEp-2 sert au dépistage des AAN qui sont positifs dans la CBP:

- Une fluorescence de la membrane nucléaire (évocatrice d'anticorps anti-gp210).**(Figure 17)**
- Une fluorescence nucléaire de type nuclear dot (évocatrice d'anticorps anti-Sp100).**(Figure 18)**

(Catherine J et *al*; 2017) (Gross RG et Odin JA; 2008)(Magali G et Sophie D; 2012)

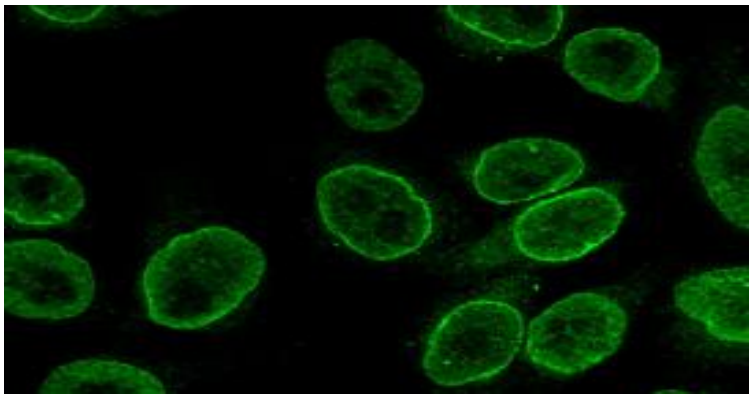


Figure16: Les anti-gp210 (Aspect membrane nucléaire) sur cellules Hep-2. **(Brahim I et *al*; 2017)**

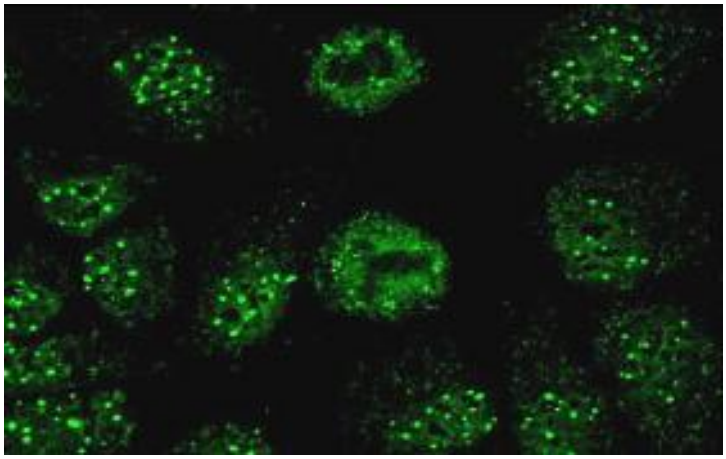


Figure17: Les anti-Sp100 sur cellules Hep-2.**(Brahim I et *al*; 2017)**

➢ Les immunoglobulines (taux des immunoglobulines):

Une hypergammaglobulinemie polyclonale portant essentiellement sur les IgM est fréquemmentassociée à la CBP, mais non systématiquement retrouvée**(BouchirebH et FennicheA; 2018).**Une grande partie des patients atteints de CBP présente une élévation significative du taux des IgM sériques (environ 3 à 6 fois la valeur normale). Leur élévation serait moins marquée chez

les patients ayant une CBP séronégative. Le mécanisme expliquant ce phénomène reste inconnu. **(SemlaliR; 2020)**

Il faut noter que, bien que fréquemment observée, l'augmentation de la concentration sérique des IgM ne fait pas officiellement partie des critères diagnostiques de l'EASL et de l'AASLD. L'élévation des IgG est moins fréquente au cours de la CBP, et est notamment retrouvée en cas d'HAI associée, de CSP ou d'hépatite virale chronique.**(SemlaliR; 2020)**

Le ratio IgM/IgG pourrait s'avérer être un outil intéressant pour distinguer entre ces entités en cas de difficultés diagnostiques ; un ratio > 1 orientant vers une CBP, un ratio < 1 orientant vers une autre pathologie hépatique isolée ou associée à la CBP.**(SemlaliR; 2020)**

I.II.6.4.Diagnostic histologique

Une ponction- biopsie hépatique (PBH)peut ne pas être nécessaire pour le diagnostic chez les patients présentant:

⇒ Des titres d'AAM ≥ 1:40.
⇒ Des symptômes et signes typiques de CBP.
⇒ Des indices hépatiques cholestatiques.

La biopsie hépatique joue un rôle diagnostique clé si:

⇒ L'AMA est négative.
⇒ Un syndrome de chevauchement avec hépatite auto-immune est possible.
⇒ S'il existe une incertitude diagnostique. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

La PBH permet de distinguer 4 stades des lésions histologiques de la CBP**(Figure 19).**Une classification de Scheuer a été proposée dans le tableau ci-dessous. **(Tableau III)(Seth N et *al*; 2017)**

Tableau III: Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Sheuer. **(Reddy K R et Faust T; 2006)(DIB F;2015).**

Stade I	Appelé stade « Floride » où il y a une atteinte portale focale, caractérisée par un granulome lymphocytaire avec des cellules épithéloides 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 voire des bridging, ceci sans cirrhose constituée.
Stade IV	C'est seulement à ce stade que se développe une cirrhose.

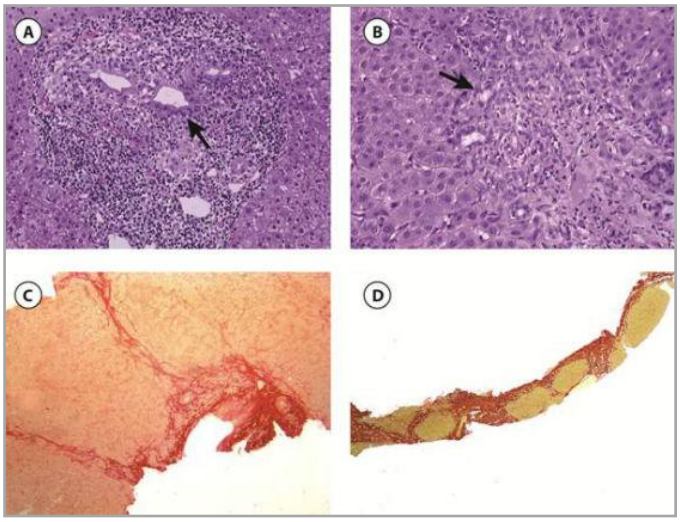


Figure 18 : Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer**(DIB F;2015).**

A : Stade 1 avec lésion de cholangite destructrice granulomateuse (flèche).
B : Stade 2 avec réaction ductulairepériportale (flèche).
C : Stade 3 avec fibrose septale extensive sans cirrhose.
D : Stade 4 correspondant à la cirrhose.

(A – B, HES x 100; C, rouge sirius x 50 D, rouge sirius x 20)(Semlali R; 2020)

I.II.7.Diagnostic différentiel

- **Une cholestase extra hépatique:**Il se faitpar une échographie biliaire et pancréatique. **(Bouchireb H et FennicheA; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

- **Hépatites cholestatiques médicamenteuses:**(Les médicaments les plus incriminés sont l'amoxicilline, l'acide clavulanique, l'allopéridol, l'imipramine, les phénothiazines):Avec une cholestase prolongée ressemblant à une CBP.**(Bouchireb H et FennicheA; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

Les éléments permettant le diagnostic sont :

- ✓ Les AC sont absents (l'absence d'AAM).
- ✓ Le prurit et les lésions disparaissent quelques semaines voire quelques mois après l'arrêt du médicament causal (l'amélioration de la cholestase à l'arrêt du médicament).**(Bouchireb H et FennicheA; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

- **Hépatite auto-immune:**Le diagnostic est facile:

- ✓ Il n'y a pas d'AC anti mitochondries.
- ✓ Les lésions anatomo-pathologiques sont différentes.

La difficulté est observée s'il y a un overlap syndrome. La décision finale doit reposer sur l'interprétation des biopsies hépatiques. **(Bouchireb H et FennicheA; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

- **Cholangite sclérosante primitive (CSP):**La cholestase chronique peut être similaire à la CBP avec fibrose, Mais la CSP:

- ✓ Elle peut toucher les voies biliaires intra et extra hépatiques.
- ✓ Les AC sont négatifs.
- ✓ L'aspect cholangiographique est typique.**(Bouchireb H et Fenniche A; 2018) (DIB F; 2015) (James S P; 2007)**

- **La sarcoïdose:**Elle peut donner une cholestase chronique qui ressemble à la CBP, mais dans certains cas elle peut s'associer à une vraie CBP ;Les caractéristiques distinctes des deux granulomatoses sont :

- ✓ Les manifestations extrahépatiques.
- ✓ Les marqueurs d'auto-immunité (es AC anti mitochondries sont absents)
- ✓ La présence d'un autre foyer de lésions granulomateuses est parfois nécessaire.**(Bouchireb H et FennicheA; 2018) (DIB F, 2015) (James S P; 2007)**

- **La cirrhose biliaire secondaire:**Provoquée par une obstruction permanente des voies biliaires généralement traumatique.**(Bouchireb et Fenniche; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

- **La ductopénie idiopathique de l'adulte:**Il n'y a pas de prise médicamenteuse, les AC anti Mitochondrie sont négatifs et la cholangiographie est normale.**(Bouchireb et Fenniche; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

- **Le lymphome non hodgkinien:**Exceptionnellement il peut se révéler par:

✓ Une cholestase.
✓ Une inflammation portale.
✓ Une ductopénie.
✓ Les AC anti mitochondrie sont négatifs. **(Bouchireb et Fenniche; 2018) (James S P; 2007) (DIB F; 2015)**

I.II.8.Maladies auto-immune associées(Tableau IV)

La cirrhose biliaire primitive s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes, dont le dépistage doit être systématique du fait de leur fréquence et de l'importance d'une prise en charge adéquate.**(Mahmoudi M et *al;* 2014)**

Tableau IV : Maladies auto-immunes associées à la CBP **(Bouchireb H et FennicheA; 2018)(DIB F,2015).**

Maladies auto-immune associées	Pourcentage (%)
Polyarthrite Rhumatoïde	10 %
CREST syndrome	9 %
Thyroïdite d'Hashimoto	5-15 %
Maladie cœliaque	6 %
Syndrome de Sjögren	1-10 %
Lupus érythémateux disséminé (LED)	2-5 %
Sclérodermie	1-3 %

I.II.9 Complication de la CBP:

Vers la fin de l'évolution de la maladie, les complications majeures sont : **(James S P; 2007)**

- **Hypertension portale:** est une conséquence presque inévitable de la CBP, La pression portale normale (3 à 5 mmHg). Elle se manifeste par: **(Reddy K R et Faust T; 2006)(James S P; 2007)**
- ✓ **Une ascite:**On définit l'ascite comme la présence d'un liquide excessif dans la cavité péritonéale.se développe lorsque la pression portale dépasse 8 mmHg**(DIB F; 2015).**
- ✓ **Des varices œsophagiennes:** apparaissent chez des patients atteints de CBP, lorsque la pression portale est supérieure à 12 mmHg. **(James S P; 2007) (Semlali R; 2020) (DIB F; 2015).**
- ✓ **Une hémorragie variqueuse:** par rupture des varices œsophagiennes, a été observée chez des patients atteints de CBP. **(James S P; 2007)(Semlali R; 2020)**

- **Hépatomégalie:** une hypertrophie modérée du foie est détectable dans 70% à 80% des cas. Le foie augmente lentement en taille pendant toute la période de la maladie. L'hépatomégalie suggère une lésion du foie d'une part et la capacité régénératrice préservée de l'organe d'autre part.**(Vasiliy I R;2015).**

- **La splénomégalie:** peut être difficile à détecter et nécessite généralement une confirmation échographique. **(Reddy K R et Faust T; 2006)**

- **Le carcinome hépatocellulaire (CHC):** peut se développer chez 6% des patients atteints de CBP de stade III ou IV.**(James S P; 2007)**

- Une fréquence accrue d'infections asymptomatiques des voies urinaires a été rapportée dans la CBP; cependant, la signification de cette découverte n'est pas claire. **(James S P; 2007)**

I.II.10.Traitement

L'objectif principal du traitement est d'améliorer la cholestase et d'éviter ainsi la progression des lésions du foie qui entraînent par la suite la cirrhose et d'arriver à une survie sans transplantation.**(Bouchireb H et FennicheA; 2018)**Les chances de succès du traitement médical sont au maximum au stade de début de la maladie.**(DIB F; 2015)**

I.II.10.1.Traitement symptomatique de la CBP(Tableau V)

D'autres traitements peuvent s'ajouter au traitement AUDC essentiel, pour limiter les symptômes, les effets ressentis et de leur sévérité à cause de la CBP **(MayolyS; 2019).**

Tableau V : Traitement spécifique aux symptômes de la CBP.

Le signe	Le traitement
L'asthénie	Il faut exclure les autres facteurs contributifs, notamment une atteinte thyroïdienne associée. **(BouchirebH et FennicheA; 2018)**
Le prurit	⇒ **La cholestyramine (Questran®):** La dose recommandée est de 4 g/J pour un maximum jusqu'à 16g/J ; elle doit être prise 2 à 4 heures avant ou après l'AUDC pour ne pas diminuer son absorption.**(DIB F; 2015)** ⇒ **Rifampicine:** C'est le médicament le plus efficace, c'est un antibiotique qui induit les enzymes microsomiaux hépatiques, utilisé à150 mg/J chez les malades anictériques et 300 mg/J si la bilirubine est supérieure à 30mg/L pendant au moins 3 mois. Ce traitement doit être surveillé rigoureusement car il peut induire une hépatite, une hémolyse et une insuffisance rénale. **(PouponR et *al*; 2010)(DIB F; 2015)** ⇒ **La Naltrexone (Revia®):** Utilisée en troisième position dans des cas exceptionnels que le prurit ne cède pas aux traitements précédents, elle est administrée à la dose de 25- 50 mg/l, lanaltrexone peut être utilisée sous surveillance médicale stricte **(DIB F; 2015)(PouponR et *al*; 2010)**
L'ostéopénie	**Le calcium et la vitamine D:**Le calcium 1500 mg/J et Vitamine D1000 mg/J en cas d'absence de calculs rénaux.**(DIB F; 2015) (Mauss B et *al*; 2020)** ⇒ **Alendronate:** En cas d'ostéoporose démontrée.**(Bouchireb H et FennicheA; 2018).**

L'hypercholestérolémie	En prévention secondaire, mais en prévention primaire uniquement en cas de facteurs de risque associés : HTA, Diabète type2, baisse du HDL-c**.** L'AUDC est un traitement efficace. **(Bouchireb H et FennicheA; 2018).** ⇒ **Les statines (l'Atorvastatine)et Le Bézafibrate:** peuvent aussi être administrés. Elles sont aussi efficaces et bien tolérées et sans effets indésirables.**(DIB F; 2015)**
Carences en vitamines liposolubles A, D et K.	Vit A et D 100 000 U I /IM / mois, Vit K 1 amp / IV/ j pendant 3 jours tous les mois, avec apports calciques et Biphosphonates. **(DIB F; 2015) (Mauss B et *al;* 2020)**

I.II.10.2.Traitement de fond de la CBP

La CBP ayant longtemps été considérée exclusivement comme la conséquence d'une agression immunologique, divers traitements par des médicaments immunosuppresseurs et anti-inflammatoires (corticoïdes, azathioprine, D-pénicillamine, chlorambucil, méthotrexate, colchicine, ciclosporine) ont fait l'objet d'études contrôlées : aucune d'entre elles n'a montré de bénéfice significatif sur l'évolution clinique ou histopathologique de la maladie.**(SemlaliR; 2020)**

❖ L'acide ursodésoxycholique (Ursolvan®):

En 1987, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) fut proposé comme nouvelle approche thérapeutique.**(SemlaliR; 2020),**il est la seule molécule approuvée à ce jour pour le traitement de la CBP.**(Magali G et Sophie D; 2012)**

L'AUDC a profondément amélioré l'histoire naturelle de cette pathologie. Utilisé généralement à la dose de 13-15mg/kg/J,le plus souvent en 2 (parfois 3) prises orales(recommandé par l'EASL), à vie.**(Magali G et Sophie D; 2012) (Mauss B et *al*;2020)**

AUDC est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme et qui exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes, Il améliore la survie à 10 ans sans transplantation hépatique.**(DIB F; 2015)**.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'AUDC a des effets thérapeutiques plus bénéfiques aux stades précoces (I et II) de la maladie avec une évolution meilleure par rapport aux

stades plus tardifs. **(SemlaliR; 2020)(Mauss B et *al*; 2020).** Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte au premier trimestre et au cours de l'allaitement.**(DIB F; 2015) (Mauss B et *al*; 2020)**

En cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique (cirrhose, HTP, ictère, prurit intense), **(SemlaliR; 2020)** Il est recommandé de débuter avec une dose faible de 200-250mg/J et d'augmenter de 200-250 mg toutes les semaines jusqu'à obtenir la dose optimale selon le poids du malade.**(DIB F; 2015)**

En l'absence de traitement efficace, la durée médiane de survie est de 5 à 8 ans après apparition des symptômes. **(Magali G et Sophie D; 2012)**

I.II.11.Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le seul traitement curatif, efficace et une option thérapeutique définitive pour la CBP.**(Mauss B et *al*; 2020)(Magali G et Sophie D; 2012)(Lemoinne S;2018)**
Elle doitêtre envisagée à chaque fois que la qualité de vie est altérée lorsque :

- ⇒ l'ictèreavec bilirubinémie totale au-delà de 70 µmol/L.
- ⇒ Survient une ascite.
- ⇒ Des hémorragies digestives répétées. **(PouponR et *al*; 2010) (Lemoinne S; 2018)(Mauss B et *al;* 2020)**

La **s**urvie à 5 ans après transplantation hépatique pour CBP est estimée de 80% à 85 %**(LemoinneS; 2018),**les taux de survie à 10 ans sont de 75% à 80%.**(Mauss B et *al*; 2020).** Lerisque de récidive sur le greffon est faible.**(Magali G et Sophie D; 2012)**
La transplantation hépatique est la seule option qui reste pour les malades aux stades terminaux de la maladie.**(DIB F; 2015)**

I.II.12 Récapitulatif de la prise en charge de la CBP :

La stratégie de prise en charge de la CBP est résumée dans **(Figure 20). (Lemoinne S; 2018)**

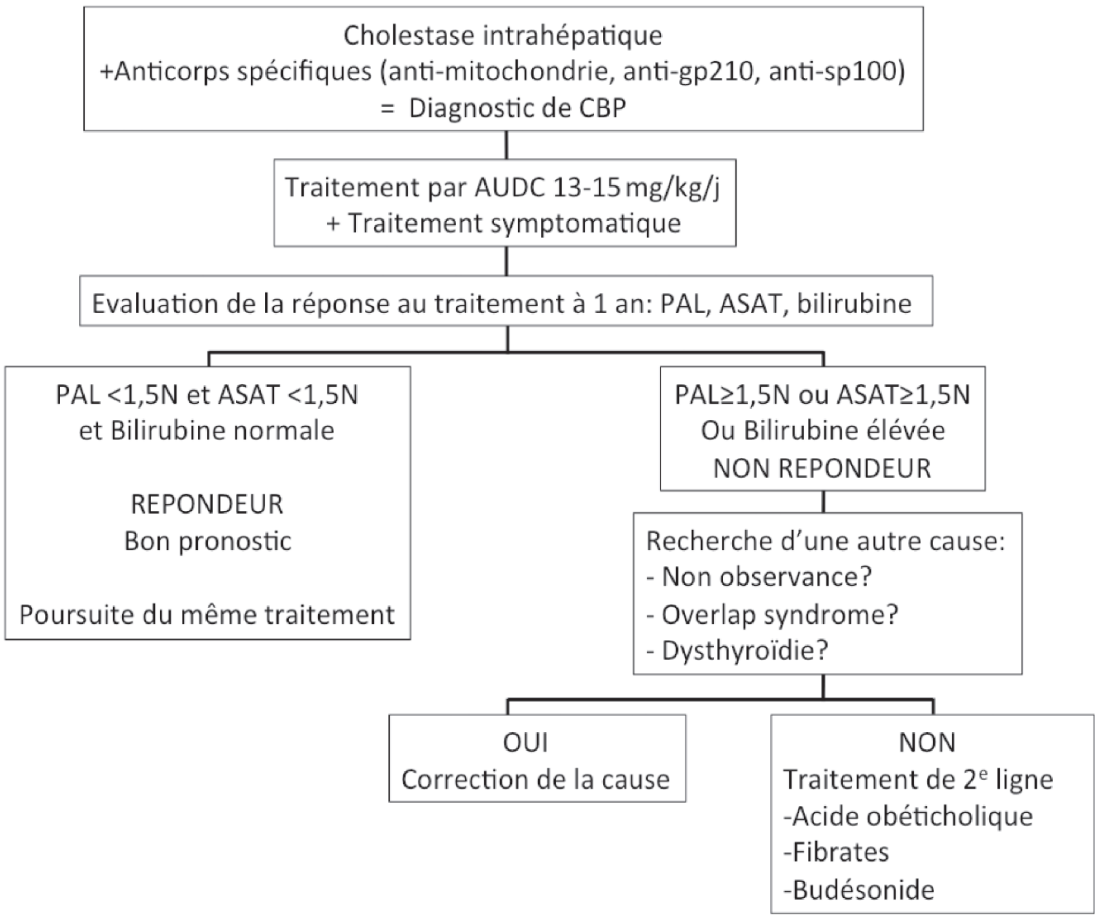


Figure 19: Prise en charge thérapeutique de la CBP**.(LemoinneS; 2018)**

I.II.13 Surveillance

Il est recommande de surveiller les patients atteints de CBP par une consultation tous les 6 mois**.**

Le suivi des patients atteints de CBP est résumé dans la figure ci-dessous: (**Figure 21)**

- Tests hépatiques tous les 3-6 mois
- TSH 1 × par année
- Densitométrie osseuse tous les 2-4 ans ou selon recommandation du spécialiste
- Dosage des vitamines A, D, E, K (en cas d'ictère, 1 × par année)

En cas de cirrhose

- Gastroscopie au diagnostic puis selon résultat de l'examen initial et le stade de la cirrhose
- Echographie abdominale et dosage de l'α-fœtoprotéine tous les 6 mois (dépistage de l'hépatocarcinome)

Figure 20: Recommandations de suivi à long terme de la CBP. **(SemlaliR; 2020)**


MATÉRIEL ET
MÉTHODES

❖ Objectifs de l'étude

•Objectif principal

Déterminer l'intérêt de l'exploration immunologique dans le diagnostic de la cirrhose biliaire primitive.

•Objectif secondaire

Définir l'importance du diagnostic clinique et biologique pour s'orienter à la suspicion de la maladie qui reste à conforter avec les données immunologiques et savoir s'il y'a des corrélations entre la présence des auto-anticorps et l'apparition des signes cliniques et biologiques.

•Motif de choix

On a choisi ce thème pour sensibiliser le personnel médical parce que la cirrhose biliaire primitive est considérée comme une maladie rare etsouvent mal connue.

II.1.Matériel

➢ Patients

Il s'agit d'une étude rétro-prospective effectuée dans une période de **janvier 2017** à **Février 2020.**

Les informations recueillies de l'étude rétrospective auprès à partir des dossiers sont reportées sur un questionnaire uniformisé préétablie, comportant les variables d'étude en rapport avec les objectifs assignés.

L'étude prospective a consisté à interroger les patients à l'aide d'une fiche questionnaire **(Voir Annexe 04)** au niveau de l'unité d'immunologie CHU Blida HASSIBA BEN BOUALI ou par une appelle téléphonique avec les patients atteints de la CBP, dans le but d'obtenir certains renseignements cliniques et personnels en rapport avec la CBP.

Les réponses aux questions sont représentées par des codes binaires (oui-non/absent-présent) et/ou en progression géométrique (1-2-3-4) pour les réponses multiples.

Notre étude a porté sur **68** patients sont atteints de CBP et **166** patients atteints d'hépatite auto-immune, Donc le nombre total des patients est **234**.

Ces patients sont recrutés sur des fiches uniformisées (une fiche de renseignements remplie par le médecin traitant). Ils sont adressés par les différents services médicaux (principalement gastro-entérologie et médecine interne).

➢ **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans cette étude tous les patients qui ont fait le test sérologique détecteur des auto-anticorps anti-mitochondrie de type 2 quel que soit la technique utilisée pour le diagnostic.

II.2.Méthodes

Nous avons effectué ce protocole :

➢ Préparation du patient

⇒ Faire un lavage antiseptique des mains.

⇒ Préparer le matériel de prélèvement et prévenir le patient de l'acte de soins.

⇒ Vérifier l'identité du patient (voir la procédure d'identitovigilance) et la concordance avec les étiquettes et le bon de prescription.

⇒ Installer le patient et disposer la protection à usage unique.

➢ Prélèvement et préparation des échantillons sanguins

Veiller à :

⇒ Etiqueter le tube sans additif dit « Tube sec » (Bouchon rouge et jaune), compléter le bon de prescription si nécessaire.

⇒ Poser le garrot et repérer le site de ponction en moins d'une minute car risque d'hémolyse, d'activation plaquettaire…

⇒ Le prélèvement sanguin est réalisé par ponction veineuse au pli du coude.

⇒ Remplir le sang dans un tube sec.

⇒ Homogénéiser le tube par 3 retournements.

⇒ L'échantillon est centrifugé à 3000-5000 tours/min pour récupérer le sérum, puis utilisé le jour même ou conservé à moins de 5 °C pendant 5 jours au maximum.**(Figure 22) (Figure originale 01)**

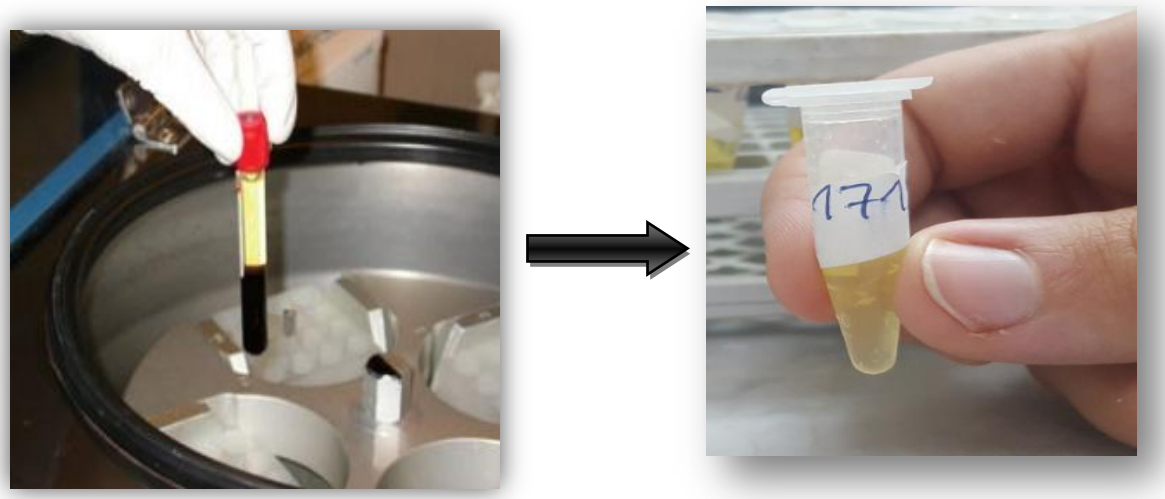


Figure 21 : Obtention de sérum après centrifugation. **Figure originale 01 :** le sérum obtenu.

II.2.A. Technique de dépistage des hépatopathies auto-immunes

❖ Immunofluorescence indirecte (IFI)

➢ Principe d'IFI

Dans la technique IFI, les échantillons sont incubés avec l'antigène fixé sur la lame et les anticorps non liés sont éliminés au lavage. Le substrat est incubé avec un conjugué fluorescéine spécifique et le réactif non lié est ensuite éliminé au lavage. Lorsqu'ils sont vus à l'aide d'un microscope fluorescent**(Figure originale 02),** les échantillons ayant une réaction positive aux auto-anticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou des noyaux où l'auto-anticorps s'est lié.

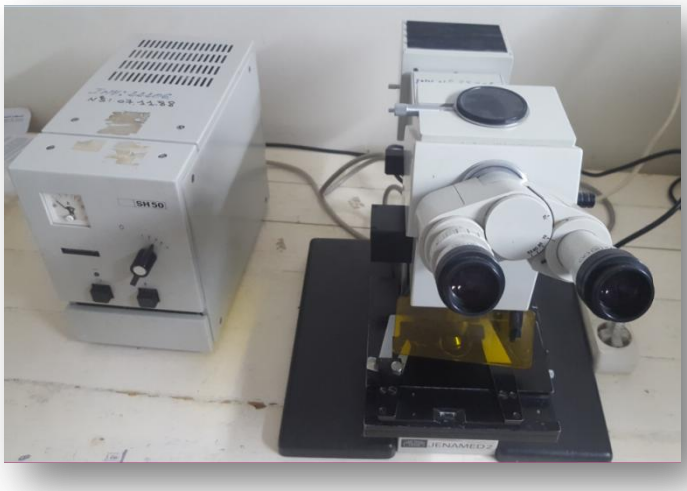


Figure originale 02: Microscope à fluorescence**.**

♦ IFI sur triple substrat (TS) (NOVALITE)(Figure originale 05)

➢ Principe

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

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

➢ Mode opératoire

1. Diluer le PBS concentré dans de l'eau distillée.

2. Diluer les échantillons au 1/20 pour le dépistage ou faire une gamme de dilution du sérum en PBS (1/40,1/80,1/160,1/320,…) pour le titrage.

3. Ramener les lames à température ambiante. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (1goutte) dans les puits 1 et 2. Déposer 50µl d'échantillons dilués dans les autres puits. **(Figure originale 03)(Figure originale 04)**

4. incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.

5. sortir les lames et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon

PBS. Mettre les lames sur un portoir et les immerger en PBS sous agitation lente pendant 5 à 10 minutes.

6. Eliminer l'excès de PBS et sécher le pourtour des puits à l'aide de papier absorbant.

Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une gouttes de conjugué fluorescent approprié.

7. Incuber les lames pendant 20 mn en chambre humide à température ambiante.

8. Laver en PBS contenant 2 à 3 gouttes de bleu d'Evans à 1%.

9. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits.

10. Lecture des lames: la lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence le plus rapidement possible.



Figure originale 03 : Réactif d'IFI sur TS.



Figure originale 04 : Lame d'IFI sur TS.

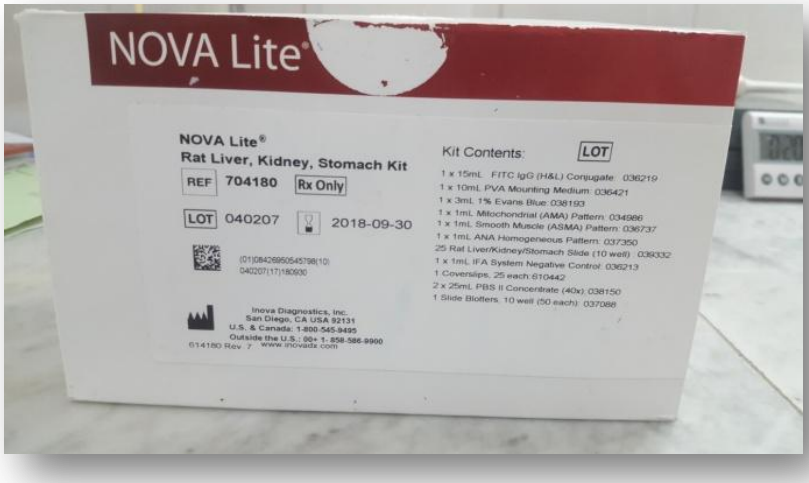


Figure originale 05 : Boite des réactif d'IFI sur TS.

➢ Contrôles de qualité

- **Les contrôles positifs**

L'aspect homogène d'AAN doit présenter une fluorescence verte dans les noyaux des cellules.

L'aspect mitochondrie (AAM) doit présenter une fluorescence verte des tubules rénaux et des cellules pariétales gastriques.**(Figure originale 06) (Figure originale 07) (Figure originale 08)**

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

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

➢ Interprétation des résultats

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

✓ **Résultats positifs:** Une fluorescence significative apparaît dans les organelles des tissus spécifiques.

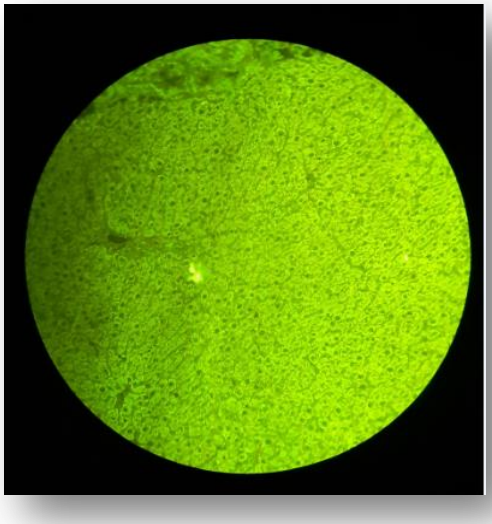


Figure originale 06: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du foie).

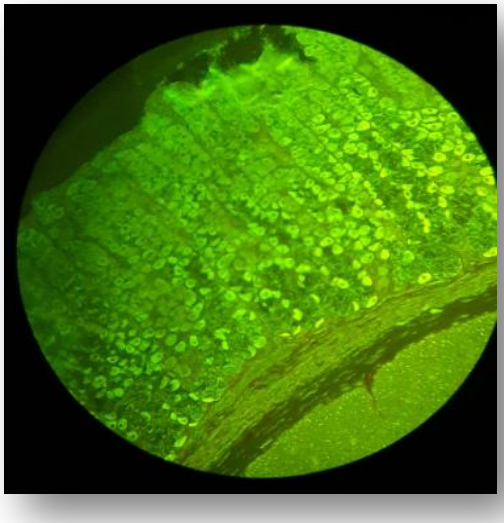


Figure originale 07: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu de l'estomac).

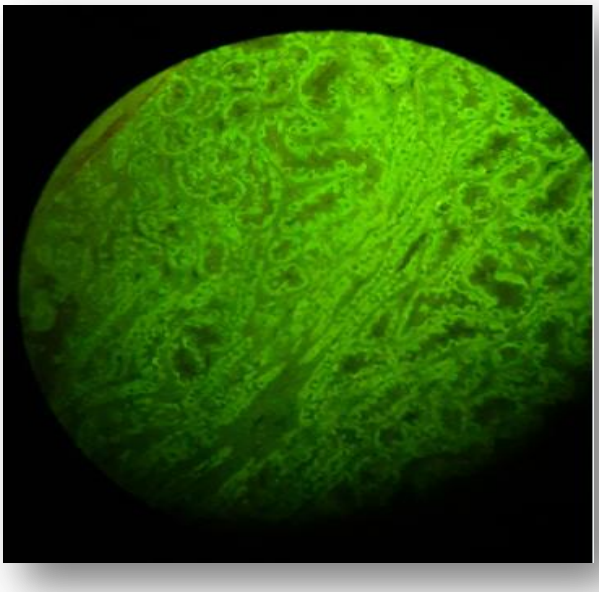


Figure originale 08: Aspect mitochondrie (AAM) sur TS (tissu du rien).

♦ IFI sur Hep-2 (NOVALITE)(Figure originale 11)

➢ Principe

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

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

➢ Procédure

✓ Préparation du test

1. Amener tous les réactifs et les échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.

2. Diluer le concentré PBS: diluer le concentré PBS 1/40 en ajoutant le PBS à 975 ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger.

3. Diluer les échantillons des patients :

- Dépistage initial: diluer les échantillons des patients 1/40 avec la solution tampon PBS diluée (c'est-à-dire, ajouter 50µl de sérum à 1.95 ml de la solution tampon PBS).
- Titrage: diluer en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les échantillons positifs en utilisant la solution tampon PBS.

✓ Exécution du test

1. Préparation de la lame substrat: laisser la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. Etiqueter la lame à l'aide d'un crayon et la placer dans une chambre humide adéquate. Ajouter une goutte du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte de l'échantillon du patient sur les puits restants.**(Figure originale 09)(Figure originale 10)**

2. Incubation de la lame substrat : incuber la lame pendant 30 ± 5 minutes dans une chambre humide.

3. Lavage de la lame substrat: utiliser une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS dilué. Orienter la lame et le flot de solution tampon PBS II de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits.

Si désirer, placer les lames dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué de PBS pendant jusqu'à 5 minutes.

4. Addition du conjugué fluorescent: Replacer la lame dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué fluorescent. Incuber la lame pendant 30 ± 5 minutes.

5. Lavage de la lame substrat : répéter l'étape 3.

- Montage de la lame substrat :

- Placer une lamelle couvre-objet sur un essuie-tout.

- Appliquer le milieu de montage en une ligne continue sur le bord inférieur de la lamelle couvre-objet.

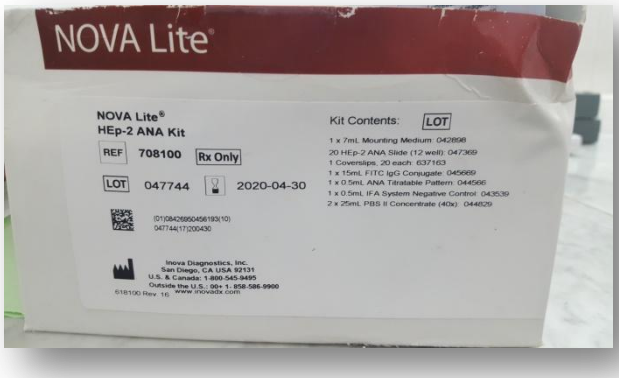
- Eliminer l'excès de la solution tampon PBS et placer le bord inférieur de la lame contre le bord de la lamelle couvre-objet. Abaisser avec précaution la lame sur la lamelle couvre-objet de façon à ce que le milieu de montage coule vers le bord supérieur de la lame sans former de bulles d'air.



Figure originale 09:Réactif d'IFI sur Hep-2.



Figure originale 10: Une lame d'IFI sur Hep-2.



Figue originale 11: Boite des réactif d'IFI sur Hep-2 (NOVA Lite).

➢ Contrôles de qualité

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

➢ Interprétation des résultats

- **Réaction négative:** une coloration spécifique est ≤ au témoin négatif du système IFI.
- **Réaction positif :** une coloration nucléaire spécifique est ≥ au contrôle négatif du système IFI.

➢ Interprétation de l'aspect

Différents marquages nucléaire ou cytoplasmique peuvent apparaitre en fonction des types et quantités relatives d'auto-anticorps présents dans l'échantillon.**(Figure originale 12)**

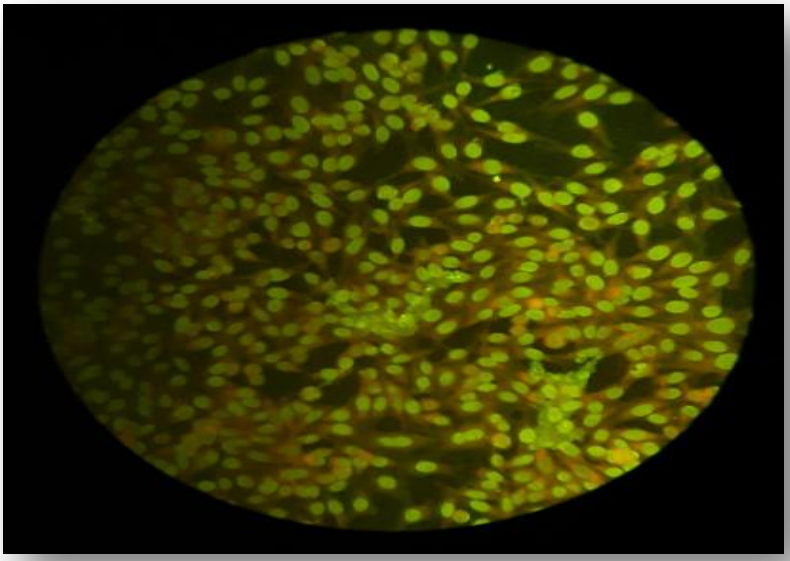


Figure originale12: Aspect Homogène sur Hep2.

II.2.B. Technique d'identification des hépatopathies auto-immunes: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

❖ Identification des AAM2 (M2) QUANTA LITE (Figure originale 15)

➢ Principe

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

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

Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits échantillon et celle des puits de contrôle

➢ Mode opératoire

✓ Préparation du test

1. Diluer la totalité de la solution de lavage (25 ml) avec 975 ml d'eau distillée (1/40).

2. Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5 µl dans 500 µl).

3. La détermination de la présence ou de l'absence de la M2 (MIT3) en unités arbitraires nécessitent deux puits pour chacun des trois contrôles et un ou deux puits pour chacun des sérums de patients.Il est recommandé de tester les échantillons en double.

✓ Exécution du test

1. Distribuer 100 µl de chacun des contrôles ELISA fortement, faiblement positif en M2 EP (MIT3) et négatif pré-dilués et de sérums des dilués patients dans les puits. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante.**(Figure originale 13) (Figure originale 14)**

2. Lavage: aspirer le contenu de tous les puits ajouter 200-300 µl de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération 2 supplémentaires pour un total de 3 lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout le liquide de lavage résiduel.

3. Distribuer 100 µl de conjugué HRP IgG dans chaque puits**.** Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 2.

4. Lavage : Répéter la procédure décrite à l'étape 3.

5. Distribuer 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.

6. Ajouter 100 µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.

7. Lire la DO de chaque puits à 450 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

➢ Contrôle de qualité

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

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

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

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

➢ Calcul des résultats

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

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

➢ Interprétation des résultats

Les échantillons sont jugés négatifs, douteux ou positifs selon le tableau ci-dessous : (**Tableau VI)**

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

Négatif	<20
Douteux	20,1-29,9
Positif	>30



Figure originale 13 : Plaques d'ELISA



Figure originale 14 : Réactif d'ELISA(MIT3).



Figure originale 15: Boite des réactif d'ELISA (MIT3).

★ Analyse Statistique des données

L'analyse des données est effectuée sur logiciel IBM SPSS Statistics version 25 et par Excel 2007.

IBM SPSS Statistics est le premier logiciel statistique au monde utilisé pour résoudre des problèmes de recherche, de tests d'hypothèses et d'analyses prédictives. Permettant ainsi de comprendre les données, analyser les tendances, prévoir et planifier pour valider les hypothèses et tirer des conclusions précises.


RÉSULTATS ET
DISCUSSION

❖ ETUDE RETROSPECTIVE

III.1.CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE NOTRE ECHANTILLON

III.1.1. Répartition de 234 patients selon le type des hépatopathies auto-immunes

Tableau VII : Répartition de 234 patients selon le type des hépatopathies auto-immunes.

Hépatopathies Auto-immune	Nombre	Pourcentage
HAI	166	70,9%
CBP	**61**	**26,1%**
Overlap syndrome	7	3%
Total	234	100 %

Les résultats du tableau montrent que les patients atteints de la CBP occupent presque un tiers de notre échantillon (29,1%) [26,1% patients atteints de la cirrhose biliaire primitive et 3% patients atteints de *overlap syndrome*].

Selon une étude Algérienne qu'était faite par DIB Fadhal durant (2007-2014), 38,81% des cas représente les patients atteints de la CBP et Selon une étude Tunisienne qu'était faite pas Ben hfiz et al durant (1996-2008), 65,3% des cas représente les patients atteints de la CBP par rapport aux autre hépatopathies auto-immunes.**(DIB F; 2015) (Ben hfiz F et *al*; 2009)**

Donc les résultats de l'étude algérienne sont proches de nos résultats par rapport aux résultats de l'étude Tunisienne. Donc on suggère que les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans l'incidence et la prévalence de la cirrhose biliaire primitive selon lesrégions.

D'après Seth N et al, L'incidence et la prévalence de la CBP varient considérablement selon lesrégions du monde, introduisant le concept de géo-épidémiologie.**(Seth N et *al*; 2017)**

III.1.2.Répartition de 234 patients selon le sexe

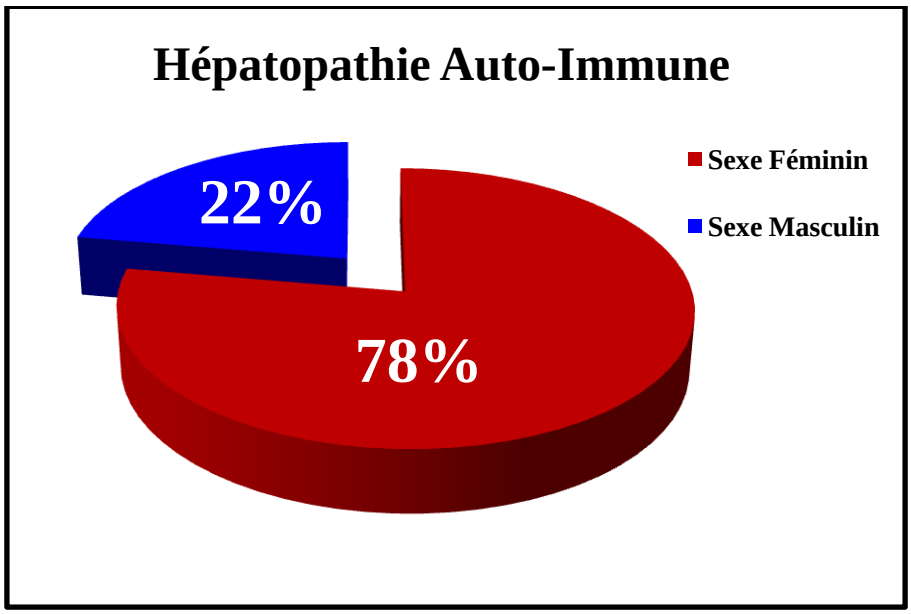


Figure 22:Répartition 234 patients selon le sexe

On observe que plus de trois quarts de notre échantillon sont du sexe féminin.le sexe ratio H/F est 0,28.

Nous constatons dans notre étude que la majorité (78%) des patients sontdu sexe féminin ce qui concorde avec DIB Fadhal qui trouvait quele sexe féminin représente 77,6% avec un sexe ratioégal à 0,29. Alors que Ben hfiz et al trouvaient que le sexe féminin représente 81,33%**.(DIB F; 2015) (Ben hfiz F et *al*;2009),** les résultats de H.Gdoura et al en 2018 affirmaient que les hépatopathies auto-immunes touchent essentiellement les femmes**(Gdour H et *al*;2018)**.

Donc on pense que l'influence du dérèglement hormonal pendent le cycle menstruel, la grossesse, l'aménorrhée et la ménopause peut être considérer comme un facteur de risque chez le sexe féminin. Mais aucune étude le prouver.

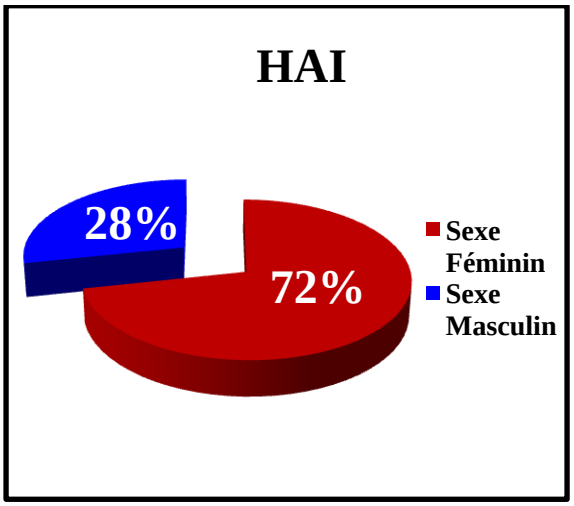


Figure 23:Répartition de 166 patients atteints de l'HAI selon le sexe

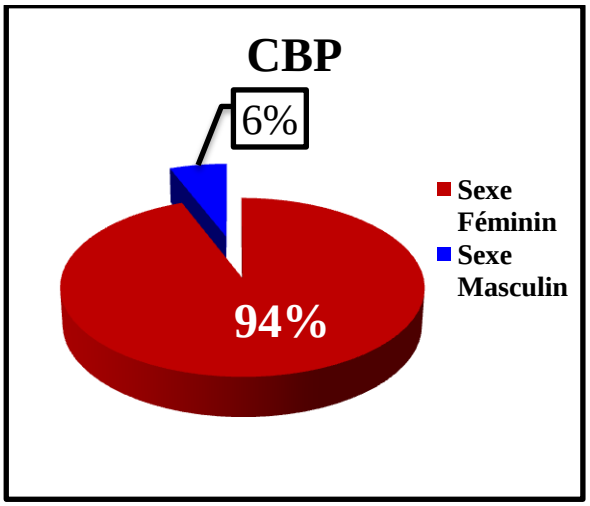


Figure 24:Répartition de 68 patients atteints de la CBP selon le sexe.

En comparant la figure 02 et la figure 03 on trouve qu'il y'a une nette prédominance féminine concernant les patients atteints de la CBP.

Selon DIB Fadhal, L'HAI est caractérisée comme toute maladie auto-immune par une large prépondérance féminine ; effectivement notre cohorte (78 patients) est constituée à 79,5% de sexe féminin et le sexe masculin ne sont représentés qu'à 20,5%. La cohorte des patients atteints de la CBP comportait 64 patients dont 96,87% sexe féminin et 3,12% sexe masculin. **(DIB F; 2015)**

De même, Semlali Riadh en Maroc trouvaient que parmi les 41 cas, 40 étaient de sexe féminin (97,56 % des cas) et seulement 1 était de sexe masculin (2,44% des cas).**(SemlaliR; 2020)**

Donc la nette prédominance féminine est très observable concernant les patients atteints de la CBP. On suggère que la cause de la nette prédominance féminine dans la cirrhose biliaire primitive est l'influence du dérèglement hormonal comme on a déjà dit concernant les hépatopathies auto-immunes mais à ce jour-là, il reste comme un point d'interrogation.

III.1.3 Répartition de 204 patientsselon les tranches d'âge

- Avec 30 patients manquants

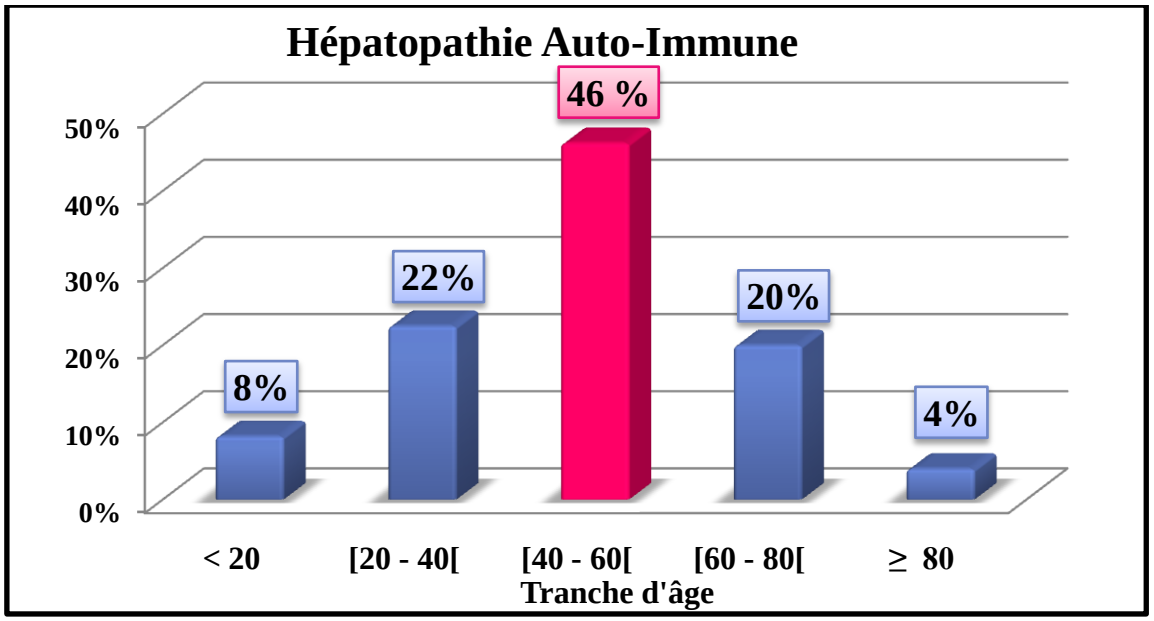


Figure 25:Répartition de 204 patientsselon les tranches d'âge.

La plupart des patients atteints des hépatopathies auto-immunes incluent dans la tranche d'âge [40-60[ans avec une moyenne d'âge 47,63 ans

Selon DIB Fadhal,La majorité des patients soit 40,18 % ont un âge situé entre 41 et 60 ans.Et selon Ben hfiz, l'âge moyen était de 48,3 ans**.(DIB F; 2015) (Ben hfiz F et *al*;2009)**

Donc notre résultat est concorde des résultats des deux études. De plus, on remarque que les hépatopathies auto-immunes sont des maladies touchent les jeunes et les personnes d'âge moyen et non négligeable chez le sujet âgé.

III.1.4 Répartition des patients atteints de l'HAI (166 patients) et de la CBP (68 patients) selon les tranches d'âge

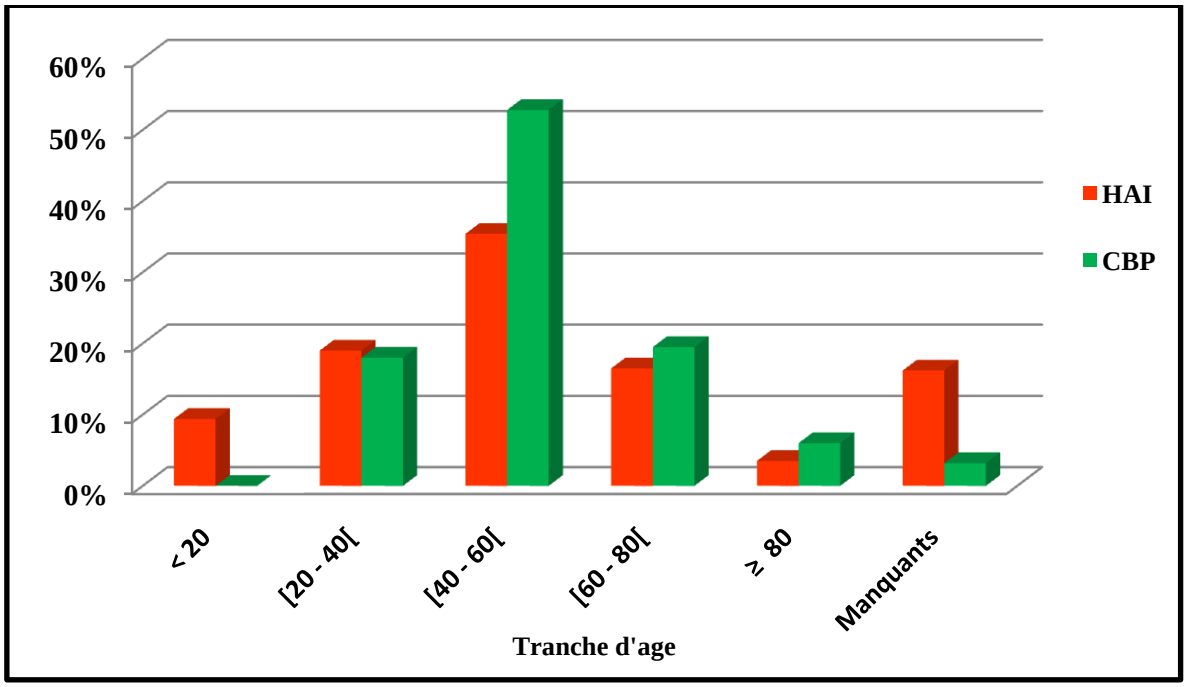


Figure 26:Répartition des patients atteints de l'HAI (166 patients) et de la CBP (68 patients) selon les tranches d'âge

A partir de la figure 05, on observe que l'HAI touche toutes les tranches d'âge par contre la CBP ne touche pas les personnes âgées moins de 20 ans.

Dans notre cohorte, lamoyenne d'âge des patients atteints de l'HAI était de 46,30 ans avec des extrêmes allant de 2 à 89 ans et la moyenne d'âge des patients atteints de la CBP était de 52,58ans, avec des extrêmes allant de 20 à 88 ans.

Selon DIB Fadhal,La moyenne d'âge des patients atteints de l'HAI était de 42,69±15,34 ans avec des extrêmes allant de 16 à 80 ans et la moyenne d'âge des patients atteints de la CBP était de 51,92±12,74 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 77ans**.(DIB F; 2015).**

De plus,Semlali Riadh indique quel'âge des patients atteints de la CBP variait de 25 ans à 70 ans, la moyenne d'âge étant de 46,4 ans**.(Semlali R; 2020)**.

Donc notre résultat est très proche voire concorde des deux études. Bien que l'absence de l'atteinte de la cirrhose biliaire primitive chez les personnes d'âge inférieure à 20 ans peut être elle est liée au bon fonctionnement du système immunitaire. De même, les personnes sont probablement des porteurs sains et asymptomatiques.

III.2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE LA CBP

III.2.1 Répartition selon les signes cliniques

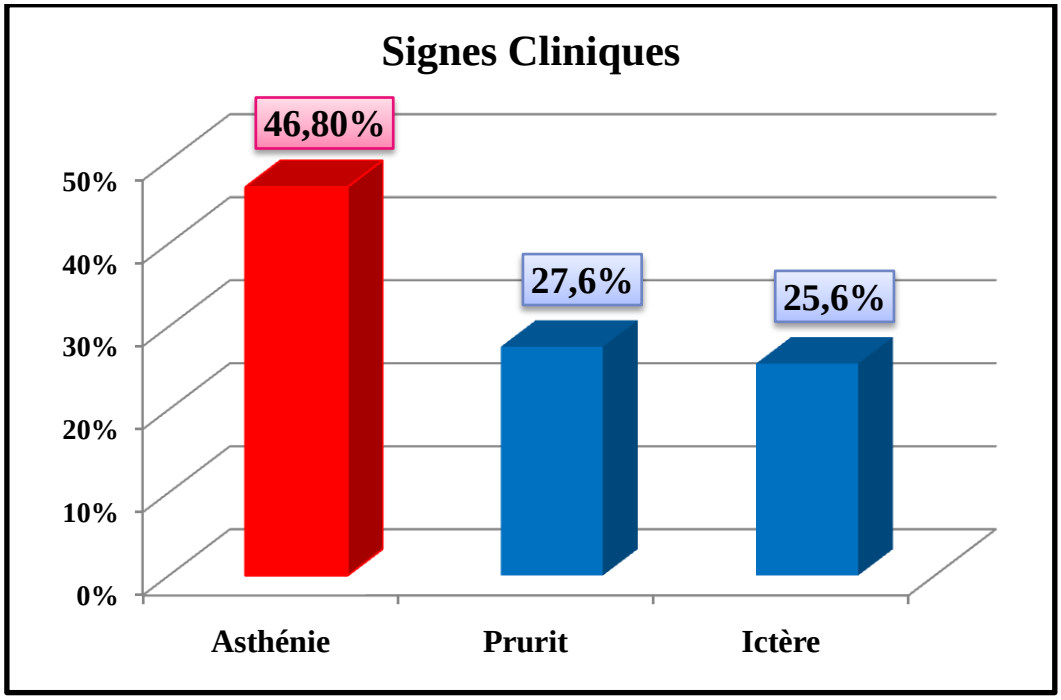


Figure 27:Répartition selon les signes cliniques

D'après les résultats obtenus, le signe clinique le plus fréquent est l'asthénie.

Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, l'asthénie et le prurit sont les symptômes les plus courants de la CBP. L'asthénie est considérée comme une manifestation spécifique de la CBP et plus prononcée que celle des autres maladies chroniques du foie.**(VisiliyI; 2015)**

Selon SemlaliRaidh en Maroc et S. Chouaib et al en Tunisie, le symptôme le plus fréquent était représenté par l'asthénie avec 78% et 46,51% respectivement. **(SemlaliR; 2020) (Chouaib S et *al*;2009)**

Tandis que DIB Fadhal en Aglérie trouvait que le prurit est le signe le plus fréquent avec 95,31% suivie par l'ictère avec 85,93% puis l'asthénie avec 85%.**(DIB F ; 2015)**

Donc notre résultat a concordé aux études deSemlaliRaidh et S. Chouaib et al.

On sait que la mitochondrie joue un rôle fondamental dans le catabolisme oxydatif aboutissant à la production d'une forme utilisable d'énergie dont l'ATP,donc on suggère que l'asthénie est la conséquence d'un problème quantitatif ou qualitatif de la mitochondrie dans le corps humain. Par

ailleurs, le prurit est le signe majeur et spécifique de la CBP ce qu'est prouvé par DIB Fadhal donc on ne peut pas négliger notre résultat concernant le prurit.

III.2.2.Répartition des 21 patients selon le bilan hépatique

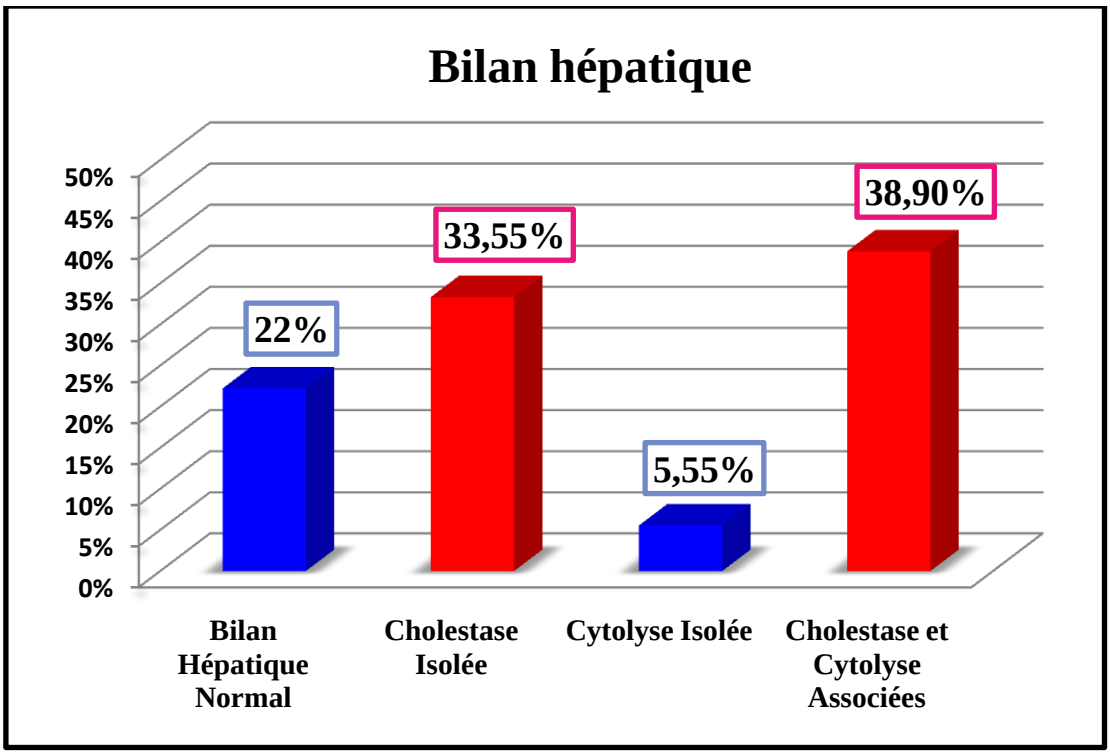


Figure 28:Répartition des patients 21 patients atteints de la CBP selon le bilan hépatique.

On observe que la plupart des patients atteints de la CBP souffrent d'une cholestase (PAL et γ-GT) ou bien d'une association d'une cholestase (PAL et γ-GT) et une cytolyse (ASAT et ALAT).

D'abord, la CBP est une maladie chronique cholestatique, d'ailleurs la cholestatse est définie par un défaut de transport des acides biliaire du foie vers l'intestin, et cela à cause de la destruction despetites voies biliaire intra-hépatique ce qui permet la libération des enzymes membranaires PAL et γ-GT ce qui explique leurs élévations dans le sang.

Selon Jenny Heathcote, la plupart des études sur la CBP définissent généralement la maladie comme la présence d'une biochimie hépatique anormale dans un schéma typique de cholestase souvent anictérique**.(Heathcote J; 1996)**

En outre Ulrich Leuschner disait que le profil des enzymes hépatiques de la CBP est classiquement cholestatique où les taux de phosphatase alcaline (PAL) et de gammaglutamyl transpeptidase (γ-GT) sont généralement plus élevés que les taux d'ASAT et d'ALAT. **(Ulrich L; 2003)**

D'après S.Chouaib et al, 72,09% des cas avaient un syndrome de cholestase. Et selon Samlali Riadh,100% des avaient une cholestase et 58,53% des cas avaient une cholestase associée à une cytolyse. **(Chouaib S t *al*; 2009) (Semlali R; 2020)**

Effectivement comme nous trouvons dans notre résultatqu'il y'a une augmentation significative de la cholestatse isolée chez nos patients, en parallèle, le taux de la cholestase et la cytolyse associées est élevé et pour cela on suggère que les patients qu'ont une cholestase et une cytolyse associées ont un *overlap syndrome* (HAI-CBP), parce que l'HAI caractérisée par une augmentation de la cytolyse (ASAT et ALAT).

Voici ce qu'il a montré par Dominique Wendumque ces formes mixtes caractérisent par une élévation de l'activité des transaminases et des signes biochimiques de cholestase. **(Dominique W; 2008)**

Ying-Qiu Huang dit quel'activité sérique accrue de l'PAL, de la γ-GT, de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine totale et des acides biliaires peut être détectée chez la plupart des patients atteints de CBP.**(Ying-Qui H; 2016)**

De même Ulrich Leuschner disait que les concentrations de PAL et de γ-GT ne sont pas liées au taux de progression ou au stade de la maladie, ce qui signifie qu'elles n'ont pas de valeur pronostique**.(Ulrich L; 2003)**

III.2.3.Répartition selon le bilan immunologique

Tableau VIII : Les tests du bilan immunologique concernant les patients atteints de la CBP.

Tests	Positif	Négatif	Douteux	Non fait	Total
Tests de dépistage					
AAM sur TS	**39**	**4**	**/**	**25**	**68**
ML sur TS	7	40	/	21	68
LKM sur TS	0	10	/	58	68
AAM sur Hep2	**31**	**1**	**/**	**36**	**68**
FAN sur Hep2	20	2	/	46	68
Test d'identification					
AAM sur Elisa	**56**	**4**	**7**	**1**	**68**

Selon Ulrich Leuschner,Dans la pratique clinique, l'AAM peut être détectée par immuno - fluorescence (IF), dosage immunoenzymatique (ELISA) ou immunoblot.**(Ulrich L; 2003)**

III.2.3.1.Tests de dépistage

- **Les résultats de l'IFI sur triple substrat (TS)**

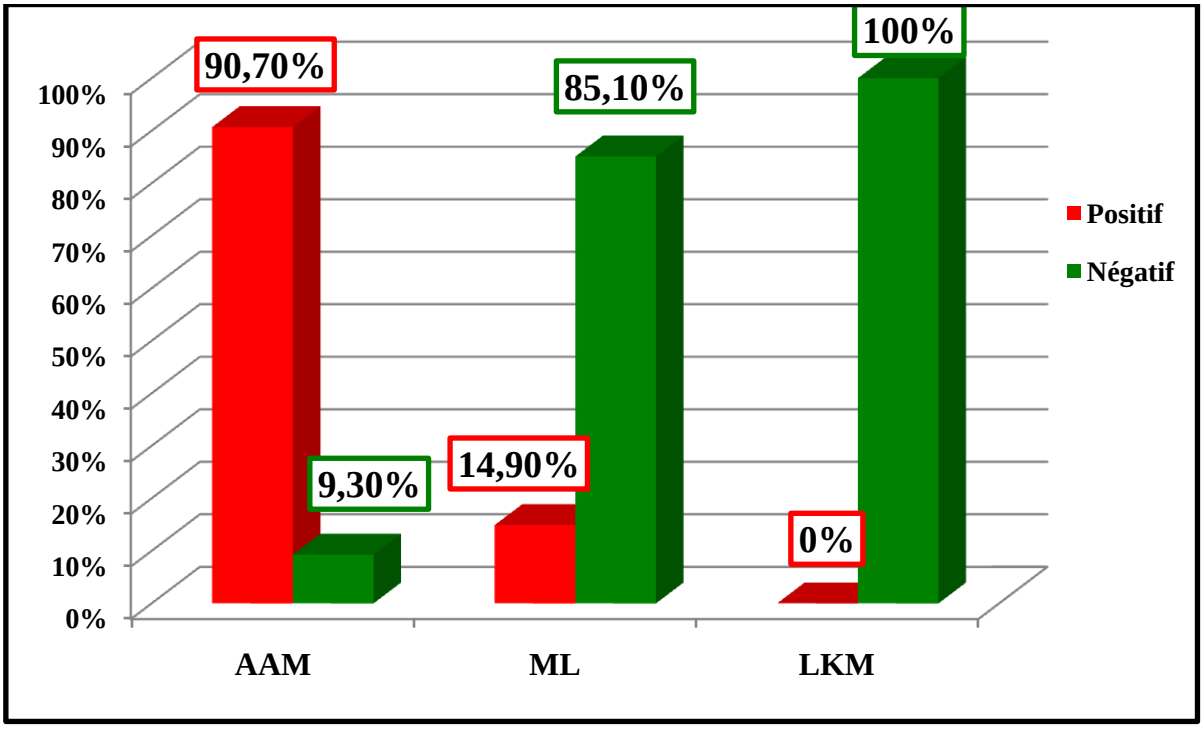


Figure29:Répartition des patients atteints de la CBP selon les résultats de (dépistage) l'IFI sur triple substrat

Notre résultat montre que la présence des AAM sur TS est de façon significative par rapport aux ML et LKM.

D'après Brahim I et al, l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur triple substrat foie/rein/estomac de rat, permet la détection d'auto-anticorps dits anti-tissusà l'exception des anticorps anti-SLA. **(Brahim I et *al*;2017)**

Selon Catherine J et al, IFI sur triple substrat (TS) est la recherchés par IFI restent le meilleur marqueur de la CBP, avec une prévalence de90 % à 99 % selon les auteurs.**(Catherine J et *al*;2017)**

D'abord, la recherche des AAM est demandée pour aider au diagnostic spécifiquement de la CBP par rapport aux autres types des auto-anticorps ML et LKM pour prendre des décisions médicalesappropriées.

Ulrich Leuschner également disait que depuis que les anticorps anti-mitochondriaux (AAM) ont été introduits dans les procédures de diagnostic des maladies hépatiques biliaires primaires, le diagnostic est devenu facile. **(Ulrich L; 2003)**

Dans ces conditions, on trouve que les AAM sont les marqueurs les plus spécifiques de la CBP,ce qu'est confirmé par les études de Treta Pet Mitchell S C et memeLemoinne S.

D'après Treta Pet Mitchell S C,l'AAM est le marqueur sérologique le plus spécifique chez les patients atteints de CBP**. (Trata et Mitchell; 2015)**

Et selon Sara Lemoinne ,les anticorps anti-mitochondries sont l'examen clef pour le diagnostic de CBPavec une sensibilité et une spécificitésont de 90 % et 97 % respectivement . **(LemoinneS;post'u 2018)**

Ensuite, nous avons trouvé dans nos résultats qu'il y'a un taux des aAc anti-ML non négligeable, d'ailleurs les AC anti-ML sont spécifiques à l'HAI de type 1. Donc nos patients atteints de la CBP ont une association avec l'HAI-1 (*overlap syndrome*). Cependant, l'HAI-2 caractérisé par la présence des aAC anti-LKM. De même, elle touche les enfants seulement. C'est pourquoi nos résultats montrent qu'il y'a une absence totale des aAC anti-LKM.

Selon Brahim I et al, l'HAI de type1 (HAI-1) est caractérisée par la présence d'Ac anti-muscle lisse (ML), l'HAI de type 2 (HAI-2) est caractérisée par la présence d'Ac anti-liverkidney microsome (LKM1).**(Brahim I et *al*;2017)**

Et d'après Dominique Wendum, l'*overlap syndrome* caractérise immunosérologiquement par la présence des anticorps anti-muscle lisse de type actine supérieurs ou égaux à 1/80 et la présence desanticorps anti-mitochondries de type 2 supérieurs ou égaux à 1/40.**(Dominique W; 2008)**

- **Les titres**

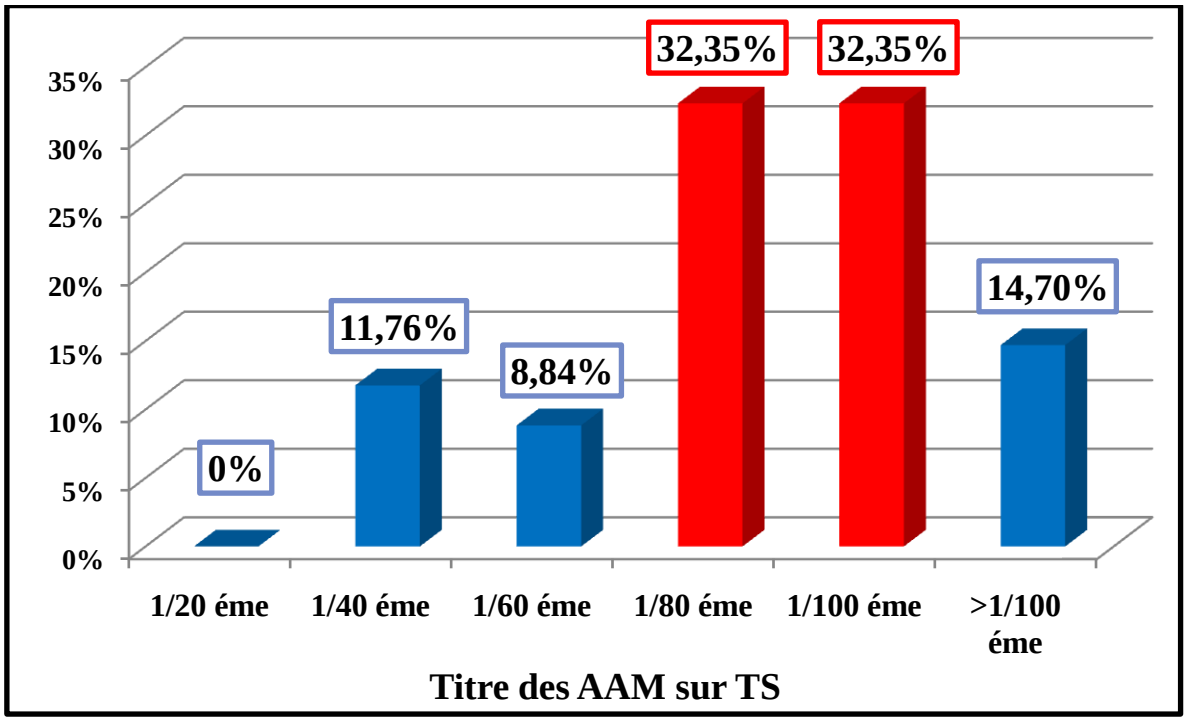


Figure 30:Répartition des patients atteints de la CBP selon les titres de (dépistage) des AAM sur triple substrat.

Selon les résultats, d'une part les titres les plus fréquents sont 1/80eme et 1/100eme ; d'une autre part, l'absence totale du titre 1/20eme.

D'abord, les AAM2 soient significatifs à partir de titre 1/40ème, parce que chez moins de 1% des témoins normaux il y'a la présence des AAM2 avec un titre non significatif (< 1/40eme) et ne possèdent pas un rôle pathogène prouvé.

D'après Brahim I et al, les autoanticorps anti-mitochondries à un taux significatif (≥1/80). **(Brahim I et *al*;2017)**

En outre, Sara Lemoinne mentionnait que le titre minimal d'anticorps anti-mitochondrie ayant une valeur diagnostiqueestde1/40eme**. (LemoinneS;Post'u 2018)**

Dans l'étude de Samlali Riadh, Les AAM étaient présents à un titre significatif chez 80,48% des cas.**(Semlali R; 2020)**

Donc tous nos patients avaient un titre significatif des AAM. De plus, on remarque qu'il y'a des titres très élevés ce qui nous permet de penser qu'il y'a une relation entre l'élévation du titre des auto-anticorps anti-mitochondrie et la sévérité de la maladie.

Au contraire ce qu'on a trouvé dans les littérature qui cite quele titre d'AAM ne soit pas corrélé à la clinique de la maladie et qu'il n'y ait pas de corrélation avec la progression de la maladie.(**Ulrich L; 2003**)

- **les résultats d'IFI sur cellule Hep-2**

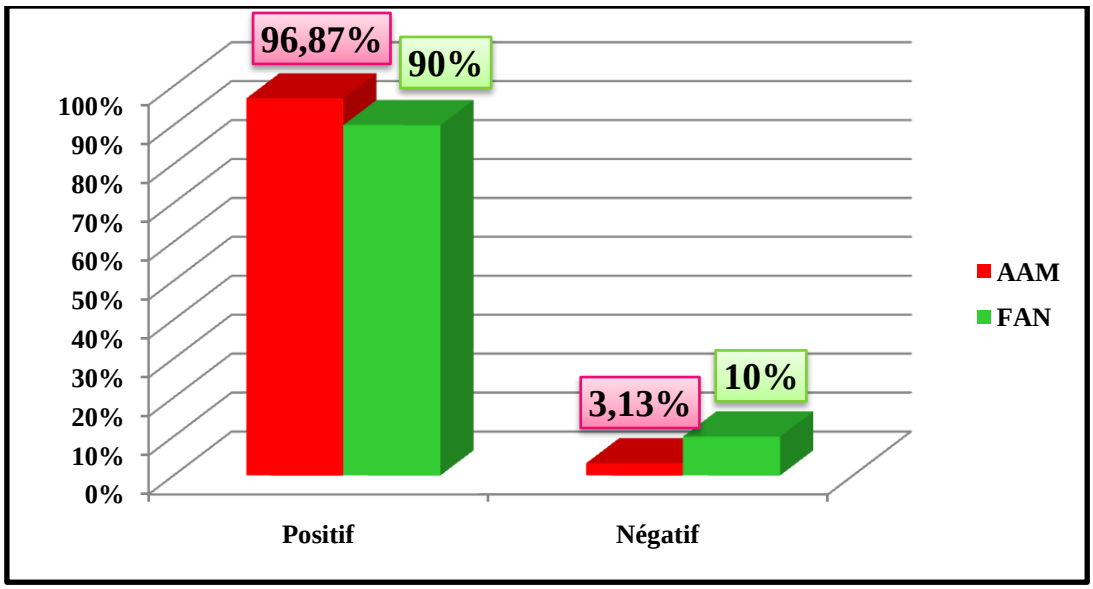


Figure 31:Répartition des patients atteints de la CBP selon les résultats d'IFI sur cellule Hep-2

D'après nos résultats, la majorité des patients qui ont fait l'IFI sur Hep2 sont positifs.

En premier lieu, selon Brahim I et al,l'IFI sur cellules Hep-2 permet hormis la détection des anticorps antinucléaires (AAN), accompagnant notamment l'HAI de type-1, d'évoquer la présence d'anticorps anti-mitochondrie, anti-centromère, anti-Sp100, et antigp210. **(Brahim I et *al*;2017)**

D'ailleurs Pietro Invernizzi et al disaient que les patients atteints de cirrhose biliaire primitive (CBP) génèrent une variété d'auto-anticorps, qui sont principalement dirigés contre les antigènes mitochondriaux (AAM). Cependant, un sous-groupe de sérums de patients est également positif pour les anticorps contre les composants nucléaires (AAN).**(Pierto I et *al*;2005)**

De surcroît, TretaPurohit et Mitchell S Cappellmentionnaient quel'AAM est le marqueur sérologique le plus spécifique parmi plus de 60 auto-anticorps analysés chez les patients atteints de CBP .Il est détecté chez supérieure à 90% des patients atteints de CBP, alors qu'il est détecté chez inférieure à 1% de la population générale**. (Trata et Mitchell; 2015)**

De même,JózefaWesierska-Gadek et al signalaient que les anticorps contre les composants nucléaires (AAN) sont présents dans les sérums d'environ 50% des patients atteints de cirrhose biliaire primitive (CBP).**(Jozefa W et *al*;2005)**

Concernant les résultats de DIB Fadhal, les anticorps anti mitochondrie étaient positifs chez 90,62 % des cas etles AAN étaient positifs chez 15,62%.**(DIB F ; 2015)**

Alors nos résultats sont significatifs par rapport aux donnéesscientifiques. D'ailleurs, les auto-anticorps anti-mitochondrie (AAM2) sont spécifiques à la CBP. Tandis que, les ANN sont des marqueurs spécifiques dans le diagnostic des maladies systémique donc on suggère que la présence des AAN est interprétée par uneassociation de la CBP avec ces pathologies.

- **L'aspect**

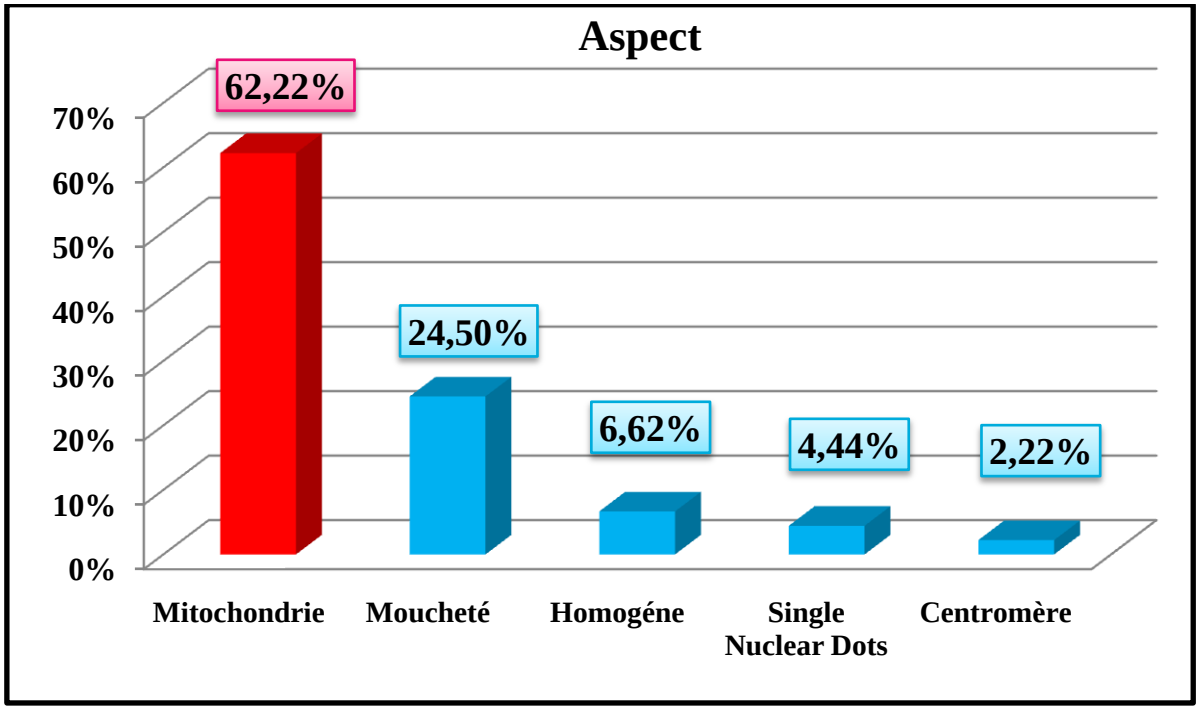


Figure 32:Répartition des patients atteints de la CBP selon l'aspect d'IFI sur cellule Hep-2.

On observe que l'aspect mitochondrie est le plus fréquent suivis par l'aspect moucheté.

Selon Ahmad H Ali et al,les AAMsont des auto-anticorps hautement spécifiques à la maladie, ils sont retrouvés chez 95% des patients atteints de CBP. De même, Ulrich Leuschner mentionnait que dans le diagnostic de la CBP, la sensibilité de l'AMA est de 98% et la spécificité de 96%. **(Ahmed H et *al*;2009) (Ulrich L; 2003)**

En plus, JózefaWesierska-Gadek et al disaient que les sérums des patients atteints de la CBP contiennent des AAN-positifs génèrent le plus fréquemment des motifs de coloration homogènes, mouchetés, centromères et en forme de bord (en utilisant l'immunofluorescence indirecte (IFI)).**(Jozefa W et *al*;2005)**

Exactement comme nous avons trouvé dans notre étude que l'aspect mitochondrie est le signe le plus spécifique par rapport aux autres aspects dans le diagnostic immunologique de la CBP.

- **Les titres**

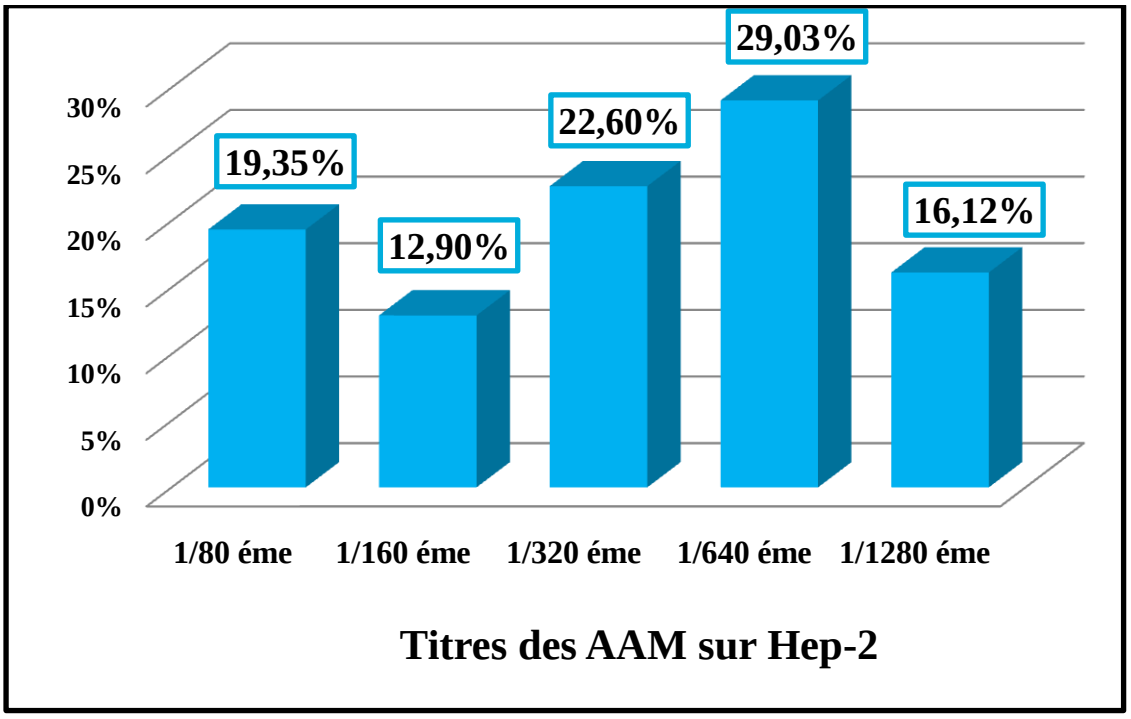


Figure 33:Répartition des patients atteints de la CBP selon le titre de AAM sur Hep-2.

Nos données indiquent que la répartition des patients atteints de la CBP selon le titre de AAM sur Hep-2 est de façon convergente.

Selon Magali G et Sophie D J, l'immunofluorescence indirecte (IFI) une technique de première intention pour rechercher les différents auto-anticorps de la CBP. On réalise l'examensur triple substrat (TS) de rat et sur cellules HEp-2. **(Magali G et Sophie D J; 2012)**

Suivant VasiliyIvanovichReshetnyak, la caractéristique sérologique de la CBP est la présence d'un titre élevé (1/40eme et plus).**(VisiliyI; 2015)**

De même, dans l'étude algérienne réalisée par DIB F, chez 58 patients au stade de cirrhose, 41,37% des cas avaient un titrage des AAM à 1/80e, 18,97% des cas à 1/160e, 18,97 % des cas à 1/320e et 20,69% des cas > à 1/320e.**(DIB F; 2015)**

Donc nos patients présentaient un taux significatif.

III.2.3.2.Test d'identification

- **les résultats d'identificationdes AAM par ELISA**

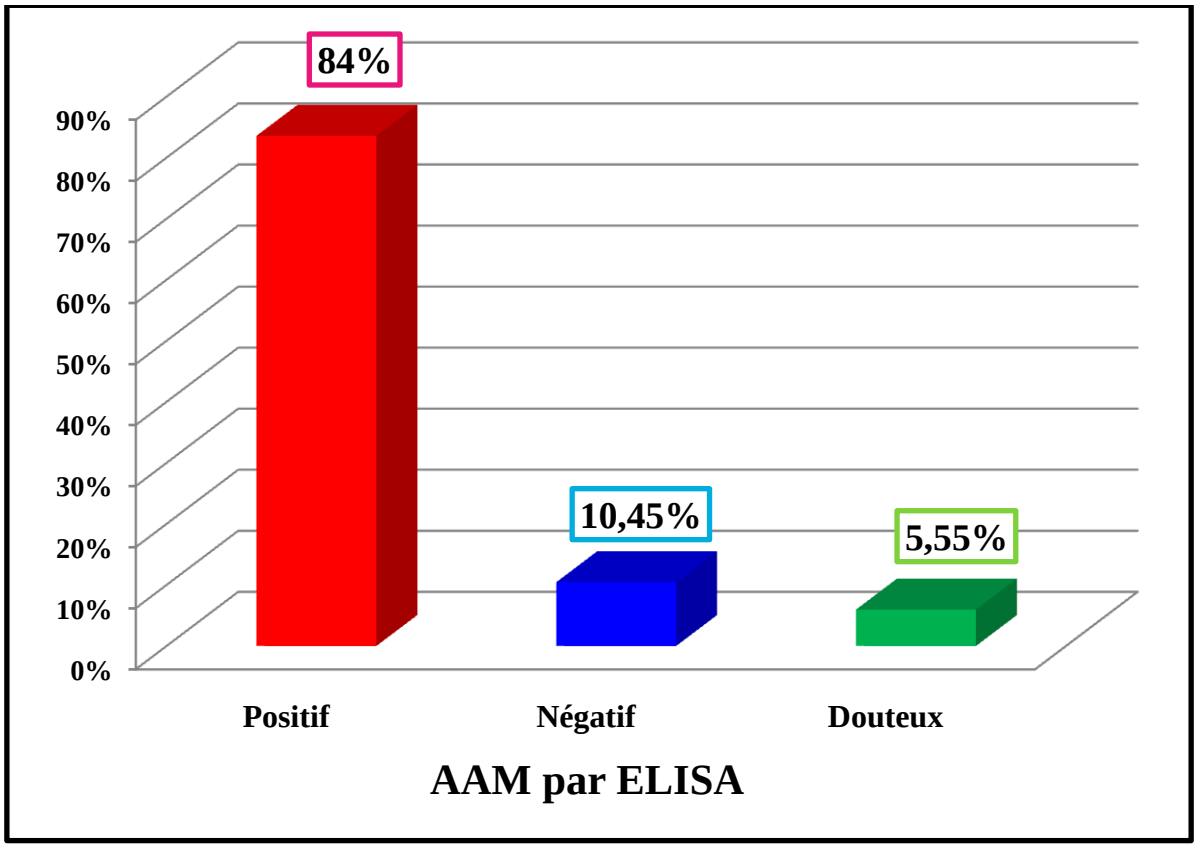


Figure 34:Répartition des patients atteints de la CBP selon les résultats d'identification AAM par ELISA

Notre résultat indique que l'identification des AAM par ELISA est positif avec une valeur significative de 84%.

D'abord, l'identification des différentes spécificités auto-anticorps associées aux hépatopathies auto-immunes a bénéficié du développement d'autres techniques spécialisées, telles que l'Elisa.

Selon Catherine J et al, outre l'IFI, l'identification précise des AAM peut être faite par ELISA à partir d'antigènes recombinant ou natif (fractions mitochondriales de foie derat).**(Cathrine J et *al*;2017)**

De plus, Treta P et Mitchell S C signalaient que l'AAM est systématiquement détectée dans les laboratoires cliniques par un dosage immunoenzymatique (Elisa). Son titre n'est pas en corrélation avec la gravité ou l'activité de la CBP.**(Treta et Mitchell; 2015)**

D'après l'étude de Chouaib S et al en Tunisie,les anticorps anti-mitochondrie étaient positifs chez 90,69%. **(Chouaib S et *al*;2009)**

Et d'après l'étude de DIBFadhal en ouest algérien, les anticorps anti mitochondriesont étés retrouvés chez 90,62 %. **(DIB F; 2015)**

Donc notre résultat est proche des résultats des deux études.

Concernant les résultats négatifs et douteux, on suggère qu'ils restent à conforter avec des données histologiques parce qu'il y'a une petite pollution séronégatives atteints de la CBP (absence des AAM2).

III.2.4.Répartition des 25 patients selon le dosage pondérale des GAM

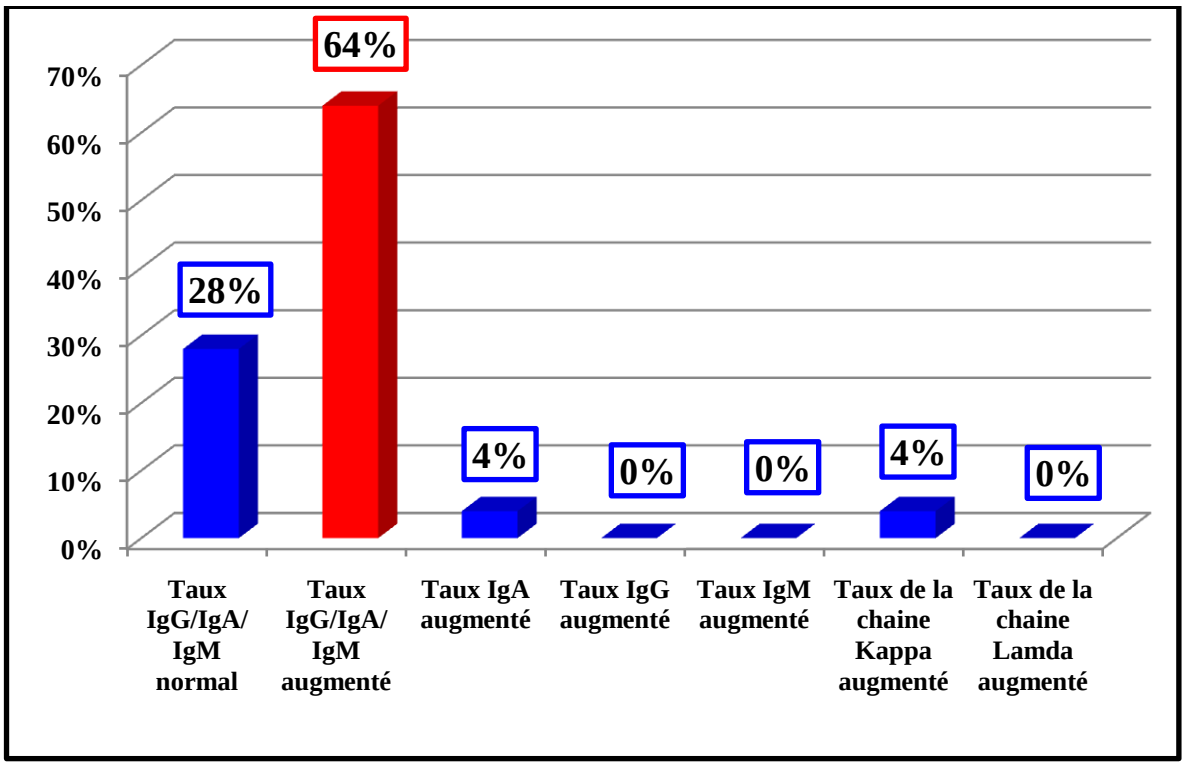


Figure 35 :Répartition des 25 patients atteitns de la CBP selon le dosage pondéral des GAM

Le dosage pondéral des GAM montre que 64% des patients qui ont fait ce test ont un syndrome inflammatoire chronique.

D'abord, la CBP est une maladie inflammatoire chronique, en outre,les immunoglobulines sont généralement élevées dans toutes les maladies hépatiques auto-immunes. A partir de nos résultats, on a trouvé qu'il y'a un taux significatif de syndrome inflammatoire chronique (IgG/IgA/IgM élevés). D'ailleurs, les IgM jouent un rôle essentiel dans l'inflammation, pour cette raison, probablement on a un taux élevé du syndrome inflammatoire chronique.

D'aprèsTretaPurohit et Mitchell S Cappell, la plupart des patients atteints de CBP présentent des taux sériques légères des aminotransférases et des taux élevés d'immunoglobulines, en particulier d'IgM**. (Treta et Mitchell; 2015)**

Selon Ulrich Leuschner,la concentration d'immunoglobuline M (IgM) est élevée chez presque tous les patients et varie de 1,5 à 10 fois la limite supérieure de la normale. Aussi, l'IgM n'est pas non plus en corrélation avec le stade ou la progression de la maladie ou les titres d'AMA. **(Ulrich L; 2003)**

Ying-Qiu Huang mentionnait que les facteurs environnementaux, mais pas génétiques, sont considérés comme jouant un rôle important dans la pathogenèse des IgM sériques élevées dans la CBP. **(Ying-Qiu H; 2016)**

Ensuite, on a trouvé un taux normal des immunoglobulines chez 28% de nos patients ce qui mentionnaient par Jean François Mosnier et al qu'on met habituellement, mais non constamment, en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale modéré. **(Jean F et *al*;2017)**

En dernier lieu, on trouve un faible pourcentage concernant les IgA isolés et la chaine libre Kappa. D'ailleurs, les isotypes des AAM2 sont de type IgG,IgA et IgM. De même, la localisation des IgA souvent au niveau de la muqueuse, donc on suggère qu'il y'a une autre maladie associée.

Des taux élevés d'IgA se rencontrent dans les infections des muqueuses, les maladies auto-immunes et états inflammatoires chroniques (ex: l'arthrite rhumatoïde) , dans la cirrhose alcoolique... etc. Des augmentations spécifiques des IgA sont rares (myélome multiple à IgA). **(Glossaire IgA)**

Le dosage des chaines légères libres est réalisé pour le diagnostic et le suivi des myélomes à chaines légères libres. **(Site web:eurofins-biomnis)**

D'après l'étude algérienne de DIB Fadhal, l'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation desgammaglobulines chez 87,5%. **(DIB F; 2015)**

Et d'après l'étude Tunisienne de Chouaib S et al, 39,53% des cas avaient un taux d'immuno-globulineM élevée. **(Chouaib S et al; 2009)**

Donc notre résultat est proche de ces études.

III.2.5. Répartition de 47 patients selon l'association entre la CBP et autre maladie auto-immune

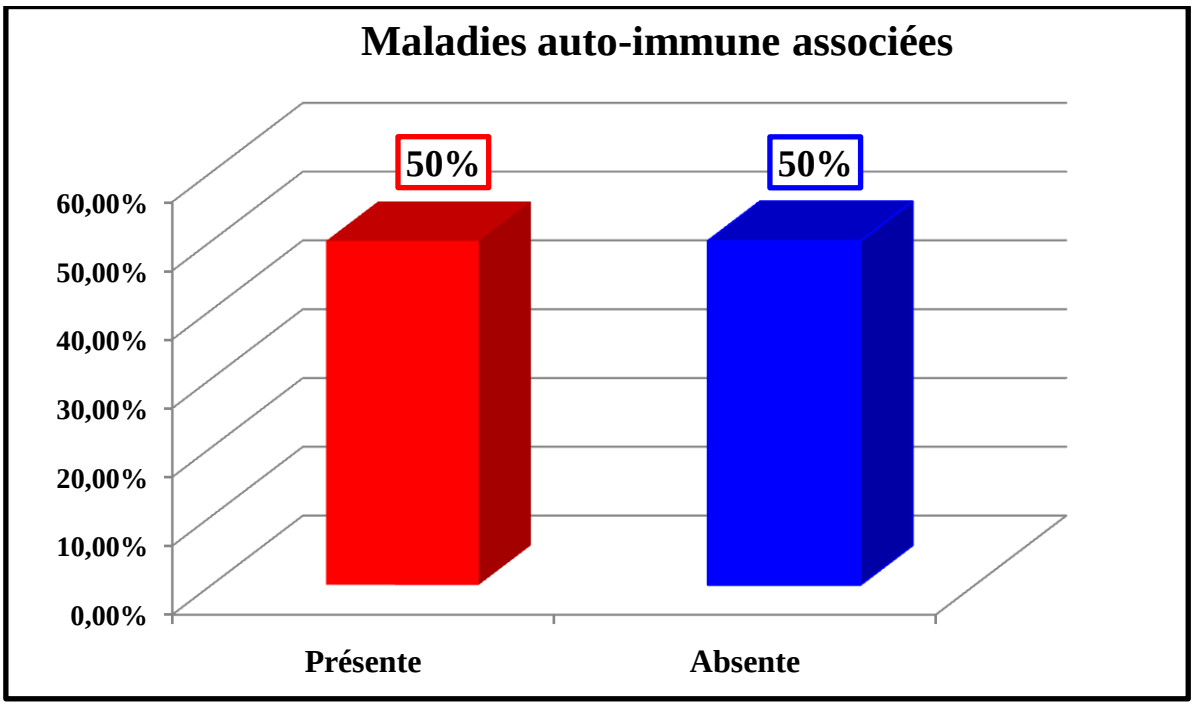


Figure 36:Répartition des 47 patients selon l'association entre la CBP et des autre maladies auto-immunes.

D'après notre résultat, la moitié des patients atteints d'autre maladies auto-immunes associées à la CBP.

L'apparition de manifestations auto-immunes est en règle la conséquence d'un défaut de vigilance/contrôle du système immunitaire entraînant une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. Ainsi, la CBP s'associée fréquemment à d'autre maladie auto-immune que se soit MAI spécifique ou non spécifique d'organe.

Selon Yann-Erick Claessens et Luc Mouthon, Il est fréquent que des maladies auto-immunes spécifiques d'organe s'associent chez un même patient, ou que l'on retrouve des antécédents familiaux d'une ou plusieurs maladies auto-immunes**.(Yann-Erick et Luc; 2013)**

D'après des études algériennes DIBFadhal et Debzi Nabil et al, les patients avaient des maladies auto-immunes associées à la CBP étaient 51,85% et 31% des cas respectivement**(DIB F;2015) (Debzi N et *al*;JFHOD P120)**

SemlaliRiadh en Maroc disait que dans notre série, 60,97% des cas, avaient une ou plusieurs maladies auto-immunes associées à leur CBP.**(SemlaliR; 2020)**

Et à partir des études Tunisienne Chouaib S et al et M. Mahmoudi et al, 48,83% et 43,7 % des cas avaient des maladies auto-immunes associées à CBP.**(Chouaib s et *al*;2009) (Mahmoudi M et *al*;2014)**

Donc notre résultatest concorde de ces études du nord d'Afrique.

- **le Type**

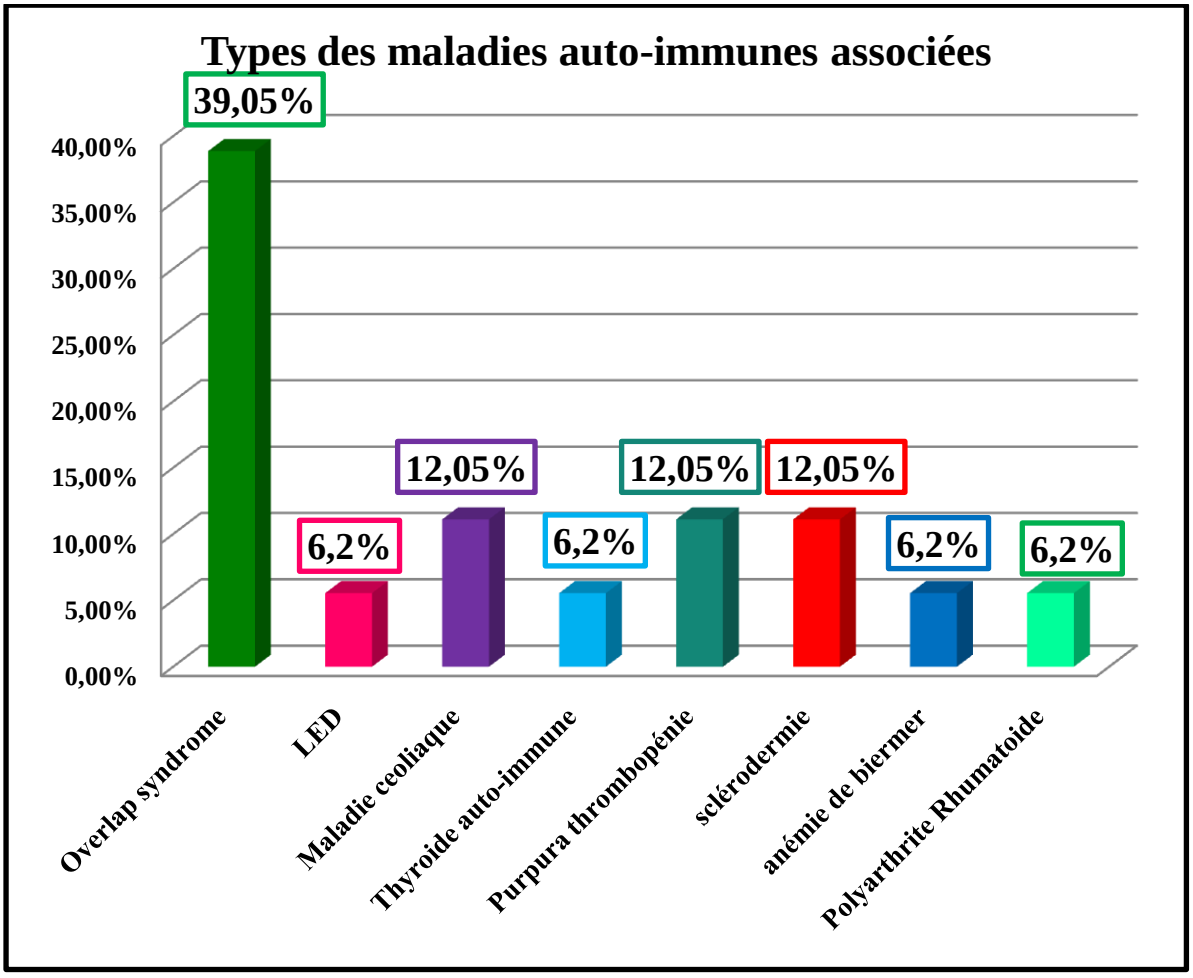


Figure 37:Répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes associées à la CBP.

D'après notre résultat, il y'a une association élevée entre la CBP et l'HAI (*overlap syndrome*).

Selon FloreaniAnnarosa etCazzagon Nora, et même Chalifoux SL et al, les patients atteints de CBP ont au moins 60% de probabilité d'avoir une maladie extra-hépatique auto-immune qui sont par

ordredécroissant de fréquence : syndrome de Sjogren,dysthyroïdie auto-immune, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde,lupus et maladie cœliaque.**(Annarosa et Nora; 2018) (Chalifoux SL et *al*;2017)**

Selon notre résultat, on a une association significative entre la CBP et l'HAI dont l'*overlapsyndrome* , donc on pense que la probabilité d'avoir des atteintes hépatiques associées entre eux sont plus fréquentes par rapport à des maladies extra-hépatiques.

Une étude marocaine faite par Samlali Riadh, 60,97% des cas avaient des maladies auto-immunes associées à la CBP dont l'hépatite auto-immune était de loin la plus fréquente de ces maladies. **(SemlaliR; 2020)**

D'après une étude française de Sara Lemoinne, dans 10 % des cas, la CBP est associée à une hépatite auto-immune, réalisantalors un syndrome de chevauchement ou *overlap syndrome*. **(LemoinneS;Post'u 2018)**

Donc nos résultats sont concorde aux résultats précédents.

❖ **ETUDE PROSPECTIVE**

III.1. CARACTERISTIQUES DE 17 PATIENTS ATTEINTS DE LA CBP QUI SONT INTERROGES

III.1.1 Répartition selon les signes cliniques

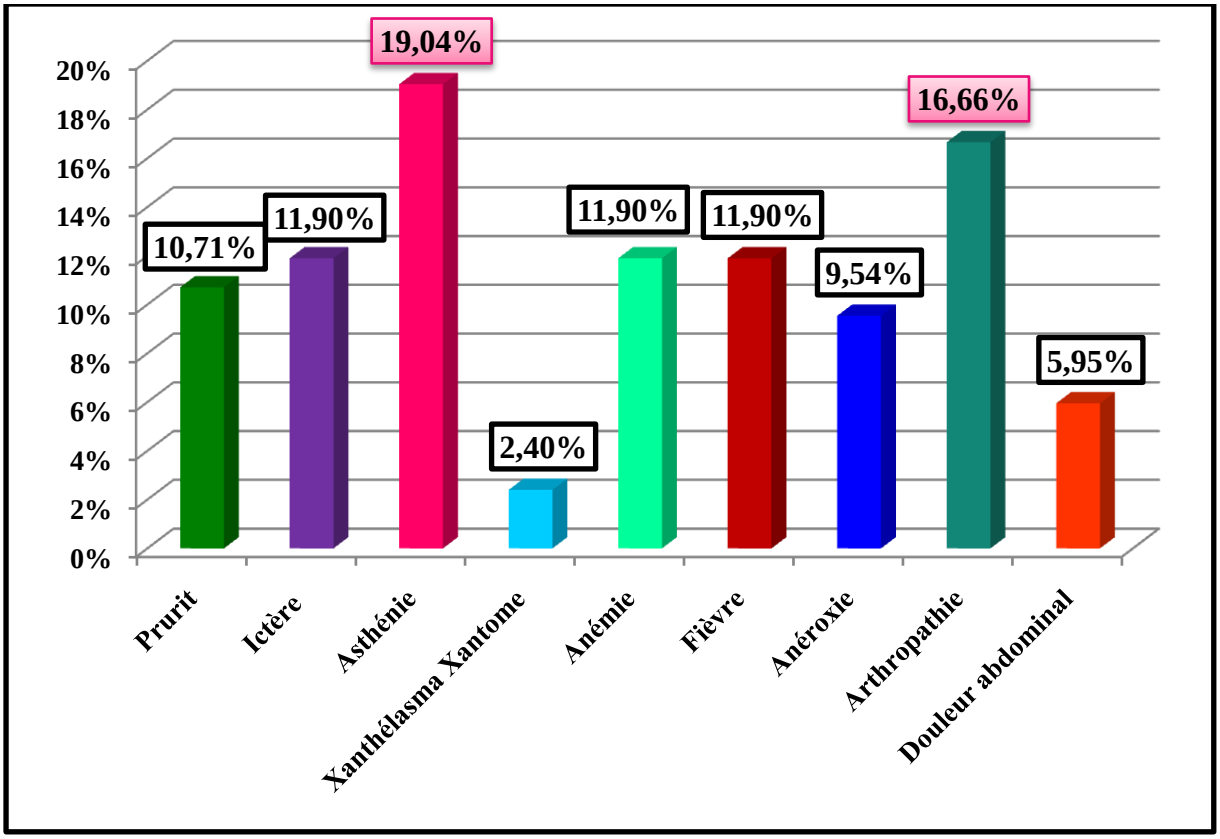


Figure 38: Répartitiondes patients atteints de la CBP selon les signes cliniques.

D'après les résultats obtenus, le signe clinique le plus fréquent est l'asthénie suivis par l'arthropathie.

D'abord, l'asthénie est le signe le plus fréquent dans la CBP et comme souvent au cours des maladies hépatique, mais le prurit est le symptôme le plus évocateur dans la CBP. Aussi il s'agit d'un ictère apparie au stade avancé de la maladie et peut provoquer une anémie. Les xanthélasma xanthomes sont des signes spécifiques et principale de la CBP, mais souvent sont des symptômes tardifs de la maladie, cela signifie qu'on ne doit pas attendre l'apparition de ces signes pour évoquer la maladie, de même, l'aide d'un médecin dermatologue pour les identifier est obligatoire.

D'après des études étrangères:

Ying-Qiu Huang et même Ulrich Leuschner trouvait que les symptômes cliniques courants de la CBP comprennent l'asthénie, le prurit, le xanthélasma palpébraux, l'ictère, les douleurs abdominales comme symptômes classiques,.**(Ying-Qiu H; 2016)(Ulrich L; 2003)**

D'après des études africaines:

Chouaib S et al (Tunisie), Semlali Riadh (Maroc) et DIB Fadhal (Algérie) trouvaient que les principaux signes fonctionnels étaient le prurit, l'asthénie , les douleurs abdominales, un ictère etles xanthélasmas et les xanthomes.**(Chouaib S et *al*;2009)(Semlali R; 2020) (DIB F; 2015)**

Donc nos résultats sont proches à ces études. Et pour la fréquence élevée de l'arthropathie chez notre cohorte, on peut dire que les antécédents personnels non auto-immunes dont l'arthrite est très fréquente.

III.1.2.Répartition selon d'autre signes cliniques

- **le poids**

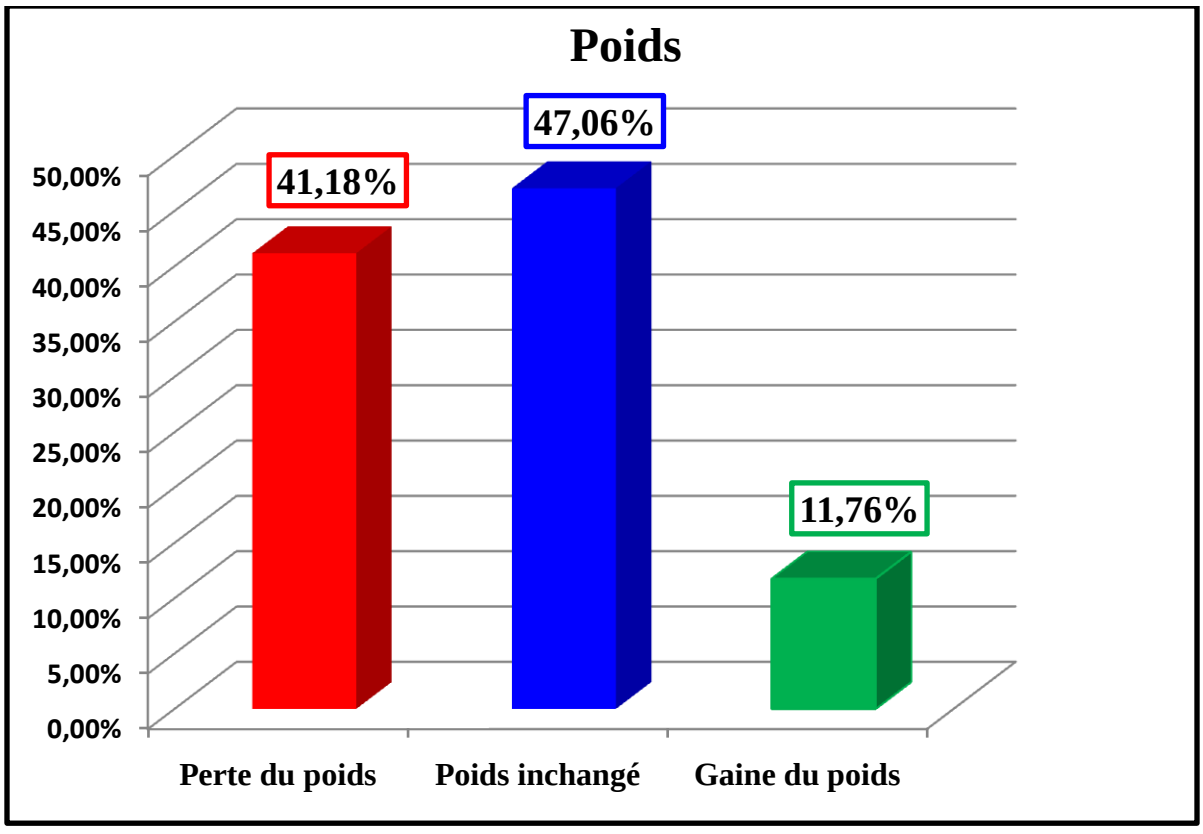


Figure 39:Répartition des patients selon le poids.

D'après nos résultats, presque la moitié des patients atteints de la CBP ont perdu leurs poids.

Selon Ying-Qiu Huang , parmi les symptômes cliniques courants de la CBP est la perte du poids**.(Ying-Qiu H; 2016)**

AussiK.RAJENDER REDDY et THOMAS FAUST mentionnaient que la perte du poids chez les patients atteints d'une maladie hépatique aiguë et chronique peut résulter d'une anorexie et signifie une perte de masse musculaire chez les patients avec une maladie hépatique avancée.la prise du poids chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée est généralement causée par une ascite et un œdème et peut précéder d'autres symptômes de maladie hépatique.**(Reddy K R et Faust T; 2006)**

Puisque la CBP est une maladie qui touche les voies biliaires intra-hépatique d'où la bile reste stagnante, on suggère que la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles entraîne une perte de poids lentement progressive chez les patients atteints de CBP.

III.1.3.Répartition selon la morphologie

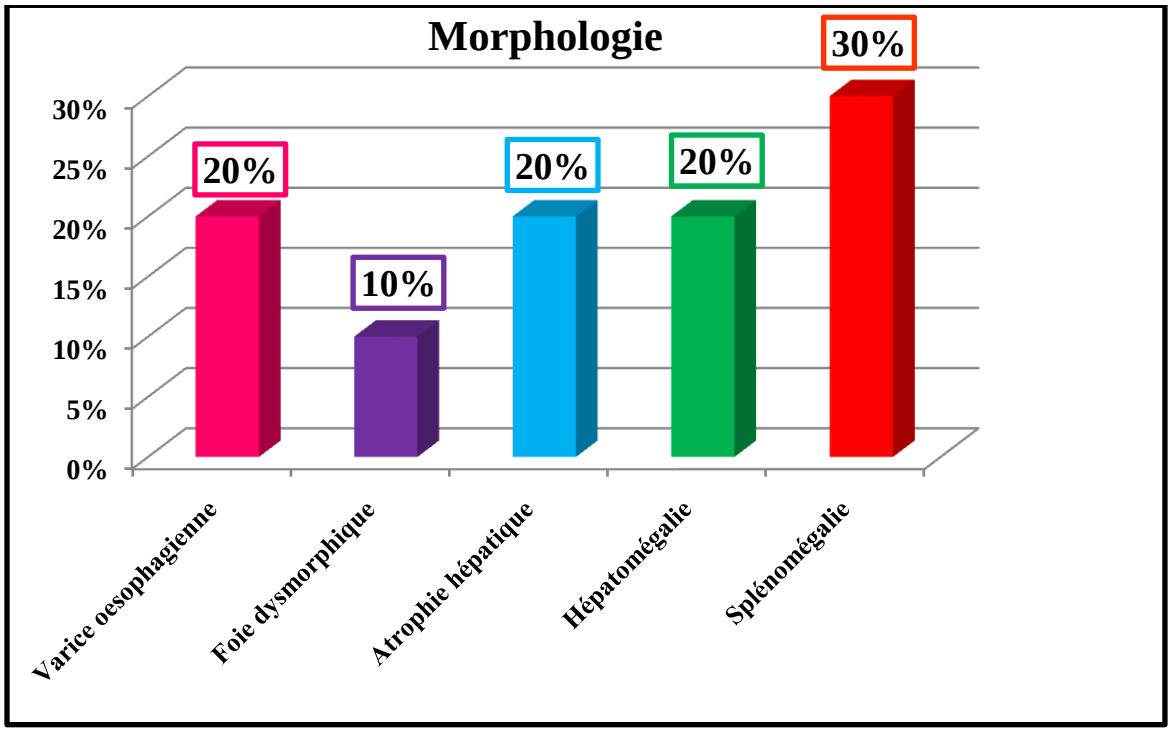


Figure 40:Répartition des patients selon la morphologie.

D’après nos résultats, les patients qui ont fait l'échographie présente différente type morphologique.

La morphologie du foie est détectée à l'aide d'une échographie, qui n'est pas diagnostiques mais il peut aider à la stadification de la maladie hépatique en mettant en évidence des signes d'hypertension portale ou de forme irrégulière du foie. D'ailleurs, la présence des varices œsophagiennes, foie dysmorphique, splénomegalie sont les conséquences de l'hypertension portales.

Parmi les principaux signes cliniques de la CBP et ses complications qui ont trouvé par VasiliyIvanovichReshetnyak est l'hépatomégalie (Aux stades précoces de la CBP dans 70% 80% des cas) et moins splénomégalie (La rate hypertrophiée est atypique de la CBP, observée à ses stades terminaux dans 20% des cas, et indicative d'une hypertension portale). **(VisiliyI; 2015)**

Selon DIB Fadhal en Algérie, Les varices œsophagiennes ont été retrouvées chez 81,25% des patients et l'échographie abdominale a rapporté l'existence de splénomégalie dans 21,87% des cas.Lefoie dysmorphique a été retrouvée chez 4,68%. L'hépatomégalie a été retrouvée chez 15,62%. L'atrophie hépatique a été retrouvéechez 4,68%.**(DIB F; 2015)**

Donc nos résultats sont concorde des résultats de l'étude algérienne.

III.1.4.Répartition selon des facteurs de risque

- **Facteurs environnementaux**
- **Le tabagisme**

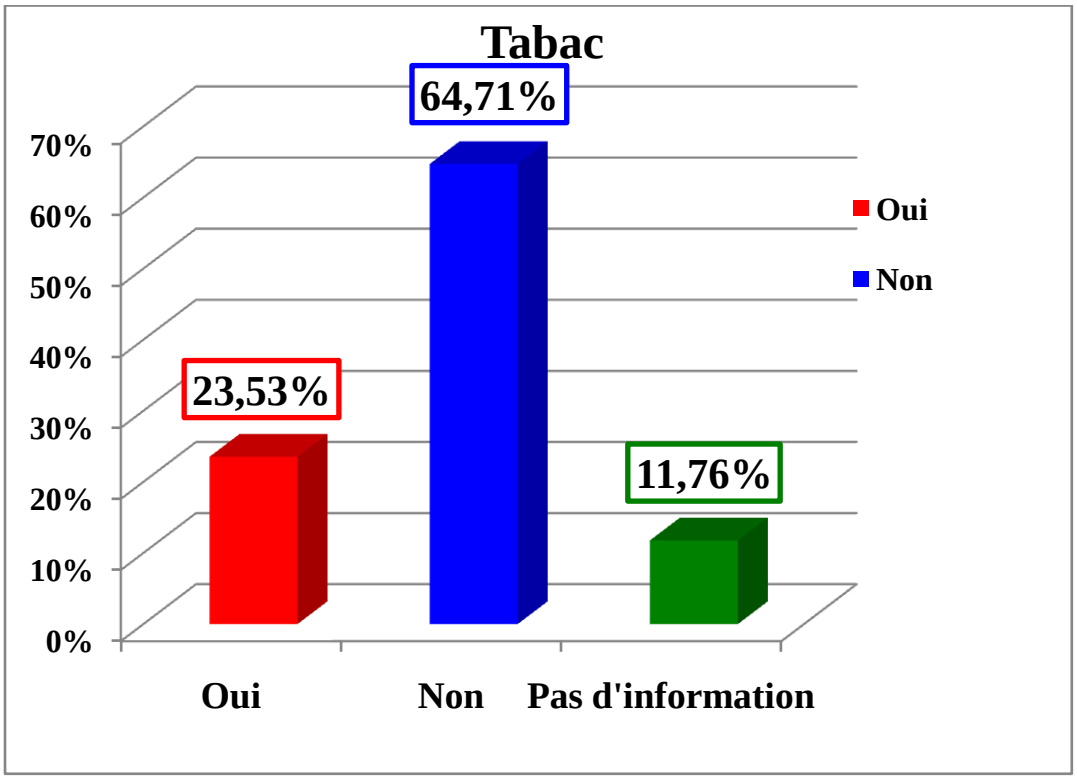


Figure 41:Répartition des patients selon le facteur de tabagisme.

Notre résultat indique que 23,53% des patients atteints de la CBP sont exposés au Tabac de façon active ou passive.

D'abord, l'étiologie de la CBP est mal comprise. Le tabagisme, la dérégulation immunitaire, les infections des voies urinaires ont été impliqués, mais aucun n'a été confirmé.

L'étude de KarnWijarnpreecha et al ainssiGross RG et Odin JAmontraient que il y'a un risque considérablement accru de CBP chez les personnes qui ont déjà fumé.Suggérant que des antécédents de tabagisme actif ou passif augmentent le risque de CBP au moins trois fois**.(Karn W et *al*;2019)(Gross et Odin ; 2008)**

En outre, Zein CO et al disaient quele tabagisme peut non seulement prédisposer à la maladie, mais aussi accélérer sa progression**. (Zein CO et *al*;2006)**

Gershwin MEet al mentionnaient que le mécanisme exact par lequel le tabagisme affecte l'étiopathogenèse de la CBP n'est pas clair. On a longtemps fait valoir que les produits chimiques contenus dans la fumée de cigarette modifient l'équilibre des lymphocytes T-helper-1 à T-helper-2, influençant la production de cytokines selon le schéma qui prédomine chez les patients atteints de la CBP. **(Gershwin ME et *al*;2005)**

A partir des études en 2012, AikateriniMantaka et al disaient que la cholécystectomie et la présence d'au moins une autre maladie auto-immune ont été trouvées comme facteurs de risque putatifs de CBP. Aucune association n'a été trouvée avec le tabagisme, l'infection des voies urinaires ou les antécédents familiaux.**(Aikaterini M et *al*;2012)**

En 2018, même chercheurs (AikateriniMantaka et al) disaientqu'il existe une association entre le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, et la fibrose avancée dans la CBP. La mortalité est augmentée chez les fumeurs présentant une maladie avancée lors de la présentation**.(Aikaterini M et *al*;2018)**

Donc il ne y'a pas une preuve scientifique bien définit jusqu'à maintenant.

➢ **les infections urinaires**

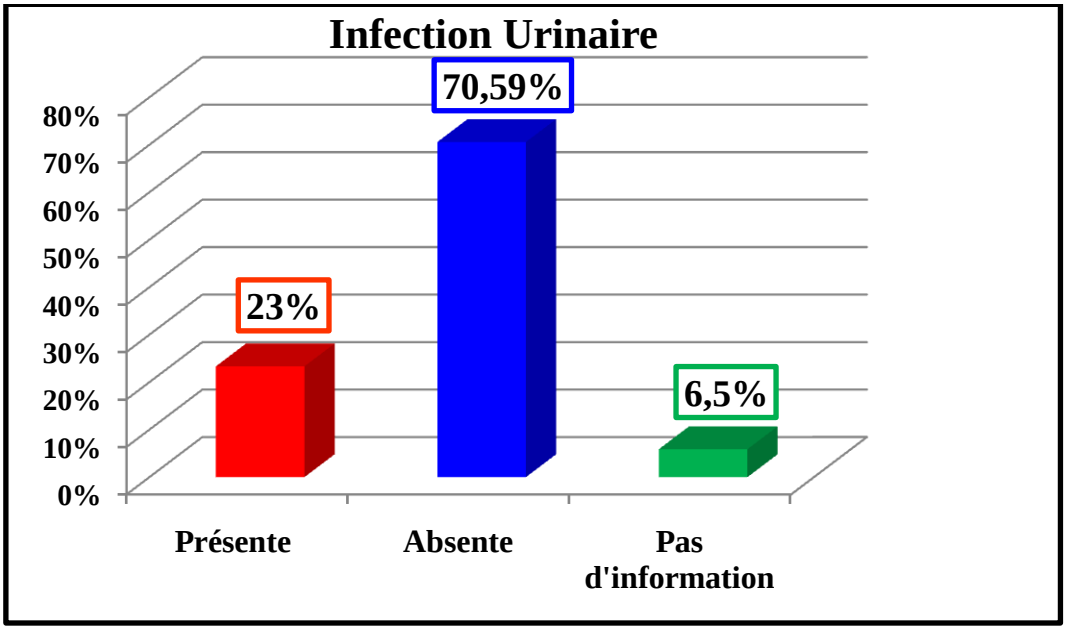


Figure 42:Répartition selon les patients souffrent d'une infection urinaire.

A partir des résultats, 23,53% des patients souffrent d'une infection urinaire.

D'abord, les infections des voies urinaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de CBP que chez les témoins, et plusieurs souches bactériennes ont été proposées pour conduire à une réactivité immunitaire croisée avec la protéine mitochondriale. ce qui mentionné par les études au de sous:

Selon Andreas L. Koutsoumpas et al, les infections récurrentes des voies urinaires ont été considérées comme des déclencheurs potentiels de la cirrhose biliaire primitive (CBP). (**Andreas L K et *al*;2014)**

D'aprèsY Xu et al,Des études ont montré qu'Escherichia coli est la bactérie la plus courante pour les infections des voies urinaires, et les infections urinaires récurrentes ont été confirmées comme étant un facteur de risque de développement et de progression des maladies hépatiques auto-immunes et sont étroitement associées à la CBP. (**Xu Y et *al*;2016)**

De plus, D. Bogdanos et al et même Tanaka et al signalaient qu'il a été suggéré que les infections récurrentes des voies urinaires seraient impliquées dans l'induction d'anticorps anti-mitochondriaux (AAM), signe sérologique de la cirrhose biliaire primitive (CBP), compte tenu de la présence d'AAM chez les femmes souffrent des infections urinaires sans maladie hépatique et à l'inverse d'une prévalence élevée des infections urinaires chez les femmes atteintes de CBP.**(Bogdanos D P et *al*;2003)(Tanaka A et *al*;2018)**

Selon Fumi K Varyani et al, on ne sait toujours pas si les infections urinaires sont une caractéristique de toutes les maladies chroniques du foie ,ou sont spécifiques de la CBP, ou si cela est une cause ou une conséquence de la CBP.**(Fumi K et *al*;2013)**

Donc jusqu'à maintenant, la relation entre les infections urinaires et la CBP reste mal connue.

- **Le régime alimentaire**

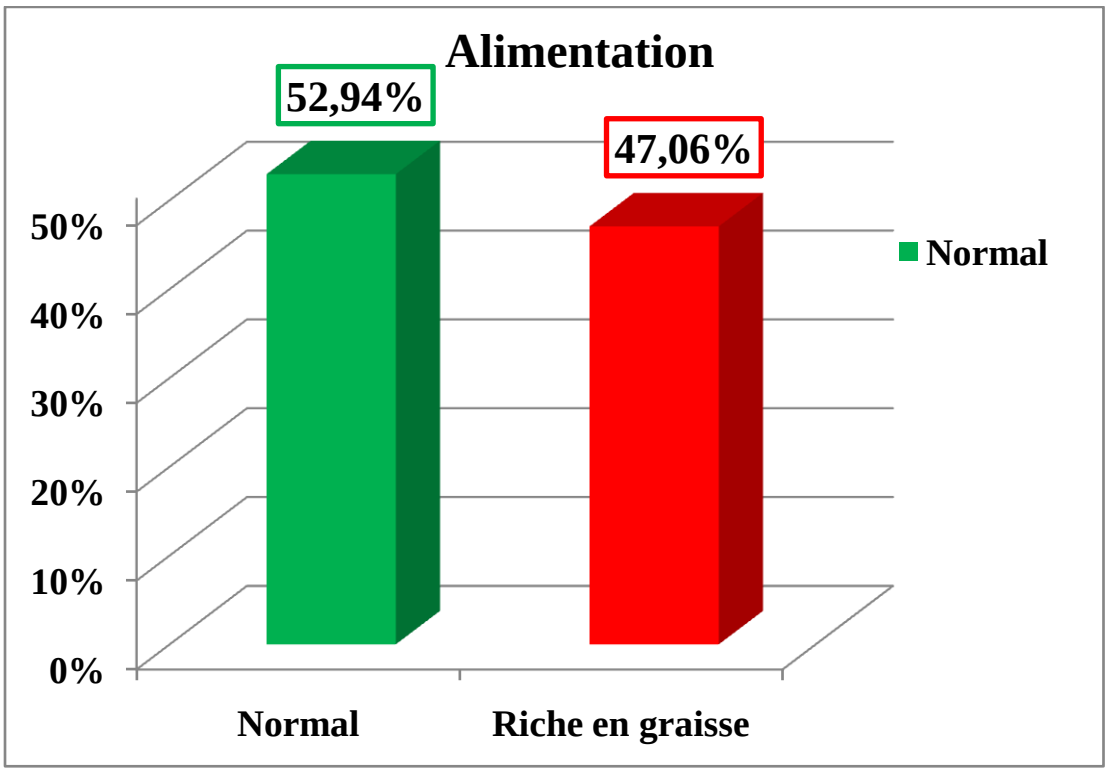


Figure 43: Répartition des patients atteints de la CBP selon le régime alimentaire.

Selon les informations obtenues à l'aide du questionnaire, nos patients ont consommé de manière excessive des aliments riches en graisses avant que la maladie ne soit découverte. D'ailleurs, un régime alimentaire sain est important pour la santé du foieainsi l'organisme parce qu'une alimentation trop grasse surcharge l'organisme et risque de favoriser l'apparition de certaine maladie.

A notre avis, si l'alimentation riche en graisse est un facteur de risque pour déclencher ou progresser la CBP, il faut éviter ce type d'alimentation et suivre un régime alimentaire équilibré.

Malheureusement on n'a pas trouvé aucune information sur la relation entre le régime alimentaire et la CBP.

Nous espérons qu'il met en évidence l'influence de ce facteur concernant cette pathologie.

- **Facteur génétique**
- **Relation entre les antécédents familiaux et la CBP**

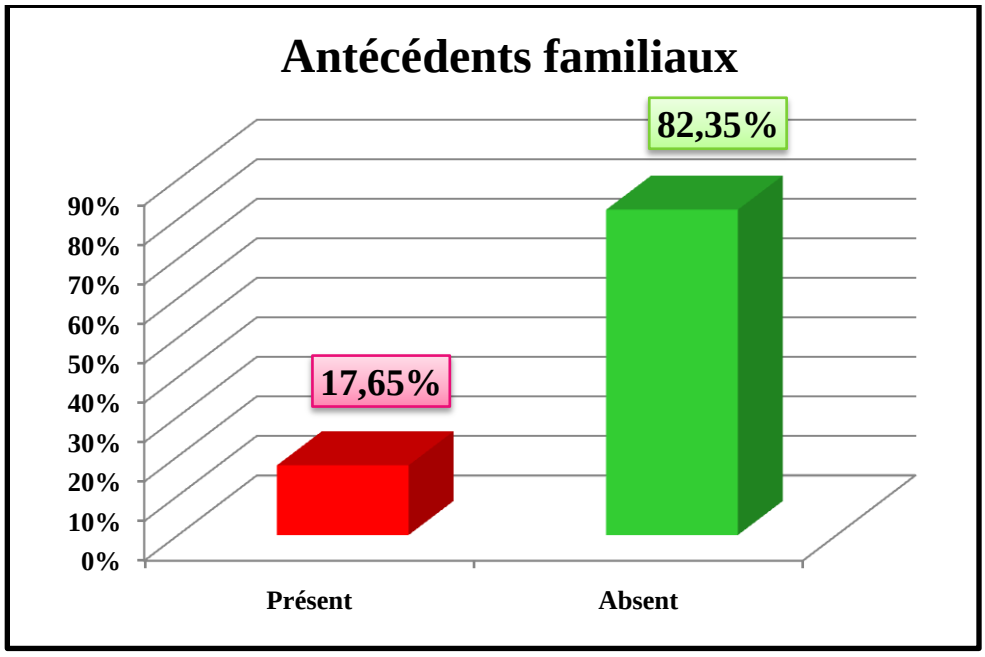


Figure 44: Répartition des patients atteints de la CBP selon les antécédents familiaux.

Selon nos résultats, juste 17,65% des patients ont des membres dans leur familles atteints la CBP.

Les membres de la famille des patients atteints de la CBP présentent un risque accru de développer la maladie, de sorte que les cas survenant au sein d'une même famille sont appelés «CBP familiale».Les antécédents familiaux qui on a trouvé dans notre étude étaient " mère, fille, cousin ".

Selon DIB Fadhal, 12,5% des patients avaientt un antécédent familial de CBP,chez la sœur, la mère ou la fille. **(DIB F; 2015)**

D'après Gross RG et Odin JA, le taux de prévalence de la CBP chez les parents au premier degré varie de 5% à 6% dans diverses zones géographiques. Le plus souvent, la CBP se trouve chez les sœurs et les filles qui sont plus jeunes au moment du diagnostic que les cas index. **(Gross et Odin ; 2008)**

En outre, Gideon M H et Katherine A S mentionnaient quedes études familiales démontrent une nette augmentation de l'incidence et de la prévalence des maladies auto-immunes associées à HLA. **(Gideon et Katherine ; 2015)**

Selon l'étude de Samlali Riadh, Seulement 4,87% des patients avaient un antécédent familial(mères) d'hépatopathie chronique, dont la nature n'a pas été déterminée.**(SemlaliR; 2020)**

1.6Répartition des patients selon les complications de la CBP

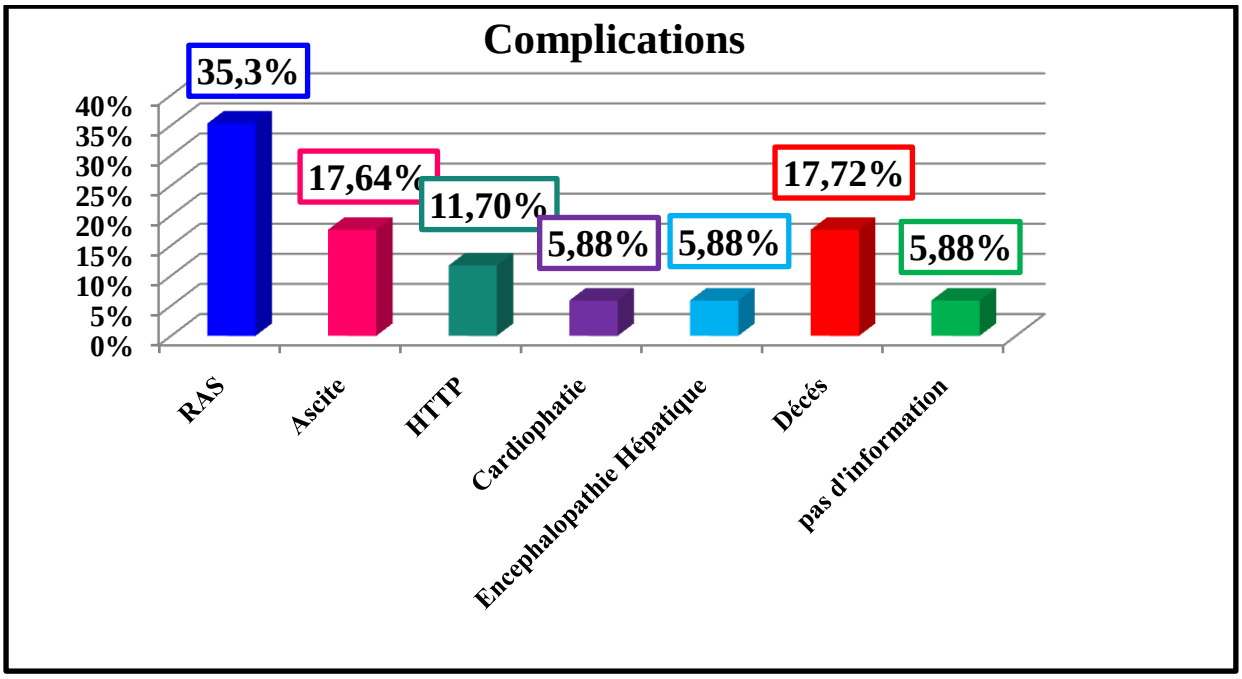


Figure 45:les complications touchante les patients atteints de la CBP.

Selon nos résultats obtenus ; d'une part, la plupart des patients sont en stade précoce de maladie et d'une autre part, on trouve des complications différentes: HTP, ascite, encéphalopathie hépatique, cardiopathie se terminent par le décès.

D'abord, le développement de l'hypertension portale est dans les premiers stades de la CBP, elle est la complication la plus sévère parce qu'elle est responsable du développement des varices gastro-œsophagiennes, hémorragie variqueuse, ascite et même l'encéphalopathie-hépatique.

De plus, chez les patients présentent une encéphalopathie-hépatique, une perturbation du rythme normal du sommeil est le premier symptôme et elle peut causer tardivement des troubles mentaux.

Ulrich Leuschner mentionnait que l'hypertension portale est une complication courante de la CBP, mais moins de 50% des patients présentent une ascite.**(Ulrich L; 2003)**

Selon TretaPurohit, Mitchell S Cappell, les patients atteints de cirrhose à un stade avancé de la CBP sont sujets à toutes les complications habituelles de la cirrhose, y compris une encéphalopathie hépatique, un syndrome hépatorénal et une hémorragie variqueuse œsophagienne, et une insuffisance hépatocellulaire**.(Treta et Mitchell; 2015)**

Ces complications peuvent conduire à la mort, surtout s'il n'ya pas de réponse idéale au traitement, c'est pourquoi on pense que la transplantation hépatique est la seule option pour les patients atteints de la CBP.


CAS CLINIQUES

➢ **Cas clinique N°1**

Il s'agit de la patiente B.Z. âgée de 53 ans au moment du diagnostic, originaire de Blida. suivie pour une hypothyroïdie (sous traitement de Levothyrox).

Sur le plan clinique, elle présente un ictère, une asthénie, du prurit et de la fièvre.

Sur le plan biologique, Un bilan hépatique a révélé les anomalies suivantes:

- Phosphatase alcaline (PAL) = 280 U/l VN < 270 UI/L
- Aspartate aminotransférase (ASAT) = 48 U/l VN < 40 UI/L
- Alanine aminotransférase (ALAT) = 16 U/l VN < 40 UI/L
- Gamma-glutamyle transférase (γGT) = 185 U/l VN < 35 UI/L

Un bilan radiologique a été demandé par l'interniste et qui a révélé :
A l'écho doppler hépatique:

- ❖ une hépatomégalie modéré stéatosique hétérogène.
  une altération parenchymateuse et diffuse et débutante en faveur d'une hépatopathie chronique au stade de cirrhose débutante.
- ❖ absence de signe direct ou indirect d'HTP.
- ❖ absence de carcinome hépatocellulaire.
- ❖ absence d'ascite.
- ❖ absence d'anomalie morphologique des voies biliaires.

L'examen anatomopathologique de la biopsie (anapath) montre:

- ❖ Un aspect histopathologique d'une hépatite chronique d'intensité modéré portale péri portale et intralobulaire avec formation de speta sans nodules cirrhogène associé à un stéatose macro et micro nodulaire pouvant renter dans le cadre d'une hépatite auto immune.

Devant ces signes cliniques biologiques et radiologiques, et l'anathomopathologique, la patiente a été adressée à l'unité d'immunologie en 18/11/2018, pour une exploration immunologique.
Les tests suivant en étés effectués:

1- Test de dépistage :

- IFI sur cellule Hep-2 (NOVA LITE). A la recherche des AAN.
- IFI sur triple substrat (estomac/foie/rein) (NOVA LITE). A la recherche des auto anticorps spécifiques des hépatopathies auto-immunes.

Les résultats obtenus sont les suivants :

-L'IFI sur cellule Hep-2 : **positif** Aspect des auto anticorps **anti-mitochondrie**, avec un titre égale à **1/640ème,** VN **<1/80 ème**

Tableau IX:Résultat l'IFI sur triple substrat:

Auto anticorps	Résultats	Titre
Anti mitochondrie	Positif	= 1/100ème
Anti muscles lisses	Négatif	< 1/20ème
Anti LKM1	Négatif	< 1/20ème
Anti LC1	Négatif	< 1/20ème
Anti cellules pariétales	Négatif	< 1/20ème

2- Test d'identification :

- La recherche des Ac anti-M2 d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE), montre le résultat suivant:

- Résultats:**Positif** Taux: **155 UI/ml** VN < 20 UI/ml

3- L'électrophorèse des protéines sériques montreles résultats obtenus sont les suivants :

- lesprotéines totales = 77 g/l
- Syndrome inflammatoire chronique (Taux d'IgA/IgG/IgM augmenté).

❖ Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 53 ans suivie pour une hypothyroïdie, adressée au laboratoire d'immunologie devant la suspicion d'une hepatopathie auto-immune.

La moyenne d'âge selon F. Ben Hriz et al (en Tunisie) est égale à 52,3ans et selon Semlali Riadh (en Maroc) est égale à 46,4 ans et selon DIB Fadhal (en Algérie) est égale à 51,92±12,74 ans.On remarque que l'âge de notre patiente (53 ans) est proche des ages retrouvés dans les études sus citées**.(Ben hfiz F et *al*;2009) (Semlali R; 2020) (DIB F; 2015)**

Notre patiente souffrait de l'ictère, l'asthénie, prurit et la fièvre . Selon des études Algériennes, marocaines et tunisiennes, le tableau clinique caractérise par une asthénie, une ictère et un prurit.**(DIB F; 2015) (Debzi N et *al*;JFHOD 120) (Chouqui N et *al*;JFHOD P122) (Semlali R; 2020) (Ben hfiz F et *al*;2009)**

Notre patiente avait une cholestase. Selon Semlali Riadh, 100% des cas avaient une cholestase et selon DIB Fadhal, la cholestase représente une fréquence élevée. **(SemlaliR; 2020)(DIB F; 2015)**

Notre patiente avait une hépatomégalie modéré stéatosique hétérogène et Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, aux stades précoces de la CBP, une hypertrophie modérée du foie est détectable dans 70% à 80% des cas. (Vasiliy I, 2015)

Notre patiente avait aussi une altération parenchymateuse et selon DIB Fadhal, l'évolution de la CBP se fait progressivement vers la destruction du parenchymehépatique. (**DIB F; 2015**)

Notre patiente effectuait une biopsie hépatique et le résultat était un aspect histopathologique d'une hépatite chronique d'intensité modéré portale péri portale et intralobulaire avec formation de speta sans nodules cirrhogène associé à un stéatose macro et micro nodulaire.

Selon K.RajenderReddy et Thomas Faust,Une biopsie hépatique peut ne pas être nécessaire pour le diagnostic chez les patients présentant des titres d'AAM ≥ 1:40, des symptômes et signes typiques de CBP et des indices hépatiques cholestatiques **(RajenderReddy et Thomas; 2006)** et Selon TretaPurohit et Mitchell S Cappell notre patiente est entre le premier et le deuxième stade de la maladie.**(Treta et Mitchell; 2015)**

L'exploration immunologique chez notre patiente a mis en évidence la présence d'un anticorps antimitochondries sur TS à un titre = **1/100ème** , la présence d'un anticorps anti mitochondries sur Hep2 à un titre = **1/640eme**,l'identification des anti-M2 par Elisa égale **155 UI/ml**.

Il existe plusieurs méthodes utilisées aujourd'hui pour la détection de l'AAM dans les sérums de patients atteints de CBP, y compris l'immunofluorescence indirecte et l'Elisa.**(Ahmed et al; 2014)**

Selon Ahmad H Ali et al, les AAMsont des auto-anticorps hautement spécifiques à la maladie, il sont retrouvés chez 95% des patients atteints de CBP**.(Ahmed et al; 2014)**

Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, la caractéristique sérologique de la CBP est la présence d'un titre élevé (1/40eme et plus).**(Vasiliy I; 2015)**

Selon le prospectus de QUANTA Lite, les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement ou modérément ou fortement positif selon les valeurs " Négatif < 20, Faiblement positif 20-30, Modérément ou Fortement positif >30 ".

Notre patiente avait un syndrome inflammatoire chronique qui caractérise par une augmentation des IgM IgA et IgG. Selon DIB Fadhal, l'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 87,5% des cas. Les IgM étaient augmentées chez 67,18% des cas. Une Hyper gammaglobulinemie de type IgM est présente mais elle reste modérée au début de la maladie, avec ou sans augmentation des IgG et des IgA**.(DIB F; 2015)**

- **Cas clinique N°2**

Il s'agit de la patiente M.A. âgée de 51 ans au moment du diagnostic, originaire de Blida, suivie pour une polyarthrite rhumatoïde et une hypothyroïdie (sous traitement de Levothyrox).

Sur le plan clinique, elle présente une asthénie, une arthropathie et des douleurs abdominales.

sur le plan biologique, une bilan hépatique présent aucune anomalies sauf que la gamma glutamyl transpeptidase (γGT) est élevé.

Devant les signes cliniques et biologiques, la malade a été adressée en 10/10/2018 à l'unité d' immunologie, pour uneexploration immunologique.

Les test suivantsont éteseffectuée:

1- Test de dépistage des auto-anticorps par:

- IFI sur cellule Hep-2 (NOVA LITE). A la recherche des AAN.

Les résultats obtenus sont les suivants :

-L'IFI sur cellule Hep-2:**Positif**

- Aspect: Signal nuclear dots(**S.N.D)** avec un titre égale à**1/640ème,** VN **<1/80 ème**

- Aspect des auto anticorpsanti-**mitochondrie,** avec un titreégale à **1/640ème,**VN <**1/80 ème**

2- Test d'identification:

Tableau X: La recherche des Antigènes solubles par ELISA (QUANTA LITE) montre les résultats suivants:

Auto anticorps	**Résultats**	**V.N**
SSA	**Positif** = 15 UI/ml	< 12 UI/ml
SSB ,RNP,Sm, Jo1, Scl70	Négatifs	

Tableau XI: La recherche des Antigènes insolubles par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultats suivant:

Auto anticorps	Résultats	V.N
Anti-ADN natif	Négatif	<1/10 ème

-La recherche des Ac anti mitochondrie d'isotype IgG par ELISA montre les résultats suivants:

- résultat:**positif** Taux= **71 UI/ml**VN< **20 UI/ml**

- la recherche des facteurs rhumatoïde d'isotype IgM par agglutination montre les résultats suivants:
  - Latex Résultat: Négatifs V.N < 08 UI/ml
  - waaler rose Résultat: Négatifs V.N < 08 UI/ml

3- **L'électrophorèse des protéines sériques** montreles résultats obtenus suivants :

- lesprotéines totales = 62 g/l.
- Présence d'un composant monoclonal en position gamma, a une concentration estimée à 2.63 g/l. CM déjà typé il s'agit d'une IgA a chaines légères Kappa.
  Hypoalbuminémie.

❖ Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 51 ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde et une hypothyroïdie, adressée au laboratoire d'immunologie devant la suspicion d'une hepatopathie auto-immune.

La moyenne d'âge selon F. Ben Hriz et al (en Tunisie) est égale à 52,3ans et selon Semlali Riadh (en Maroc) est égale à 46,4 ans et selon DIB Fadhal (en Algérie) est égale à 51,92±12,74 ans. On remarque que l'âge de notre patiente (51 ans) est proche des ages retrouvés dans les études sus citées.**(Ben hfiz F et *al,* 2009) (Semlali R; 2020) (DIB F; 2015)**

Notre patiente souffraitde l'asthénie, les arthropaties et les douleurs abdominales. Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, l'asthénie est considérée comme une manifestation spécifique de la CBP. Et d'après DIB fadhal,les arthropathies dans 51,85 % des cas. Et selon Samlali Riadh, des douleurs abdominales sont présentes dans 14,6% des cas. **(Visiliy I ; 2015) (DIB F; 2015) (Semlali R; 2020)**

Notre patiente avait un bilan hépatique normal avec une augmentation du γ GT. Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, La CBP est caractérisée par des modifications de nombreux

paramètres biochimiques sanguins. Les sérums des patients montrent une activité accrue des plusieurs enzymes hépatiques comme la γglutamyltransférase (γGT).**(Visiliy I; 2015)**

Selon Ulrich Leuschner, La triade diagnostique classique de la CBP consiste la présence de la cholestase, des anticorps antimitochondriaux positifs et une histologie diagnostique du foie. Cependant, certains patients ne présentent pas les trois critères, mais uniquement des tests positifs pour l'AAM et une histologie hépatique compatible ou diagnostique, mais avec des enzymes hépatiques normales.**(VasiliyI; 2015) (Ulrich L; 2003)**

L'exploration immunologique chez notre patiente a mis en évidence, la présence d'un anticorps anti mitochondries sur Hep2 à un titre = 1/640eme ,l'identification des anti-M2 par Elisa égale 155 UI/ml, la présence d'un anticorps anti-nucléaires d'aspect S.N.D sur Hep2 à un titre = 1/640eme. l'identification des ANN par la recherche des antigènes solubles et insolubles par Elisa présente une positivité des antigènes solubles SSA égale 15 UI/ml.

Il existe plusieurs méthodes utilisées aujourd'hui pour la détection de l'AAM dans les sérums de patients atteints de CBP, y compris l'immunofluorescence indirecte et l'Elisa. (Ahmed et al, 2014)

Selon Ahmad H Ali et al, les AAM sont des auto-anticorps hautement spécifiques à la maladie, il sont retrouvés chez 95% des patients atteints de CBP.(Ahmed et al, 2014)

Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, la caractéristique sérologique de la CBP est la présence d'un titre élevé (1/40eme et plus).(Vasiliy I, 2015)

Selon le prospectus de QUANTA Lite, les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement ou modérément ou fortement positif selon les valeurs " Négatif < 20, Faiblement positif 20-30, Modérément ou Fortement positif >30 ".

L'identification de ces AAN a montré la présence des Ac anti-SSA indiquant la coexsistance d'une connectivite mixte.

Selon Catherine Johanet et al, Les auto-anticorps antinucléaires tels que aAcanticentromère, anti-SSA, anti-SSB caractérisent les connectivites fréquemment associées à la CBP.**(Catherine J et al; 2017)**

D'après le dossier médical de notre patiente, elle avait une polyarthrite rhumatoïde. D'après S. Chouaib et al et Samlali Riadh, il y'a une association entre la CBP et la polyarthrite rhumatoïde. (Chouaib S et al, 2009) **(SemlaliR; 2020)**

Des taux élevés d'IgA se rencontrent dans les infections des muqueuses, les maladies auto-immunes et états inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, dans la cirrhose alcoolique, etc. Des augmentations spécifiques des IgA sont rares (myélome multiple à IgA). **(Glossaire IgA)**

Concernant les antécédents familiaux, notre patiente avait une jeune fille (20 ans) atteint de la CBP. Selon DIBFadhal, il y avait un antécédent familial de CBP, chez la sœur, la mère ou la fille. Et d'après Rebekah G et al, la CBP se trouve chez les sœurs et les filles qui sont plus jeunes au moment du diagnostic que les cas index.**(DIB F, 2015)**

➢ **Cas clinique N°3**

Il s'agit de la patiente A.R. âgée de 53 ans, originaire de Médéa.sans aucuns antécédents médico-chirurgicaux particuliers .

Sur le plan clinique, elle présente une asthénie, un prurit, un ictère, une arthropathie et des douleurs abdominales .

sur le plan biologique, une perturbation du bilan hépatique de type mixte (cholestase associée à une cytolyse) et un taux élevé de la bilirubine directe d'un bilan de routine, avec une sérologie de l'hépatite A, B et de l'hépatite C négative et une anémie.

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

A la FOGD (fibro-oesophago-gastro-duodenoscopie):

- ❖ Des varices œsophagiennes de grade 3.
- ❖ une atrophie hépatique.
- ❖ une splénomégalie.

Au BL IRM :

- ❖ signe morphologique de CSP au stade d'hépatopathies chroniques CBS avec signe HTP par bloc intra-hépatique sans lésion nodulaire suspecte de carcinome hépatocellulaire.

Devant les signes cliniques, biologique et radiologique, la patiente a été adressée à l'unité d'immunologie en 27/09/2017, pour uneexploration immunologique.
Les tests suivantsont été effectuée:

1- Test de dépistage des auto-anticorps par:

- IFI sur cellule Hep-2 (NOVA LITE). A la recherche des AAN
- IFI sur triple substrat (estomac/foie/rein) (NOVA LITE). A la recherche des auto- anticorps spécifiques des hépatpathies auto-immunes.

Les résultats obtenus sont les suivants :

-L'IFI sur cellule Hep-2 : **positif,**aspect **: moucheté**avec un titre égale à **1/320ème.**VN **<1/80 ème**

Tableau XII: IFI sur triple substrat:

Auto anticorps	Résultats	Titre
Anti mitochondrie	Positif	= 1/80ème
Anti muscles lisses	Négatif	< 1/20ème
Anti LKM1	Négatif	< 1/20ème
Anti LC1	Négatif	< 1/20ème
Anti cellules pariétales	Négatif	< 1/20ème

2- Test d'identification :

- La recherche des Ac anti-M2 d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE) montre les résultats suivants :

- Résultats:**Positif** Taux: **190 UI/ml** VN < 20 UI/ml

3- L'électrophorèse des protéines sériques montre les résultats obtenus suivants:

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Syndrome inflammatoire chronique (Taux d'IgA/IgG/IgM augmenté).

❖ Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 53 ans, sans aucuns antécédents médico-chirurgicaux particuliers .

La moyenne d'âge selon F. Ben Hriz et al (en Tunisie) est égale à 52,3ans et selon Semlali Riadh (en Maroc) est égale à 46,4 ans et selon DIB Fadhal (en Algérie) est égale à 51,92±12,74 ans.

On remarque que l'âge de notre patiente (53 ans) est proche des âges retrouvés dans les études sus citées **.(Ben hfiz F et al; 2009) (Semlali R; 2020) (DIB F; 2015)**

Notre patiente souffrait de l'asthénie, le prurit, l'ictère, l'arthropathie et les douleurs abdominales. Selon DIB Fadhal et Riadh Semlali, les tableau clinique de la CBP caractérise par tous ces signes cliniques. (**DIB F; 2015**) (**Semlali R; 2020**)

Pour le bilan biologique, notre patiente avait une cholestase associée à une cytolyse avec une anémie et une augmentation du bilirubine. Selon DIBFAdhal, 18,75% des cas avaient une anémie,et chez 37,5% des patients la bilirubine était augmentée.**(DIB F; 2015)**

Selon Riadh Semlali, 58,53% des cas, avaient une cholestase et une cytolyse associée. **(SemlaliR;2020)**

D'après les résultats de la fibro-oesophago-gastro-duodenoscopie, Notre patiente avait une atrophie hépatique, des varicesœsophagiennes de grade 3, une splénomégalie. Et selon DIB Fadhal, Les

varices œsophagiennes ont été retrouvées chez 81,25% des patients, 4,68% des cas avaient une atrophie hépatique et 21,87% des cas avaient une splénomégalie. **(DIB F; 2015)**

L'exploration immunologique chez notre patiente a mis en évidence, la présence d'un anticorps anti mitochondries sur TS à un titre = **1/80eme**,l'identification des anti-M2 par Elisa égale **190 UI/ml**, la présence d'un anticorps anti-nucléaires d'aspect **Moucheté**sur Hep2 à un titre = **1/320eme.**

Il existe plusieurs méthodes utilisées aujourd'hui pour la détection de l'AAM dans les sérums de patients atteints de CBP, y compris l'immunofluorescence indirecte et l'Elisa.**(Ahmed et *al;* 2014)**

Selon Ahmad H Ali et al, les AAMsont des auto-anticorps hautement spécifiques à la maladie, il sont retrouvés chez 95% des patients atteints de CBP**.(Ahmed et *al;*2014)**

Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, la caractéristique sérologique de la CBP est la présence d'un titre élevé (1/40eme et plus).**(**Vasiliy I, 2015**)**

Selon le prospectus de QUANTA Lite, les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement ou modérément ou fortement positif selon les valeurs " Négatif < 20, Faiblement positif 20-30, Modérément ou Fortement positif >30 ".

Selon Pietro Invernizzi et al, la plupart des sérums CBP sont hétérogènesprésentent principalement des motifs de coloration de type bord, ND, mouchetés, homogènes et centromères.**(Pierto I et *al;*2005)**

Notre patiente avait un syndrome inflammatoire chronique qui caractérise par une augmentation des IgM, des IgA et des IgG. Selon DIB FadhalL'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez87,5% des cas. Les IgM étaient augmentées chez 67,18% des cas. Une Hyper gammaglobulinemie de type IgM estprésente mais elle reste modérée au début de la maladie, avec ou sans augmentation desIgG et des IgA.**(DIB F; 2015)**

Plusieurs complications touchaient notre patiente, HTP, ascite, encéphalopathie hépatique et se terminaient par un décès. Selon Ahmad H Ali et al et Selon TretaPurohit et Mitchell S Cappell, l'hypertension portale, l'encéphalopathie hépatique avec ascite et varices peuvent se développer chez les patients atteints de CBP à un stade avancé.(**Ahmed et *al;*2014**) **(Treta et Mitchell; 2015)**

- **Cas clinique N°4**

Il s'agit de la patiente N.H. âgée de 37 ans, originaire de Blida.Subit une cholécystectomie et suivie pour la maladie cœliaque.

Sur le plan clinique, elle présente une asthénie, une fièvre, une anorexie, une arthropathie et des douleurs abdominales.

sur le plan biologique, une perturbation du bilan hépatique de type mixte (cholestase associés à une cytolyse).

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

Au Scanner Abdomino-pelvien:

- Hépatomégalie homogène par débord du lobe gauche.
- petits ganglion mésentériques.

A l'IRM Hépatique:

- IRM Hépatique retrouve deux micropolypesvésiculaires,sans apparence péjorative.
- le reste de l'examen est sans anomalie.

A la Fibroscopie œsogastroduodénale:

- Aspect d'atrophie villositaire endoscopique.

L'examen anatomopathologique de la biopsie intestinal (anapath) montre:

- une muqueuse duodénale qui est le siège d'une atrophie villositaire totale (grade 5 de Marche).

Devant les signes cliniques, biologique et radiologique, notre patiente est adressée à l'unité d'immunologieen 21/11/2017, pour uneexploration immunologique.
Les tests suivants a été effectué:

1- Test d'identification :

- La recherche des Ac anti-M2 d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultat suivant:

- Les Ac anti-M2:**Positif** Taux: **33 UI/ml** VN < 20 UI/ml

- La recherche des Ac anti Gliadine d'isotype IgG par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultat suivant:

  - Les Ac anti Gliadine d'isotype IgG:**Positif** Taux: **51 UI/ml** VN < 20 UI/ml

- La recherche des Ac anti Gliadine d'isotype IgA par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultat suivant:

  - Les Ac anti Gliadine d'isotype IgA:**Positif** Taux: **124 UI/ml** VN < 20 UI/ml

- La recherche des Ac anti transglutaminase d'isotype IgA par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultat suivant:

  - Les Ac antitransglutaminased'isotype IgA:**Positif** Taux: **168 UI/ml** VN < 4 UI/ml

- La recherche des Ac anti DEP par ELISA (QUANTA LITE) montre le résultat suivant:

  - desAc anti DEP: **Positif** Taux: **> 150 UI/ml** VN < 20 UI/ml

2- L'électrophorèse des protéines sériques montre les résultats obtenus suivants:

- Présence d'un composant monoclonal en position gamma, a une concentration estimée à 2g/l. le typage par immunofixation révèle qu'il agit d'une chaine légère Kappa.

❖ Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 37 ans, suivie pour la maladie cœliaque.

Selon Semlali Riadh, Les patients âgés de 20 à 40 ans sont 31,7% des cas, et d'après DIB FadhalLes patients âgés de 20 à 40 ans sont 20,31% des cas. Notre patiente inclue dans cette tranche d'âge. **(SemlaliR; 2020) (DIB F; 2015)**

Notre patiente souffrait de l'asthénie, les arthropaties et les douleurs abdominales. Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, l'asthénie est considérée comme une manifestation spécifique de la CBP. Et d'après DIB fadhal,les arthropathies dans 51,85 % des cas.Et selon Semlali Riadh, des douleurs abdominales sont présentes dans 14,6% des cas. **(**Vasiliy I, 2015**) (DIB F; 2015) (Semlali R; 2020)**

Pour le bilan biologique, notre patiente avait une cholestase associée à une cytolyse.Selon Riadh Semlali, 58,53% des cas, avaient une cholestase et une cytolyse associée. Et d'après Chouqui Nada et al, la présence d'une cholestase associée à une cytolyse dans 37 cas.**(SemlaliR; 2020) (Chouqui N et *al*;JFHOD P122)**

Notre patiente avait une hépatomégaliehomogène par débord du lobe gauche.et Selon VasiliyIvanovichReshetnyak, aux stades précoces de la CBP, une hypertrophie modérée du foie est détectable dans 70% à 80% des cas. **(VasiliyI; 2015)**

L'exploration immunologique chez notre patiente a mis en évidence l'identification des anti-M2 par Elisa égale **33 UI/ml**.

Selon Ahmad H Ali et al, les AAMsont des auto-anticorps hautement spécifiques à la maladie, il sont retrouvés chez 95% des patients atteints de CBP**.(Ahmed et *al;*2014)**

Selon Catherine Johanet et Al,l'identifcation précise des AAM2 peut être faitepar ELISA, dot blot ou western blot à partir d'antigènesrecombinant ou natif (fractions mitochondriales de foie de rat ou de cœur de bœuf).**(Catherine J et *al;*2017)**

Selon le prospectus de QUANTA Lite, les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, faiblement ou modérément ou fortement positif selon les valeurs " Négatif < 20, Faiblement positif 20-30, Modérément ou Fortement positif >30 ".

Les résultats de la biopsie duodénale (atrophie vilositaire), la fibroscopie œsogastroduodénale, la présence des auto-anticorps antitransglutaminase d'isotype IgA(**168 UI/ml)**et les auto-anticorps Gliadine d'isotype IgA/IgG (**124UI/ml, 51UI/ml**) dans le sérum de la malade montre que la CBP chez cette malade est associé à une maladie auto-immune dont la maladie cœliaque. Selon DIB Fadhal,6,7 %des cas avaient une CBP associée à la maladiecœliaque.**(DIB F; 2015)**

Le résultat du dosage pondéral des GAM représente un composant monoclonal en position gamma, a une concentration estimée à **2g/l**. le typage par immunofixation révèle qu'il agit d'une chaine légère Kappa.

La production quotidienne des chaines légères libres chez le sujet normal est voisine de **500 mg**, à partir des plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. Le dosage des chaines légères libres est réalisé pour le diagnostic et le suivi des myélomes à chaines légères libres, des myélomes non sécrétants ainsi que pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et le dépistage précoce des rechutes de myélomes à immunoglobulines entières. Ces dosages constitueraient un indicateur de passage à la malignité des gammapathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS).**(site web: eurofins-biomnis)**

Cas Cliniques

La victime de la CBP !!

«En 2017, **M.N** une patiente âgée de 36 ans, mariée, d'origine Médéa, souffrait de l'ictère de façon incroyable, où le médecin ne connaissait pas l'étiologie sauf que la situation de cette patiente devient pire.

Il adresse sa malade de faire le bilan immunologique où le résultat était aspect **mitochondrie** par IFI sur Hep2 avec un titre de **1/160ème** et un taux de **151 UI/ml**par la recherche des Ac anti-M2 d'isotype IgG par ELISA. Et les **AAN** étaient positifs aussi avec un titre de **1/320ème** (présence des antigène solubles **SSA**).

Malheureusement, l'état de **M.N** était aggravé où l'hospitalisation en Alger soit obligatoire. Le corps devient maigre, le tableau clinique caractérise par une asthénie grave, un ictère élevé, un prurit, une fièvre, des arthropathies, une anorexie… etc. Où le marie ne pouvait pas prendre le résultat du bilan immunologique. Donc l'étiologie reste **inconnue**.

La patiente développait une cardiopathie puis insuffisancerénale presque totale, et les médecins croyaient que la cardiopathie était la cause de cette situation parce que le cœur devient très faible, le cas où ils oubliaient la cause principale.

2 jours après une opération sur le cœur (Implantation d'un stimulateur cardiaque) la malade mourait**» Son marie dit.**

C'était un choc pour le marie quand on faisait l'appel téléphonique pour faire l'anamnèse en **2020** et le disait que sa femme atteints de la **CBP**.


CONCLUSION

Conclusion

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie auto-immune chronique du foie caractérisé par une destruction inflammatoire des canaux biliaires intra-hépatiques.

D'après notre étude, les patients atteints de la cirrhose biliaire primitive occupent presque un tiers des cas (29,1%) par rapport aux autres hépatopathies auto-immunes, ce qui signifie que la CBP n'est plus considérée comme une maladie rare. Par ailleurs, le pic de fréquence de la maladie se situe dans la tranche d'âge [41-60] ans, avec une nette prédominance féminine (plus de 90%).

La symptomatologie clinique est marquée essentiellement par l'asthénie, le prurit et l'ictère au stade précoce de la maladie. Sa sévérité peut varie au cours du temps, de sorte que des complications peuvent se manifester au stade tardif comme l'hypertension portale. De même, une perturbation du bilan hépatique de type cholestatique avec augmentation des phosphatases alcaline et des γGT.

Le diagnostic de la CBP reste toujours à conforter avec les explorations immunologiques. Plus de 80% des patients de notre cohorte sont séropositifs pour les anticorps anti-mitochondrie de type 2 selon le test utilisé, ce qui signifie que ces auto-anticorps sont les marqueurs sérologiques les plus spécifiques dans le diagnostic de cette pathologie.

La moitié de notre cohorte ont des maladies auto-immunes de type extra ou intra-hépatique associées à la cirrhose biliaire primitive où l'*overlap syndrome* est le plus fréquent.

Les facteurs de risque génétiques (Antécédents familiaux) et environnementaux (Tabac) peuvent jouer un rôle dans le déclanchement de la maladie.

L'exploration immunologique, spécifiquement la détection des auto-anticorps anti-mitochondrie de type 2 reste la clé principale qui confirme l'atteinte de la cirrhose biliaire primitive de sorte que ce résultat nous permet d'atteindre notre objectif principal.

Bien que nous ayons pu établir une vision générale sur l'épidémiologie de la cirrhose biliaire primitive, l'étude effectuée comporteplusieurs obstacles qui doivent être surmontés dans les études ultérieures, commel'absence des outils permettant l'analyse génétique pour étudierla présence des gènes de susceptibilités comme les gènes HLA par exemple, ou desmutations d'une manière plus approfondie.

En outre, les contraintes inhérentes à la situation exceptionnelle qui prévaut depuis quelques mois au pays et au monde entier en raison de la pandémie de COVID-19,cela ne nous a pas permis d'étudier des nouveaux paramètres et d'obtenir une étude approfondie.


RECOMMANDATIONS

Recommandations

La cirrhose biliaire primitive est encore mal connue du grand public, en dépit d'une augmentation notable deson incidence. Nous soulignons le rôle primordial que doivent jouer les médecins spécialistes et surtout immunologistes pour la sensibilisation des responsables au niveau du ministère de la santé pour équiper les laboratoires par des moyens humains et matériel afin de faciliter l'exploration de ces maladies auto-immunes pathologie.

D'autre part, la cirrhose biliaire primitive étant une maladie complexe et multifactorielle, il nous est difficile d'émettre des recommandations concernant les mesures préventives à adopter. Pour cette raison les chercheurs et les personnes médicales doivent être intéressés à la recherche sur cette pathologie pour mieux comprendre l'étiologie et les facteurs de risques et donc trouver des solutions préventives.

❖ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

A

- Académie française.2017. Le foie et la figue. http://www.academie-francaise.fr/le-foie-et-la-figue.
- Admou B K et Krat i, 2014. « Diagnostic biologique des hépatopathies auto-immunes».
- Ahmad H A et Keith D L,2016. « Obeticholic acid for the treatment of primary billiary cholangitis », Expert Opinion on Pharmacotherapy
- Ahmad H et al, 2014. « Diagnosis and management of primary biliary cirrhosis». Expert Rev. Clin. Immunol. 10(12), 1667–1678.
- Aikaterini M et al, 2012. « Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates», BMC Gastroenterology, 12:110.
- AikateriniM et al, 2018.«Association of smokingwith liver fibrosis and mortality in primary biliary cholangitis », EurJournal Gastroenterology Hepatology. 30(12):1461-1469
- Albert P et al, 2005. « Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis», Eur Journal Gastroenterology Hepatology, 17(3):311-5.
- Aliya F Gulamhusein et Gideon M. H, 2020. « Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities », Gastroenterology & Hepatology 93-110.
- Allard L et al, 2013. « Auto-anticorps anticytoplasme des polynucle´aires neutrophiles en pe´diatrie : caractéristiques cliniques », Archives de Pédiatrie, 20(3), 232–240.
- Andreas L K et al, 2014. « E. coli Induced Experimental Model of Primary Biliary Cirrhosis: At Last », Review Article, International Journal of Hepatology , Article ID 848373, 6 pages.
- Annarosa F et Nora C, 2018. « PBC and related extrahepatic diseases », Best Practice and Research Clinical Gastroenterology.

B

- Barbara Y et al, 2013. «Wheater's Functional Histology A Text and colour Atlas»; Sixth edition. Pages: 276- 286.

- Ben Hriz F et al, 2009. « Les hépatopathies auto-immunes : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas», GASTROENTEROL CLIN BIOL, 33, P142.
- Bogdanos D P et al, 2003.« Association between the primary biliary cirrhosis specific anti-sp100 antibodies and recurrent urinary tract infection », Digestive and Liver Disease 35 801–805.
- Bonnotte B, 2004.« Physiopathologie des maladies auto-immunes ». La revue de médecine interne 25 648–658.
- Bouchireb H et Fenniche A, 2018. «l'Intérêt du diagnostic immunologique dans les hepatopathies auto-immunes». Thèse de Doctorat en Pharmacie faculté de Medcine
- Brahim I, et al. 2017. « Hépatites auto-immunes : diagnostic immunologique ». Presse Med.
- Caroline C et al, 2007. «Association polyarthrite rhumatoïde et cirrhose biliaire primitive». Revue du Rhumatisme 74. 496–499.

C

- Catherine J et Eric B, 2013. « Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Anti-liver kidney microsome type 1 (antiLKM1) and anti-liver cytosol type 1 (anti-LC1) antibodies », Unitéd'immunologie, CHU Saint-Antoine, AP—HP, 75571 Paris cedex 12, France.
- Catherine J et al, 2017. « Auto-anticorps et pathologies hépatiques », Revue Francophone des Laboratoires, Pages 45-55.
- Chalifoux SL et al, 2017. « Extrahepatic Manifestations of PrimaryBiliaryCholangitis ». Gut Liver; 11:771-80.
- ChazouillèresO, 2012. « Primary sclerosing cholangitis and bile acids », Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 36, S21—S25.
- Chouaib S et al, 2009. « La cirrhose biliaire primitive en Tunisie : à propos de 43 cas », La Revue de médecine interne 30 S77–S151.
- Chouqui N et al, 2009. « Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc ». JFHOD P 122.

- Corpechot C, Chazouillères O, 2010. « Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques », La -Revue de médecine interne 31 606–614.

D

- Debzi N et al, « Cirrhose biliaire primitive : une série de 52 cas », JFHOD P120.
- DIB Fadel DjonidSeider, 2015. « Thèse de Doctorat en Sciences Médicales: Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des hépatopathies Chroniques non virales : Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien ».
- Dominique W, 2008. « Cirrhose biliaire primitive et syndrome de chevauchement cirrhose biliaire primitive/hépatite auto-immune», Annales de pathologie 28S, S54—S55.

E

- Elias K et George N, 2015. « Primary biliary cirrhosis: From bench to bedside: World J Gastro-intestPharmacol ». 6 (3): 32–58.
- Eurofins biomnis: Site web, https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des examens/page/KAPAL/

F

- Fumi K V et al, 2013. « Primary biliary cirrhosis does not increase the risk of UTIs following diagnosis compared to other chronic liver diseases? » , CIRRHOSIS AND LIVER FAILURE, Gastroenteroly; 25 (6): 701-12.

G

- Gdoura H et al, 2018. « Profil épidémioclinique et évolutif des hépatopathies auto-immunes », La Revue de Médecine Interne, Pages A144-A145.
- Géraldine D et Christophe C, 2014. « Les anticorps anti-mitochondries sont-ils toujours le signe d'une cirrhose biliaire primitive ? »Press Med.
- Gershwin ME et al, 2005. « Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients». Hepatology, 42(5): 1194–202.
- Gideon M et al, 2010. « Pathogenesis of Cholestatic Liver Disease and Therapeutic Approaches», Gastroenterology and Hepatology 139:1481–1496

- Gideon M et al, 2011. « Diagnosis of primary biliary cirrhosis». Best Pract Res Clin
- Gideon M H et Katherine A S, 2015. « Genetics in PBC: What Do the “Risk Genes” Teach Us? », Clinical Review, Allergy Immunology. 48(2-3):176-81
- Glossaire IgA: site web , https://www.biron.com/fr/glossaire/iga/ .
- Gross RG et Odin JA, 2008. Recent advances in the epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. Clin LiverDis;12:289-303; viii.
- Guanabens N et al, 2005. « Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis», Journal of Hepatology 42 573–577.

H

- Heathcote J, 1996. « THE CLINICAL EXPRESSION OF PRIMARY CILIARY CORRHOSIS », Seminars in liver disease,vol. 17,NO.1
- Hiroyuki I et al, 2018. « Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis », Journal Gastroenterol 53:1006–1034.
- Howel D et al, 2000. « An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis». Hepatology, 31(5):1055–60$

J

- James S P, 2007. «Primary Biliary Cirrhosis». In: Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C.Schiff's «Diseases of the Liver», Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition; Chapter: 24, Pages: 680-695.
- Jean F M et al, 2006. « Maladies auto-immunes du foie, formation biologie médicale », N°37.
- Johanet C et al, 2006. « Auto-anticorps et pathologies hépatiques». Revue Fr Lab 36/387 : 25-33.
- Jorn V et al, 2012. « Automated Indirect Immunofluorescence Evaluation of Antinuclear Autoantibodies on HEp-2 Cells», Clinical and Developmental Immunology, Article ID 651058, 7 pages.
- Józefa W G et al, 2007. « Characterization of autoantibodies against components of the nuclear pore complexes: high frequency of anti-p62 nucleoporin antibodies» , Aug;1109:519-30

- Juan R et al, 2007. « Textbook of Hepatology from Basic Science to Clinical Practice» THIRD edition, Wiley-Blackwell Publishing.

K

- Keith D et al, 2015. « ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis », The American Journal of GASTROENTEROLOGY.

L

- Laurnet B et Harry S, 2014. «Les fondamentaux de la pathologie digestive» chapitre 6 : foie-voies biliaires – page1-6/39.
- Leila S et al, 2004. « Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune – cirrhose biliaire primitive», Hépatologie, Presse Med 33: 1606-10.
- Lemoinne S,post'u 2018. « Cholangite biliaire primitive ».

M

- Maamouri N et al, 2006. « Syndrome de chevauchement hépatite autoimmune-cirrhose biliaire primitive. Étude comparative avec la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite autoimmune», Service de Gastro-Entérologie, Centre Hospitalo-Universitaire la Rabta, Tunis, Tunisie, La Revue de médecine interne 27 S336–S418.
- Magali G et Sophie D, 2012. «Dépistage au laboratoire d'immunologie d'une forme sévère de cirrhose biliaire primitive». Revue francophone des laboratoires.Vol 42 - N° 444.
- Mahmoudi M et al, 2014. « Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive ». La Revue de Médecine Interne, Volume 35, P A160.
- Mauss B, Rockstroh S, Wedemeyer H 2020. 10th Edition, « Hepatology A clinical textbook». Pages: 623-644.
- Mauss S et al, 2018. « Clinical textebook: HEPATOLOGY » 9th edition, pages 643-677.
- Mayoly S, 2019. Livre Augmenté de Référence en Gastro-Entérologie;« Cholangite biliaire primitive comprendre et gérer son quotidien». Pages:6-9.

N

- Neelam G et al, 2017. « Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis », review, World J Gastroenterol 23(14): 2453-2634.
- Noel R.Rose et Lan R.Mackay. « THE AUTOIMMUNES DESEASES » 5th édition. page 21.

O

- Olivier C, 2007. « Biologie des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte». Revue Francophone des Laboratoires, N ° 394.
- Orania C et Demis C, 2015. « Le foie et les voies biliaires : anatomie», Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse.

P

- Pietro I et al, 2005. « Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cirrhosis», revue, Semin Liver Diseases ». Aug; 25(3):298-310.
- Poupon R et al, 2010.« Les maladies cholestatiques et inflammatoires du foie et des voies biliaires».

R

- Rajender R K et Thomas F, 2006. « THE CLINICIAN'S GUIDE TO Liver Disease », page 90-91.
- Roger C et al, 2009. « Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis, Hepatology », 51(2), 660–678.

S

- SemlaliR, 2020. « La cholangite biliaire primitive : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques». thèse de doctorat.
- Seth N et al, 2017. « Primary Biliary Cholangitis ». In; Arun J et al. Zakim and Boyer's «Hepatology A Textbook of Liver Disease », Seventh Edition; Chapter: 42, Pages:610-625.
- Sridhar S et al, 2018. « Overlap Syndrome between Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis», ACG Case Reports Journal, 5(1), e54.

T

- Tanaka A et al, 2018. « Pathogen infections and primary biliary cholangitis », British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 195: 25–34

- Treta P et Mitchell S C, 2015.« Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy », World Journal Hepatology 7(7): 926-94.

U

- Ulrich B et al, 2015. « Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology». 39, e57-e59.
- Ulrich L, 2003. « Primary biliary cirrhosis—presentation and diagnosis », Clinical Liver Disease 7 741– 758.

V

- Vasiliy I, 2015. « Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis », Review, World J Gastroenterol 21(25): 7683-7708.

W

- Wijarnpreecha K et al, 2019. « Association between Smoking and Risk of Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis» , Journal Gastrointestin Liver Disease, Vol. 28 No 2: 197-203

X

- Xu Y et al, 2016. « Association between chronic urinary tract infection and primary biliary cirrhosis », 24(6):478-80.

Y

- Yann-Erick C et Luc M, 2013. « MALADIES RARES EN MEDECINE D'URGENCE », Définition et classification des maladies auto-immunes, pages 1-2-3.
- Ying Q H, 2016. « Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary

cholangitis », World Journal Hepatololgy 8(33): 1419-1441.

Z

- Zein CO et al, 2006. « Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: a cross validated retrospective assessment ». Hepatology, 44(6):1564–71.

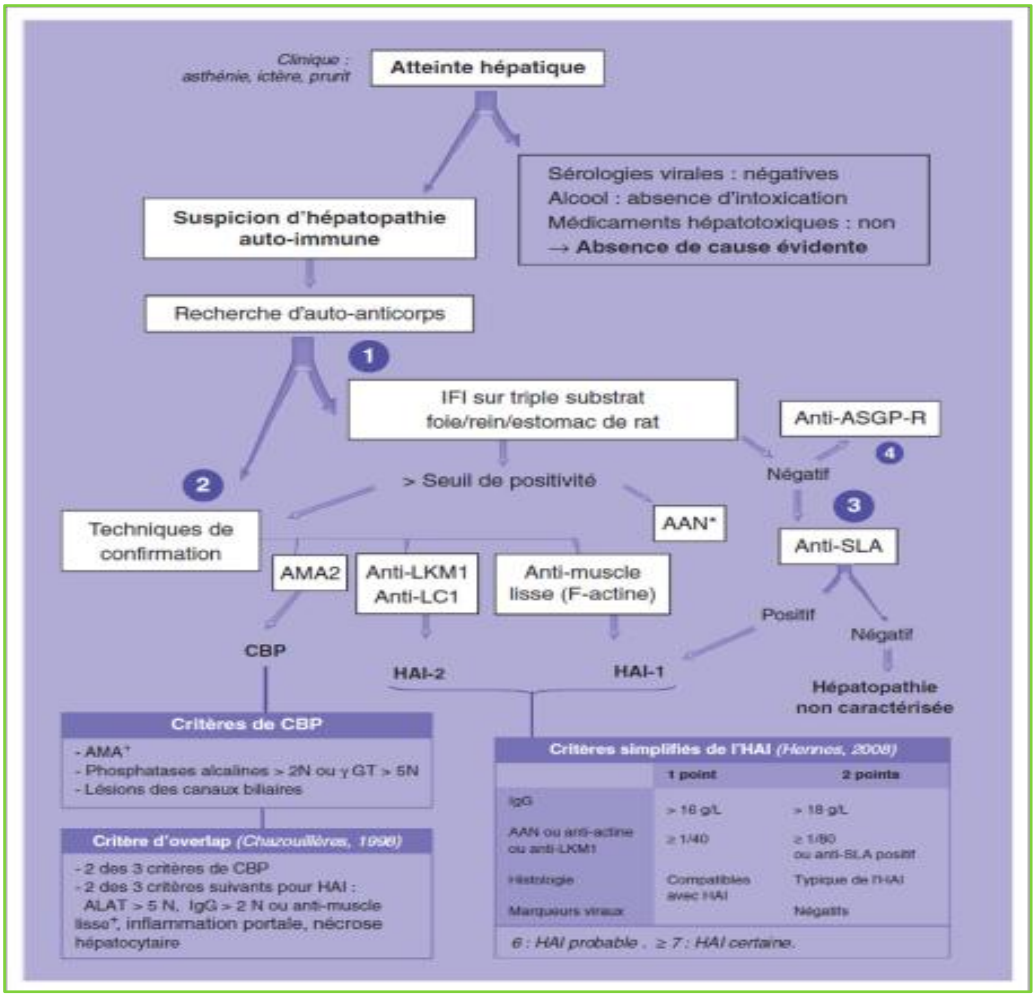
ANNEXES

Annexe 01:comparaison entre les hépatopathies auto-immunes.

Pathologies	**Hépatite auto-immune**		**Cirrhose biliaire primitive**	**Cholangite sclérosante primitive**
	HAI-1	**HAI-2**		
Auto-AC	- Anti-ML (avec spécificité anti actine) - ANA - Anti-SLA - pANCA	-Anti-LKM1 -Anti-LC1	- AMA (M2) - ANA (gp210, sp100)	Il n'existe pas d'Ac spécifique de la CSP. - x-ANCA -p-ANCA
Antigène ciblé	Cytochrome p450-1A2	Cytochrome p450-2D6	- PDH-E2 - BCO-ADH-E2 - OGDH-E2	Antigène (s) non identifié (s) à la périphérie nucléaire
Signes cliniques	ictère, prurit, douleur, asthénie, anorexie, troubles de la coagulation, syndrome d'H T P,diarrhée,myalgies		Asthénie, prurit, ictère, XanthalasmaXantome.	Douleur, prurit, anorexie,Ictère, fièvre, hépatomégalie splénomégalie, HTP
Signes biologiques	- La cytolyse est l'anomalie la plus fréquente (des transaminases à un taux >20xN) - La cholestase : les PAL et les ɤGT sont le plus souvent normales voire un peu élevées.		- La cholestase : les PAL et les ɤGT sont le plus souvent élevées - La cytolyse est l'anomalie la plus fréquente des transaminases . - élévation de la bilirubine.	Syndrome de cholestase et élévation de la bilirubine
Signes immunologiques	unehypergammaglobuliné-mie polyclonale par l'augm-entationdes IgG.		unehypergamma' globulinémie polyclonale par l'augmentation d'IgM.	des taux sériques élevésd'IgG4

Signes histologiques	des lésions nécrotico-inflammatoires à prédomi-nancepériportale « piece-mealnecrosis » d'intensité souvent marquée.		Les 4 stades de la CBP Selon la classification de scheuer	fibrose annulaire autour des voies biliaires
Facteurs génétiques	HLA-B8 HLA-DR3 HLA-DR4	HLA-B14 HLA-DR3 C4AQo	Chromosome X HLA DR4 * 0101 (incertains)	HLA-B8, B27 HLA-DRW52 Et d'autre
Traitement	- Les corticoïdes - Les immunosuppresseurs -Azathioprine (IMUREL®) - La ciclosporine - la transplantation hépatique.		L'acide ursodesoxycholique (AUDC) avec traitement symptomatique.	L'acide ursodesoxycholique (AUDC)

<u>Annexe 02</u>:Démarche du diagnostic immunobiologique des hépatopathies auto-immunes**(Brahim I et *al;*2017)**



Annexe 03:les auto-anticorps trouvés dans les hépatopathies auto-immunes.

1.Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) (Catherine J et *al;*2017)

Sont présents dans 40 à 70 % des cas des HAI-1, avec des aspects d'IFI (sur cellules Hep-2 ou foie de rat) essentiellement homogène ou moucheté. Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique, sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. Les spécifcités les plus fréquemment décrites dans les HAI-1 avec AAN sont : aAc anti-ADN monocaténaires (57 à 85 %) et bicaténaires (0 à 50 %) , anti-histones (25 à 40 %) , anti-chromatine (39 %) , anti-antigènes nucléaires solubles (20 à 58 %), anti-membrane nucléaire (25 %), anti-cycline (10 à 20 %) et anti-hn RNP A2/B1 (« heterogeneousnuclearribonucleoprotein»)(52%).

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

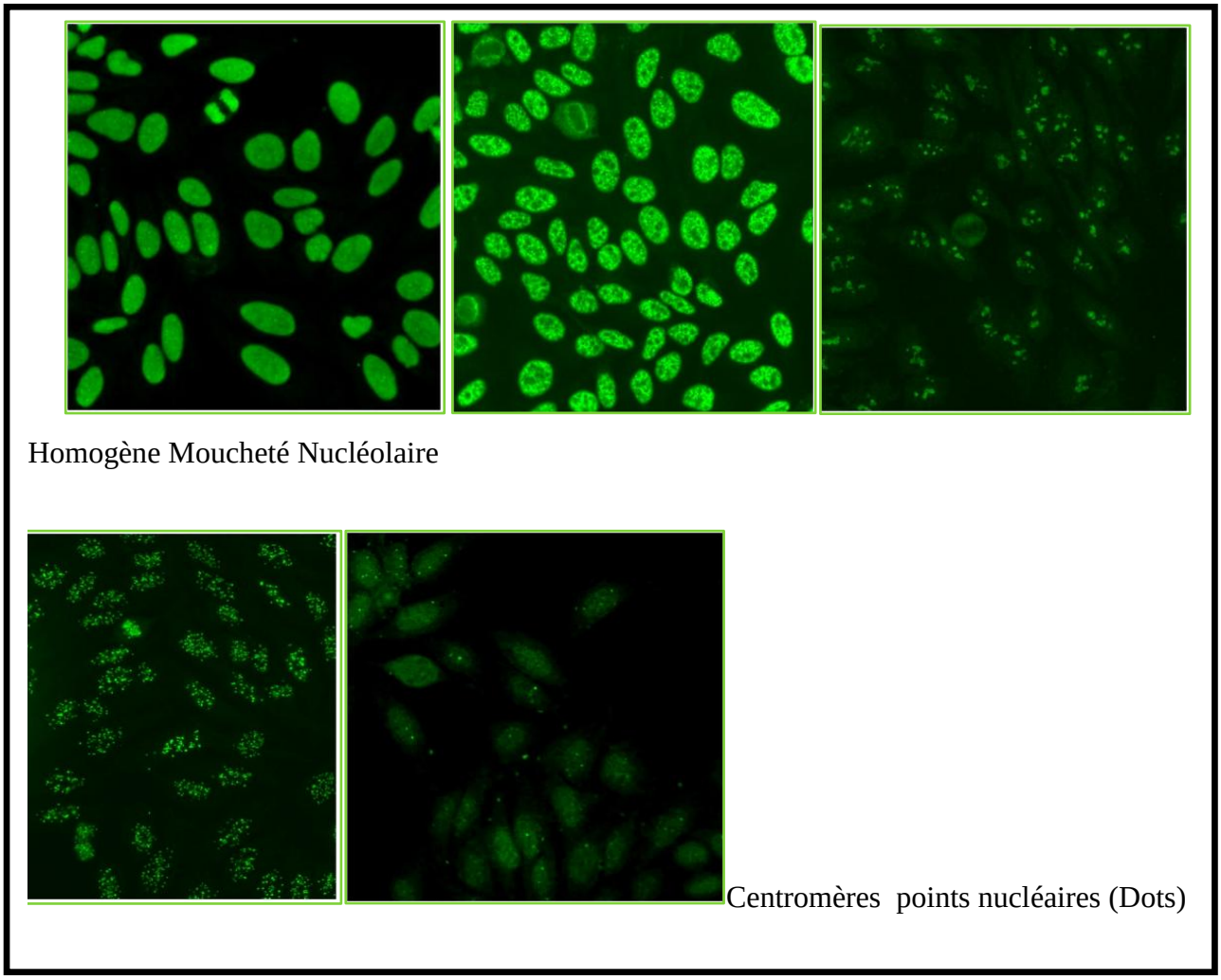
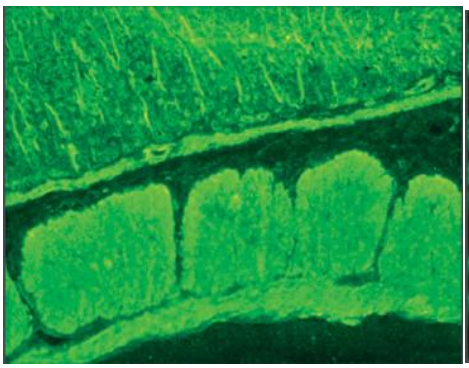


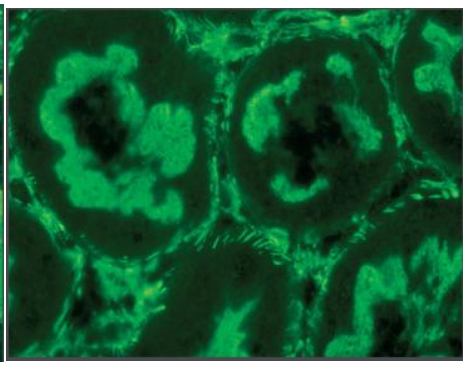
Figure 47: Aspects d'ANA sur cellules Hep-2 pas IFI .**(Catherine J et *al;* 2017)**

2.**Les auto-anticorps anti-muscle lisse (ML) de spécificité anti-câble d'actine (F-actine)(Catherine J et *al;*2017)**

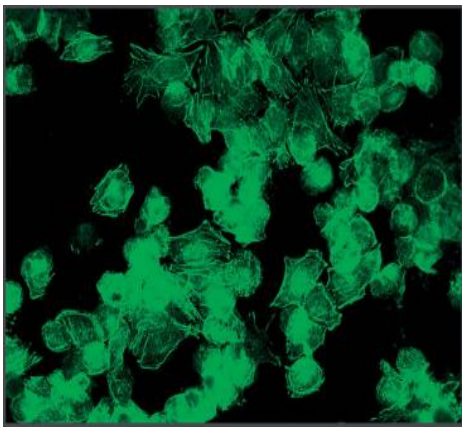
Sont présents dans 85 % des cas des HAI-1 Cependant, cette spécificité actine n'est toujours pas incluse dans la grille de score diagnostique des HAI révisée en 1999 ou seul l'anti-ML apparaît . Ors les aAc anti-ML non actine n'ont aucune spécificité vis-à-vis de l'HAI. La spécificité des anti-F-actine (80 %) peut être plus élevée dans une population jeune (moins de 25 ans) . Ces aAc peuvent être présents dans d'autres maladies hépatiques (hépatites virales C, B, A, ou médicamenteuses, cirrhose alcoolique CBP, cancer) et dans des pathologies auto-immunes non hépatiques (connectivites, maladie cœliaque, thyroïdites, diabète, maladie de Biermer). La valeur pronostique des aAc anti-F-actine reste controversée. Une étude récente a montré que la persistance de titre élevé d'aAc anti-F-actine était corrélée à l'activité de la maladie . La caractérisation des aAc anti-ML se fait par IFI sur coupes de foie/rein/estomac de rat, leur typage en aAc anti-actine se fait par IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine ou par dot blot.



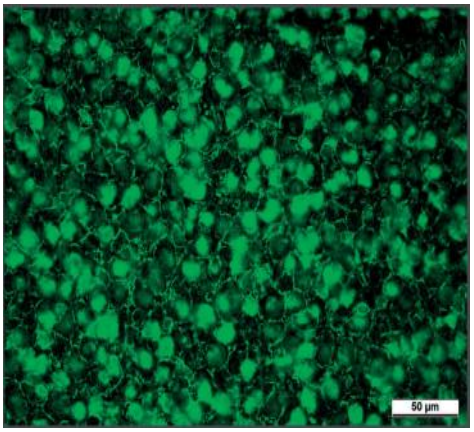
aAc anti-muscle lisse. IFI sur coupe d'estoma de rat (X 100), marquage de la musculeuse etde la musculaire muqueuse



aACanti-muscle lisse.IFI sur coupe de rein de rat (X 400),marquage des spiculespéritubulaires.



typage de l'aAc anti-muscle lisse par IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine, (X 400), aAc anti-actine : marquage des câbles d'actine.



aspect en IFI sur foie de rat (X 400) d'un aAC antinucléaire (aspect homogène) associé à un aAc anti-muscle lisse de spécificité anti-actine (aspect polygonal du foie).

Figure 48:les auto- anticorps anti-muscle lisse.**(Catherine J et *al;* 2017)**

3.Les auto-anticorps anti-soluble liverantigen (anti-SLA)(Catherine J et *al;* 2017)

Ces aAc sont spécifiques de l'HAI-1 et intégrés comme critère additionnel dans la nouvelle grille diagnostique.

De nombreuses cibles antigéniques ont été proposées, la cible majeure est une protéine de 50 kDa apparentée aux membres de la famille des sérine-hydroxy-méthyl-transférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et séléno-cystéine appelée tRNP(Ser)Sec.

Ces aAc ne sont pas détectables par IFI mais par des techniques commercialisées (ELISA, dot blot) utilisant comme antigène des protéines recombinantes issues de la tRNP(Ser)Sec synthétisées par génie génétique.

Les aAc anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant. Leur prévalence varie selon les auteurs de 6 à 32 % dans les HAI-1 (en association avec les anti-nucléaires et/ou les anti-actine).

4.Les aAc anti-LKM1 (liver-kidney-microsome)(catherine J et al,2017) (Catherine J et Eric B; 2013)

Les anticorps anti-microsomaux ont été décrits pour la première fois par Rizzetto et al. en 1973, et l'expression «anti-LKM1» a été adoptée par le même groupe en 1974 . La capacité des anticorps antiLKM1 à définir un deuxième type sérologique d'AIH (AIH-2) a ensuite été proposée par Homberg et al. [sept]. À la fin des années 1980, le cytochrome P4502D6 (CYP2D6), une enzyme métabolisant le médicament essentielle du foie dans le réticulum endoplasmique, a été identifié comme le principal antoantigène reconnu par les anti-LKM1 dans AIH-2 [8,9]. Le CYP2D6 est également exprimé sur la membrane des cellules hépatiques . En raison d'homologies entre le CYP2D6 et le génome du virus de l'hépatite C (VHC), les anti-LKM1 ont également pu être détectés dans le VHC .

Cependant, le criblage d'épitopes peut distinguer les sous-types d'anticorps. Deux autres protéines, identifiées par spectrométrie de masse, ont également été reconnues par les anticorps anti-LKM1: la protéine disulfure isomérase (Erp57), qui interagit avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe 1, et la carboxylestérase 1 (CES1), qui est impliquée dans le médicament métabolisme.

Contrairement aux marqueurs de l'HAI-1, l'intérêt pronostic est certain, en effet les titres des aAc anti-LKM1 varient avec le stade de la maladie (lors de la phase aiguë, les aAc sont absents ou de titre faible, à la phase chronique le titre est élevé et devient très élevé lors de la phase cirrhotique de la maladie) et le traitement utilisé (un traitement par cyclosporine ou la transplantation hépatique entraînent une négativation des aAc dans 60 à 70 % des cas) . La présence d'aAc anti-LKM1 est fréquemment associée à un déficit partiel en IgA.

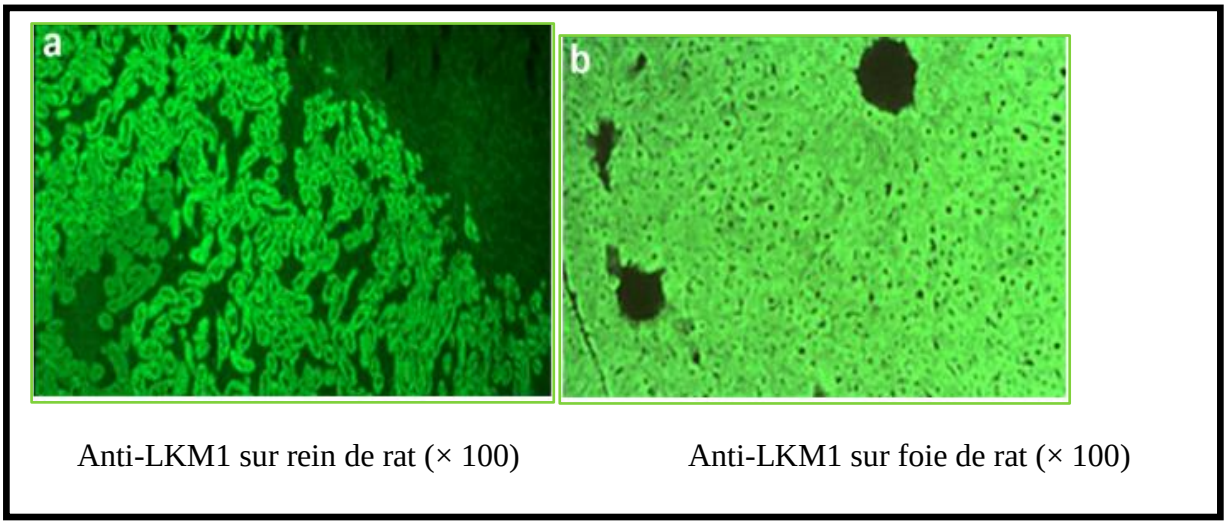


Figure 03: les auto-anticorps anti- LKM1. **(Catherine J et *al;* 2017)**

5. Les aAc anti-cytosol hépatique (anti-LC1)(Catherine J et al, 2017) (Catherine J et EricB; 2013)

Ont d'abord été décrits par Martini et al. en 1988 , dont les conclusions ont ensuite été confirmées par deux autres groupes en 1995 . Ils réagissent contre la formiminotransférasecyclodéaminase (FTCD) , une enzyme principalement exprimée par les hépatocytes (avec deux localisations distinctes: sous forme libre dans le cytosol et associée aux membranes de Golgi).L'arginosuccinale-lyase et la formimino-transférase-cyclo-désaminase (FTCD) ont été proposées comme cibles antigéniques mais seule laFTCD est utilisée dans les coffrets commerciaux.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des coupes congelées de foie, de rein et d'estomac de rat représente la technique standard pour détecter les anti-LKM1 et anti-LC1. Anti-LKM1 colore la troisième partie des tubules rénaux proximaux et le cytoplasme de tous les hépatocytes , mais ne tache pas les cellules pariétales gastriques. En revanche, l'anti-LC1 colore le cytoplasme des hépatocytes avec une distribution zonale (les couches d'hépatocytes autour des veines centrales sont négatives).mais peut être obscurci par la présence simultanée d'anti-LKM1.

Ainsi, en cas de positivité anti-LKM1, il est nécessaire de détecter les anti-LC1 en utilisant une méthode spécifique telle que l'immunodiffusion, ELISA, Western blot ou dot blot.

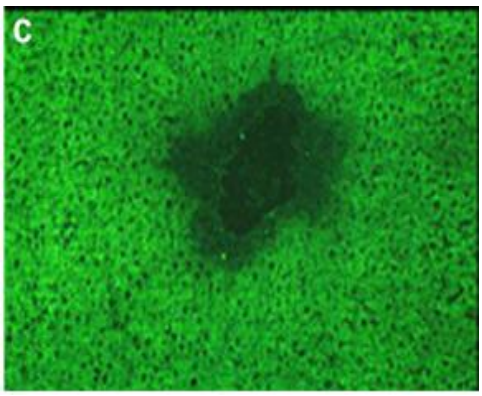


Figure 04: Anti-LC1 sur foie de rat (× 200) **(Catherine J et *al;* 2017)**

6. Les auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA)(catherine J et *al;*2017) (Allard L et *al;*2013)

Sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et dans les monocytes. Les ANCA sont des auto-anticorps dirigé contre certaines de ces enzymes. Les deux cibles antigéniques majeures sont la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3) mais il existe de nombreuses cibles mineures. Ils ont été également mis en évidence au cours de processus infectieux et dans d'autres pathologies auto-immunes. letype pANCA atypique sont présents dans 36 % à 50 % des HAI-1. Ces aAc ont été ajoutés en 1999 dans la grille de score diagnostique comme critères additionnels.

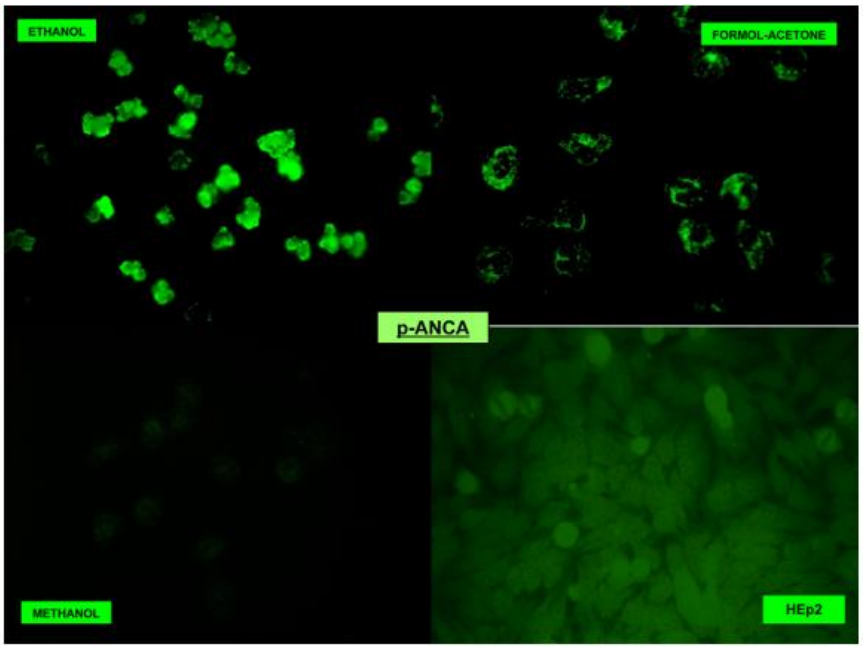


Figure 05: Aspect périnucléaire p-ANCA. En éthanol, les cytoplasmes sont négatifs et la fluorescence marque les noyaux de manière hétérogène avec une intensité maximale en périphérie, donnant l'aspect périnucléaire. L'aspect p-ANCA devient cytoplasmique c-ANCA en formol-acétone et disparait en méthanol. ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

(catherine J et *al;*2017) (Allard L et *al;*2013)

Annexe 04: Fiche questionnaire.

Université de YAHIA FARES Médéa.
Faculté de Science de la Nature et de la Vie.
Département de Science Biologique.
Spécialité Immunologie et Maladie Infectieuses.
Laboratoire de L'Immunologie de CHU de BLIDA Hassiba BEN BOUALI.

FICHE QUESTIONNAIRE

❖ **Etat Civil :**

Nom	
Prénom	
Age au moment de Diagnostic	**..... Ans**
Sexe	**Féminin** ☐ **Masculin** ☐
Origine	
Matricule	
Date	**.. / .. / ….**

❖ **Antécédents :**

Personnels: **Oui** ☐ **sont:** ☐
Non ☐

Familiaux: **Oui** ☐
Non ☐

Médicaux: **Oui** ☐ **Sont:** ☐
Non ☐

❖ **Histoire de la Maladie:**

Début des Troubles: ☐
Symptomatologie:

Prurit	oui	non
Ictère	oui	non
Asthénie	oui	non
Anorexie	oui	non
Arthropathies	oui	non
Infection urinaire	oui	non

Fièvre	oui	non
Douleur Abdominal	oui	non
Anémie	oui	non
Xanthélasma Xanthomes	oui	non
Insuffisance rénal	oui	non

Poids:

- **Amaigrissement:** **Oui** ☐ **Non** ☐
- **Normal:** **Oui** ☐ **Non** ☐
- **Surpoids:** **Oui** ☐ **Non** ☐
- **Obésité:** **Oui** ☐ **Non** ☐
- **Obésité massive:** **Oui** ☐ **Non** ☐

Maladies Associées:

Diabète: **Oui** ☐ **Non** ☐

Dysthyroïdie: **Oui** ☐ **Non** ☐

Cardiopathie: **Oui** ☐ **Non** ☐

Polyarthrite Rhumatoïde (PR): **Oui** ☐ **Non** ☐

Cœliaque: **Oui** ☐ **Non** ☐

Hypertension Artérielle (HTA): **Oui** ☐ **Non** ☐

Dyslipidémie (Cholestérol): **Oui** ☐ **Non** ☐

Maladies Auto-immune (MAI): **Oui** ☐ **Type:** ☐
Non ☐

Tuberculose: Oui ☐ **Non** ☐

Cancer: **Oui** ☐ **Type:** ☐
Non ☐

Autre: ☐

Psychologique:

Troubles de la personnalité: **Oui** ☐ **Non** ☐

Troubles du comportement : **Oui** ☐ **Non** ☐

Dépression: **Oui** ☐ **Non** ☐

Anxiété: **Oui** ☐ **Non** ☐

Activité génitale:

Menarchie (Age du flux menstruel): ☐

Aménorrhée: **Oui** ☐
Non ☐

Ménopause: **Oui** ☐
Non ☐

La grossesse après la CBP: **Oui** ☐
Non ☐

Mariage Co-sanguin (les parents): **Oui** ☐ **Non** ☐

- **Alimentation:**

Nourriture Equilibré: **Oui** ☐ **Non** ☐

Alimentation riches en matière grasses et en friture: **Oui** ☐ **Non** ☐

Les Tisanes: **Oui** ☐ **Non** ☐

- **Médicaux:**

Paracétamol: **Oui** ☐ **Non** ☐

Autre: ☐

- **Evolution CBP:**

Sous traitement: **Oui** ☐ **Type:** **Ursulvant** ☐ **; Dialyse** ☐
Non ☐

Evolution Sous traitement: **Bonne** ☐ **; Mauvaise** ☐

Rémission: **Oui** ☐ **; Parfaite** ☐ **; Incomplète** ☐ **; Echec de traitement** ☐
Non ☐

- **Complications**

HTP: **Oui** ☐ **Non** ☐
Hémorragie digestive: **Oui** ☐ **Non** ☐
Encéphalopathie Hépatique: **Oui** ☐ **Non** ☐
Ascite: **Oui** ☐ **Non** ☐
Transplantation: **Oui** ☐ **Non** ☐
Cancer du colon: **Oui** ☐ **Non** ☐
Cholangiocarcinome: **Oui** ☐ **Non** ☐
Décès: **Oui** ☐ **Non** ☐

- **Bilan Biologique:**

ASAT ☐ **; ALAT** ☐ **PAL** ☐ **γGT** ☐

- **Bilan d'Auto-immunité:**

AC anti-nucléaire: ☐
AC anti-mitochondrie(M2): ☐
AC anti-LKM1: ☐
AC anti-muscle lisse: ☐
AC anti-actine: ☐

- **Bilan d'Immunochimie:**

Electrophorèse des protéines: ☐

- **Anapath:** ☐
- **Morphologie:**

FOGD: Non ☐ **; Oui** ☐ **: VO gr I** ☐ **; VO gr II** ☐ **; VO gr III** ☐
Foie dysmorphique ☐ **Hépatomégalie** ☐ **; Atrophie hépatique** ☐ **; SMG** ☐

Réaliser par: **BOUADJEDIA.A et BENMAHDJOUB.K**