

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MÉDECINE

Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

THÈME :

**« Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des
hépatopathies Chroniques non virales :
Étude multicentrique dans l'Ouest Algérien. »**

Présenté par :
Dr DIB Fadel Djonid Seider

Soutenu le : 06/07 /2015, devant le jury composé de:

Président de jury	Pr. M. BOUBEKEUR	Faculté de Médecine d'Oran
Membres :	Pr. S. HAKEM	Faculté de Médecine d'Oran
	Pr. N. DEBZI	Faculté de Médecine d'Alger
	Pr. K. MEGUENNI	Faculté de Médecine de Tlemcen
	Pr. M. KALAI DJI	Faculté de Médecine de Tlemcen
	Pr. T. HAMMADA	Faculté de Médecine de Constantine

Directeur de thèse

Pr. H. BOUASRIA
Faculté de Médecine d'Oran

Année 2015

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

Monsieur le Professeur Mohamed BOUBEKEUR.

Vous nous avez fait un grand honneur de juger et d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Votre sagesse et vos qualités humaines resteront pour nous le meilleur exemple.

Nous vous remercions aussi pour vos remarques constructives.

Nous tenons à vous exprimer notre très haute gratitude et nos sentiments les plus respectueux.

Madame le Professeur Schahrazed HAKEM.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Vous avez été l'une des premières à guider nos pas dans la profession.

Nous avons énormément appris à vos côtés et nous le faisons toujours.

Nous tenons à vous exprimer notre très haute gratitude et nos sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Professeur Nabil DEBZI.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre rigueur pour le travail et en même temps pour votre simplicité et votre gentillesse.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le professeur Kaouel MEGUENNI.

Vous avez accepté de juger ce travail et nous en sommes très honorés.

Vous nous avez reçus dans votre service et nous avons bénéficié de vos remarques les plus distinguées.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude et notre respectueuse considération.

Madame le professeur Malika KALAJI.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions aussi pour le travail considérable de votre service qui nous a permis d'effectuer le notre.

Nous vous adressons aujourd'hui notre reconnaissance et notre respect le plus distingué.

Monsieur le professeur Talel HAMADA

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous fait en acceptant aimablement de faire partie de notre jury de thèse.

Pour toute l'aide que vous avez apporté à la réalisation de ce travail Veuillez trouver ici la marque de notre profonde gratitude et de notre considération.

Monsieur le professeur Hamza BOUASRIA

Vous nous avez honorés en nous confiant ce travail que vous nous avez inspiré et que vous avez guidé dans sa réalisation par vos précieux conseils et avec une grande sympathie.

Vous nous avez accompagnés, et soutenus durant nos premiers pas dans la spécialité.

Nous avons énormément appris à vos côtés et nous le faisons toujours.

Nous vous remercions pour votre bienveillance, et surtout pour votre grande disponibilité.

Votre sens scientifique ; Votre méthode de travail et votre dynamisme resteront pour nous un exemple à suivre.

C'est ici pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance et notre gratitude.

Le mérite de ce travail vous revient.

Au Professeur Bouzid ARBAOUI

Vous nous avez aidés énormément durant les 12 années qu'on a passées ensemble au service de gastroentérologie du CHU de Tlemcen.

Vous nous avez permis de commencer cette thèse dans votre service.

Pour cela veuillez recevoir toute notre gratitude et nos meilleurs remerciements.

Au Professeur Chafika MANOUNI

Vous nous avez aidés énormément durant les années qu'on a passées ensemble au service de gastroentérologie du CHU d'Oran.

Vous nous avez permis de travailler dans vos dossiers de malades.

Pour cela veuillez recevoir toute notre gratitude et nos meilleurs remerciements.

A tous mes amis du corps de la médecine.

A Tous les gastroentérologues spécialement le Dr Kamel RAHAL qui m'a aidé énormément.

A l'ensemble des assistants et des résidents fidèles sans oublier le Dr Bouissa Adil et le Dr Kaddour Wassila.

Au personnel du service de gastroentérologie spécialement MS : Hachemi, Issam et Bouanani.

A Tous mes professeurs qui m'ont enseigné le savoir.

A ma famille :

*A mon valeureux père **Dib Ghouti**, universitaire chevronné, toi qui a mis dans mon esprit la volonté de connaissance et la quête du savoir.*

Je ne saurai jamais exprimer le précieux sentiment qui est en moi et qui animera mon cœur.

Durant toute mon existence je vous adresse l'expression profonde de ma gratitude.

A ma mère, qui m'a encouragé et accompagné durant toutes mes études.

Que dieu tout puissant te protège et te réserve.

A ma femme, à qui je dédie aussi cette réussite

Source de joie perpétuelle ! Tu m'as toujours donné le meilleur de toi-même.

Les mots me manquent pour te dire combien tu m'es chère.

Merci pour ton aide immense dans ce travail, pour ta patience et tes encouragements.

A notre avenir ensemble.

Le mérite de ce travail te revient.

A mes frères et sœur saadeddine, Amir, Alam eddine et Djazila : que j'aime beaucoup, et a leur épouses et époux.

A mes beaux parents, chez qui j'ai reçu un soutien important et chez qui j'ai préparé une bonne partie de ce travail.

Un grand merci aux Dr Henaoui-khelil Latifa et Dr Benbachir Fatima zohra pour leur apport dans le volet épidémiologique.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin a la réalisation de ce travail.

*A tous mes amis, Djamel Hanane et les autres.....
Merci pour votre amitié indéfectible.*

*«Ce n'est pas la profession qui honore l'Homme, mais
C'est l'Homme qui honore la profession.»*

Louis Pasteur (1822-1895)

Table des matières

Chapitres et sections	page
Chapitre I : REVUES DE LA LITTERATURE	1
1. Introduction	2
2. Hépatite Auto-immune	2
2.1. Épidémiologie	3
2.2. Physiopathologie	3
2.3. Clinique	3
2.4. Diagnostic	4
2.5. Maladies auto-immunes associées	8
2.6. Syndrome polyendocrine auto-immun	8
2.7. Évolution	8
2.8. HAI séronégative	8
2.9. overlap syndrome	8
2.10. HAI et grossesse	9
2.11. Diagnostic différentiel	9
2.12. Traitement	9
2.13. Pronostic	12
3. Cirrhose biliaire primitive	12
3.1. Épidémiologie	12
3.2. Physiopathologie	13
3.3. Clinique	14
3.4. Diagnostic	15
3.5. Maladies associées	19
3.6. Évolution et pronostic	19
3.7. Complications	20
3.8. Formes cliniques	21
3.9. CBP et grossesse	21
3.10. Diagnostic différentiel	21
3.11. Traitement	22
3.12. Surveillance	25
4. Cholangite sclérosante primitive	25
4.1. Épidémiologie	25
4.2. Physiopathologie	26

4.3. Clinique	26
4.4. Diagnostic	27
4.5. Maladies associées	31
4.6. Évolution et complications	31
4.7. Formes particulières de la CSP	32
4.8. Diagnostic différentiel	33
4.9. Traitement	34
4.10. Surveillance	37
5. Overlap syndrome	37
5.1. Épidémiologie	38
5.2. Physiopathologie	38
5.3. HAI/CBP	38
5.4. HAI/CSP	40
5.5. HAI/Hépatite C	40
5.6. Diagnostic	40
5.7. Traitement	41
6. Maladie de Wilson	42
6.1. Épidémiologie	42
6.2. Génétique	42
6.3. Physiopathologie	42
6.4. Clinique	43
6.5. Diagnostic	45
6.6. Évolution	47
6.7. Traitement	48
6.8. Dépistage	50
7. Hémochromatose	50
7.1. Épidémiologie	50
7.2. Génétique	50
7.3. Physiopathologie	51
7.4. Clinique	51
7.5. Diagnostic	53
7.6. Évolution	55
7.7. Diagnostic différentiel	55
7.8. Traitement	56
7.9. Dépistage	57
8. NASH syndrome	57
8.1. Épidémiologie	57

8.2. Étiologie	58
8.3. Physiopathologie	59
8.4. Clinique	59
8.5. Diagnostic	59
8.6. Maladies associées à la NASH	62
8.7. Évolution	62
8.8. Diagnostic différentiel	62
8.9. Traitement	62
8.10. Surveillance	64
9. Déficit en alpha 1 antitrypsine	64
9.1. Épidémiologie	64
9.2. Physiopathologie	64
9.3. Clinique	65
9.4. Diagnostic	65
9.5. Évolution	66
9.6. Traitement	
10. Transplantation hépatique	67
Chapitre II : OBJECTIFS ET PROBLEMATIQUE	70
Chapitre III : PATIENTS ET METHODES	73
1. Type de l'étude	74
2. Provenance des malades	74
3. Population d'étude	74
3.1. Critères d'inclusion	74
3.2. Critères d'exclusion	77
4. Méthodologie	77
4.1. Diagnostic	77
4.2. Thérapeutique	78
4.3. Evolutive	78
4.4. Eléments prédictifs de cirrhose	79
4.5. Ethique	79
5. Suivi des patients	79
5.1. Rythme de suivi	79
5.2. Moyens de surveillance	80
5.3. Réponse au traitement	80
6. Recueil des données	80
7. Analyse statistique des données	81

7.1.	Saisie des données	81
7.2.	Validation des données	81
7.3.	Analyse Statistique des données	81
Chapitre IV : RESULTATS		83
1.	Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude	84
1.1.	Répartition de la série selon l'étiologie	84
1.2.	Répartition selon le sexe	85
1.3.	Répartition selon la tranche d'âge	86
1.4.	Répartition selon le sexe couplée à la tranche d'âge	86
1.5.	Répartition selon le service d'origine	87
1.6.	Répartition selon la situation matrimoniale	88
1.7.	Répartition selon l'année du diagnostic	89
2.	Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives spécifiques à chaque pathologie:	89
2.1.	HAI	89
2.2.	CBP	100
2.3.	CSP	108
2.4.	Overlap syndrome	117
2.5.	Maladie de Wilson	126
2.6.	Hémochromatose	134
2.7.	NASH syndrome	142
3.	Eléments prédictifs de la cirrhose	150
3.1.	HAI	152
3.2.	CBP	158
3.3.	CSP	168
3.4.	Overlap syndrome	172
3.5.	Maladie de Wilson	173
3.6.	Hémochromatose	175
3.7.	NASH syndrome	177
4.	Complications et décès	183
5.	La greffe hépatique	191
6.	La survie	192
Chapitre V : DISCUSSION		198
Chapitre VI : CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS		253
Chapitre VII : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		259

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

- AAN** : Anticorps anti nucléaires
- AASLD** : American Association for Study of Liver Disease
- AAT** : Alpha 1 anti trypsine
- AC anti anti-gp210** : Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence membranaire cerclée
- AC anti DNA** : Anticorps anti ADN
- AC anti LC1** : Anticorps anti cytosol du foie
- AC anti LKM1** : Anticorps anti liver kidney microsoma
- AC anti ML** : Anticorps anti muscle lisse
- AC anti SLA** : Anticorps anti soluble liver antigen
- AC anti sp100** : Anticorps Anti Nucléaires avec fluorescence en gros grain intranucléaires
- AC anti TPO** : Anticorps anti thyroperoxydase
- ACE** : Antigène carcino-embryonnaire
- AI** : Autoimmune
- AIC** : Auto immune cholangitis
- AIRE** : Gènes régulateurs auto-immuns
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AMA** : Anticorps anti mitochondries
- APRI test** : Biomarqueur sérique rapide pour l'évaluation de la fibrose de l'Italie.
- APS** : Auto-immune poly glandulaire syndrome
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ATB** : Antibiotiques
- ATP** : Adénosine triphosphate
- AUDC** : Acide ursodesoxycholique
- BMI** : Body Mass Index
- CA19-9** : Antigène carbohydrate 19-9
- CBP** : Cirrhose biliaire primitive
- CHC** : Carcinome hépatocellulaire
- CM** : Centimètre
- CPRE** : Cholangiopancreatographie rétrograde per endoscopique
- CREST** : Calcifications sous cutanées = **C**, syndrome de Raynaud=R, anomalies œsophagiennes = **E**, Syndactylie= **S**, Télangiectasies. = **T**

CSP : Cholangite sclérosante primitive
D MO : Densitométrie osseuse
EASL : Européen association for the study of liver
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée
FNS : Formule de numération sanguine
FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale
GGT : Gamma glutamyl transpeptidases
H T A : Hypertension artérielle
H T P : Hypertension portale
HAI : Hépatite auto-immune
HCAI : Hépatite chronique autoimmune
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HFE : de l'anglais High et du symbole de l'élément fer : Fe
HLA : Antigènes des leucocytes humains
IFI : Immunofluorescence indirecte
Ig : Immunoglobulines
IH : Indexe histologique
IHC : Insuffisance hépatocellulaire
IL : Interleukines
IM : intramusculaire
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LDL : Lipoprotéine de basse densité
MELD : Model for end-stage liver disease
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMF : Mycophenolate mofetil
NAFLD : non alcoholic fatty liver disease
NASH : Non alcoolique stéatose syndrome
NN : Le nouveau-né
OS : Syndrome de chevauchement
PAL : Phosphatases alcalines
P-ANCA : Anticorps anti cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles
PAS : Periodic Acid Schiff
PBF : Ponction biopsie du foie
PBH : Ponction biopsie hépatique
PET-SCAN : Tomographie à émission de Positons
RCH : Rectocolite ulcero-hémorragique
RVO : Rupture de varices œsophagiennes
SAME : La S-adenosylmethionine
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis
TDM : Tomodensitométrie

TG : Triglycérides
TGO : Aspartate Amino Transférase
TGP : Alanine Amino Transférase
TH : Transplantation hépatique
TNF : Tumor necrosis factor
TP : Taux de prothrombine
VBEH : Voies biliaires extra hépatiques
VBH : Voies biliaires intra hépatiques
VGM : Volume globulaire moyen
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL : Very low density lipoprotéin
VO : Varices œsophagiennes
VS : Vitesse de sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

Titre des tableaux	page
Tableau I. -Répartition selon l'étiologie.	84
Tableau II. -Répartition selon la tranche d'âge	86
Tableau III. -Répartition selon le sexe couplé à la tranche d'âge	86
Tableau IV. -Répartition selon les services d'origine	87
Tableau V. -Répartition selon le lieu de résidence	88
Tableau VI. -Répartition selon l'année du diagnostic	89
Tableau VII. -Répartition des HAI selon les tranches d'âge	90
Tableau VIII. -Répartition des HAI de type 1 selon les tranches d'âge.	91
Tableau IX. -Répartition des HAI de type 2 selon les tranches d'âge.	91
Tableau X. -Etude de l'âge moyen selon le sexe dans les HAI type 1.	91
Tableau XI. -Etude de l'âge moyen selon le sexe dans les HAI type 2	92
Tableau XII. -Antécédents personnels des patients HAI.	92
Tableau XIII. -Antécédents Familiaux des patients HAI.	93
Tableau XIV. -Début des troubles	93
Tableau XV. -Mode de révélation	93
Tableau XVI. -Evaluation de l'état général.	94
Tableau XVII. -Signes généraux des HAI.	94
Tableau XVIII. -Manifestations cliniques	94
Tableau XIX. -Données du bilan standard	94
Tableau XX. -Taux des ASAT chez les HAI.	95
Tableau XXI. -Taux des ALAT chez les HAI.	95
Tableau XXII. -Les AC selon les deux types d'HAI	96
Tableau XXIII. -Résultat de la FOGD chez les HAI.	97
Tableau XXIV. -Données de l'échographie.	97
Tableau XXV. -Evaluation de l'inflammation.	97
Tableau XXVI. -Evaluation de la fibrose.	98
Tableau XXVII. -Résultat du score.	98
Tableau XXVIII. -La rémission.	99
Tableau XXIX. -Délai entre début des consultations et le traitement.	99
Tableau XXX. -Répartition des patients porteurs de CBP selon la tranche d'âge	100
Tableau XXXI. -Antécédents personnels.	101
Tableau XXXII. -Antécédents familiaux.	102
Tableau XXXIII. -Début des troubles.	102
Tableau XXXIV. -Motifs d'hospitalisation.	102
Tableau XXXV. -L'état général.	103
Tableau XXXVI. -Evaluation du BMI.	103
Tableau XXXVII. -Signes cliniques.	103
Tableau XXXVIII. -Données du bilan standard.	104
Tableau XXXIX. -Taux des ASAT.	104
Tableau XL. -Taux des ALAT.	104
Tableau XLI. -Taux des PAL.	105
Tableau XLII. -Taux des GGT.	105
Tableau XLIII. -Autres auto AC	105
Tableau XLIV. -Résultat de la FOGD.	106
Tableau XLV. -Données de l'échographie.	106
Tableau XLVI. -Grades histologiques selon Scheuer	106
Tableau XLVII. -Taux de rémission.	108

Tableau XLVIII.- Délai entre la première consultation et le traitement.	108
Tableau XLIX.- Répartition des patients de la CSP selon les tranches d'âge	109
Tableau L.- Etude de l'âge moyen selon le sexe dans la CSP.	109
Tableau LI.- Antécédents personnels médicaux.	109
Tableau LII.- Antécédents personnels chirurgicaux	109
Tableau LIII.- Antécédents familiaux.	110
Tableau LIV.- Résultat du BMI.	110
Tableau LV.- Début des troubles.	110
Tableau LVI.- Motifs d'hospitalisation.	110
Tableau LVII.- Etat général.	111
Tableau LVIII.- Signes généraux.	111
Tableau LIX.- Signes cliniques.	111
Tableau LX.- Données du bilan standard.	111
Tableau LXI.- Taux des PAL.	112
Tableau LXII.- Taux des GGT.	112
Tableau LXIII.- Taux des ASAT.	112
Tableau LXIV.- Taux des ALAT.	113
Tableau LXV.- Données de l'électrophorèse de protéines.	113
Tableau LXVI.- Bilan immunologique.	113
Tableau LXVII.- Résultat de la FOGD des CSP.	113
Tableau LXVIII.- Données de l'échographie.	114
Tableau LXIX.- Résultats de la Bili-IRM.	114
Tableau LXX.- Résultat de la colonoscopie des CSP.	115
Tableau LXXI.- Résultat histologique.	115
Tableau LXXII.- Rémission	116
Tableau LXXIII.- Répartition selon la tranche d'âge.	117
Tableau LXXIV.- Répartition des patients selon la tranche d'âge dans les deux variantes.	117
Tableau LXXV.- Antécédents familiaux.	118
Tableau LXXVI.- Débuts des troubles. .	118
Tableau LXXVII.- motifs d'hospitalisation.	119
Tableau LXXVIII.- Etat général.	119
Tableau LXXIX.- BMI.	119
Tableau LXXX.- Signes cliniques.	120
Tableau LXXXI.- Données du bilan standard.	120
Tableau LXXXII.- Taux des ASAT.	120
Tableau LXXXIII.- Taux des ALAT.	121
Tableau LXXXIV.- Taux des PAL.	121
Tableau LXXXV.- Taux des GGT.	121
Tableau LXXXVI.- L'électrophorèse des protéines	122
Tableau LXXXVII.- Résultat des Anticorps	122
Tableau LXXXVIII.- Résultat de la FOGD.	122
Tableau LXXXIX.- Données de l'échographie.	123
Tableau XC.- Degré de l'activité dans la première variante.	123
Tableau XCI.- Degré de la fibrose dans la première variante.	124
Tableau XCII.- Grade histologique dans la 2eme variante.	124
Tableau XCIII.- Rémission.	126
Tableau XCIV.- Délai entre la première consultation et le début du traitement	126
Tableau XCV.- Répartition des maladies de Wilson selon la tranche d'âge.	127
Tableau XCVI.- Antécédents personnels.	127

Tableau XCVII.-Antécédents familiaux.	127
Tableau XCVIII.-Début des troubles.	127
Tableau XCIX.-Motifs d'hospitalisation.	128
Tableau C.-L'état général.	128
Tableau CI.-Le BMI.	128
Tableau CII.-Signes cliniques hépatiques.	128
Tableau CIII.-Signes cliniques extra hépatiques.	129
Tableau CIV.-Données du bilan standard	130
Tableau CV.-Taux des ASAT.	130
Tableau CVI.-Taux des ALAT.	130
Tableau CVII.-Résultats de la FOGD.	131
Tableau CVIII.-Résultats de l'échographie.	131
Tableau CIX.-Degré d'activité.	132
Tableau CX.-Degré de fibrose.	132
Tableau CXI.-Score de Nazer.	132
Tableau CXII.-Rémission.	134
Tableau CXIII.-Délai entre début des consultations et le traitement	134
Tableau CXIV.-Répartition selon la tranche d'âge.	134
Tableau CXV.-Antécédents personnels.	135
Tableau CXVI.-Antécédents Familiaux.	135
Tableau CXVII.-Résultat de l'évaluation du BMI.	135
Tableau CXVIII.-Début des troubles.	136
Tableau CXIX.-Symptômes inauguraux.	136
Tableau CXX.-L'état général.	136
Tableau CXXI.-Signes cliniques hépatiques.	136
Tableau CXXII.-Signes cliniques extra hépatiques.	137
Tableau CXXIII.-Données du bilan standard.	137
Tableau CXXIV.-Taux des ASAT.	137
Tableau CXXV.-Taux des ALAT.	138
Tableau CXXVI.-Résultat de la FOGD.	138
Tableau CXXVII.-Données de l'échographie.	139
Tableau CXXVIII.-Degré de l'activité.	139
Tableau CXXIX.-Degré de la fibrose.	140
Tableau CXXX.-Rémission.	141
Tableau CXXXI.-Amélioration clinique.	142
Tableau CXXXII.-Répartition selon la tranche d'âge.	142
Tableau CXXXIII.-L'âge moyen selon le sexe	143
Tableau CXXXIV.-Antécédents personnels.	143
Tableau CXXXV.-Antécédents familiaux.	144
Tableau CXXXVI.-Début des troubles.	144
Tableau CXXXVII.-Motifs d'hospitalisation.	144
Tableau CXXXVIII.-L'état général.	144
Tableau CXXXIX.-Le BMI.	145
Tableau CXL.-Signes généraux.	145
Tableau CXLI.-Signes cliniques	146
Tableau CXLII.-Données du bilan standard.	146
Tableau CXLIII.-Taux des ASAT.	146
Tableau CXLIV.-Taux des ALAT.	147
Tableau CXLV.-Résultats de la FOGD.	147
Tableau CXLVI.-Résultats de l'échographie.	147

Tableau CXLVII.- Degré de la stéatose.	148
Tableau CXLVIII.- Degré de la ballonisation.	148
Tableau CXLIX.- Degré de l'inflammation.	148
Tableau CL.- Degré de la fibrose.	148
Tableau CLI.- Rémission.	149
Tableau CLII.- Délai entre début des symptômes et le traitement	150
Tableau CLIII.- Répartition en fonction de l'étiologie de la cirrhose.	150
Tableau CLIV.- Répartition des cirrhoses selon Child-Pugh.	151
Tableau CLV.- Classement des cirrhotiques post HAI selon Child Pugh	152
Tableau CLVI.- Etude des facteurs de risque de développement de cirrhose post HAI couplé à la tranche d'âge	156
Tableau CLVII.- Cirrhoses post CBP selon Child-pugh.	158
Tableau CLVIII.- Cirrhoses post CSP selon Child-pugh.	168
Tableau CLIX.- Classement des cirrhotiques post Overlap syndrome selon Child- pugh.	172
Tableau CLX.- Répartition des cirrhoses post Wilson selon Child-pugh.	173
Tableau CLXI.- Classement des cirrhotiques post hémochromatose selon Child-pugh.	175
Tableau CLXII.- Répartition des cirrhoses post NASH selon Child-pugh.	177
Tableau CLXIII.- Thrombose porte selon l'étiologie.	183
Tableau CLXIV.- Taux de décès selon l'étiologie.	185
Tableau CLXV.- Taux de décès classés selon la cause	185
Tableau CLXVI.- Répartition des décès en fonction du sexe.	186
Tableau CLXVII.- Décès classés par tranche d'âge.	187
Tableau CLXVIII.- Décès selon la tranche d'âge couplée au sexe.	187
Tableau CLXIX.- Complications HAI.	187
Tableau CLXX.- Complications CBP.	188
Tableau CLXXI.- Complications CSP.	188
Tableau CLXXII.- Complications Overlap syndrome.	189
Tableau CLXXIII.- Complications Maladie de Wilson.	189
Tableau CLXXIV.- Complications hémochromatose.	190
Tableau CLXXV.- Complications NASH.	190
Tableau CLXXVI.- Patients éligibles à une transplantation hépatique.	191
Tableau CLXXVII.- Anticorps HAI type 1	203
Tableau CLXXVIII.- Anticorps HAI type 2	203
Tableau CLXXIX.- Evolution des paramètres biologiques dans l'HAI	204
Tableau CLXXX.- Evolution des paramètres biologiques dans la CBP	211
Tableau CLXXXI : Evolution des paramètres biologiques dans la CSP	217
Tableau CLXXXII : Evolution des paramètres biologiques dans les overlap syndromes	222
Tableau CLXXXIII : Evolution des paramètres biologiques dans la maladie de Wilson	226
Tableau CLXXXIV : Evolution des paramètres biologiques dans l'hémochromatose	230
Tableau CLXXXV : Evolution des paramètres biologiques dans la NASH	234

LISTE DES Figures

Figures	page
Figure 1: AC anti muscle lisse	5
Figure 2: AC anti nucléaire	5
Figure 3: AC anti LKM-1	6
Figure 4: Coupe anapath Hépatite d'interface	7
Figure 5: HAI, infiltration lymphoplasmocytaire	7
Figure 6: AC antimitocondrie	17
Figure 7: Les 4 stades histologiques de la CBP	18
Figure 8 : CPRE ou cours d'une CSP	29
Figure 9 : Coupe anapath d'une CSP	30
Figure 10: Coupe anatomopathologique d'une maladie de Wilson	46
Figure 11: Anneau verdâtre de Kayser-Fleisher.	47
Figure 12: Coupe anapath d'une hémochromatose primitive.	54
Figure 13 : Coupe anapath d'une NASH.	61
Figure 14: Alpha 1 antitrypsine.	66
Figure 15: Répartition selon la pathologie	85
Figure 16 : Répartition selon le sexe	85
Figure 17 : Répartition selon l'âge	86
Figure 18 : Répartition selon le sexe et les tranches d'âges	87
Figure 19 : Répartition selon les services d'origine	88
Figure 20 : Répartition des HAI selon l'âge	90
Figure 21 : Evolution des paramètres biologiques après traitement	99
Figure 22 : Répartition selon le sexe et la tranche d'âge	101
Figure 23 : Evolution des paramètres biologiques après traitement.	107
Figure 24: Evolution des paramètres biologiques après traitement.	116
Figure 25 : Evolution des paramètres biologiques après traitement.	125
Figure 26: Evolution de l'élasticité chez une malade suivi par Fibroscan.	125
Figure 27: Evolution des paramètres biologiques après traitement	133
Figure 28: Evolution des paramètres biologiques après traitement.	141
Figure 29: Répartition selon l'âge.	143
Figure 30: Répartition selon le BMI.	145
Figure 31 : Evolution des paramètres biologiques et échographique après traitement.	149
Figure 32 : Répartition des cirrhoses selon l'étiologie.	150
Figure 33 : Répartition des cirrhoses selon le sexe.	151
Figure 34 : Répartition des cirrhotiques et des non cirrhotiques selon le sexe	152
Figure 35 : Développement de la cirrhose en fonction du type d'HAI	153
Figure 36: Proportion des cirrhotiques post HAI type 1 couplée au sexe	153
Figure 37 : Proportion des cirrhotiques post HAI type 2 couplée au sexe et à la tranche d'âge	154
Figure 38 : Proportion des cirrhotiques post HAI couplée au titrage des AC.	155
Figure 39 : Nombre de cas de stéatose par tranche d'âge.	156
Figure 40 : Etude du degré de stéatose en fonction de la tranche d'âge	157
Figure 41 : Etude de la fibrose couplée à la stéatose et à la tranche d'âge	158
Figure 42 : Cirrhoses post CBP couplée au sexe et à la tranche d'âge.	159
Figure 43 : Proportion des Cirrhoses post CBP couplée au titrage des AAM.	160
Figure 44 : Degré de la fibrose, en fonction de la tranche d'âge.	161
Figure 45 : Stéatose en fonction de la tranche d'âge.	162

Figure 46 : Degré de la stéatose en fonction de l'âge.	162
Figure 47 : Stéatose couplée à une BMI élevée et à la présence de diabète par tranche d'âge.	163
Figure 48 : AC anti GP210 positif en fonction de la fibrose F3 F4 et des complications.	164
Figure 49 : Etude du groupe avec des adénopathies satellites.	165
Figure 50 : Etude du TP et de l'albuminémie dans la cohorte avec adénopathies perihépatique et dans la cohorte sans adénopathies.	166
Figure 51 : Corrélation entre la fibrose et le score APRI.	167
Figure 52 : Corrélation entre le taux de bilirubine et le stade de la CBP.	168
Figure 53 : Cirrhoses post CSP en fonction du sexe et de la tranche d'âge.	169
Figure 54 : MICI associées aux cirrhoses post CSP.	170
Figure 55 : sévérité de la colite et fibrose.	171
Figure 56 : Topographie des lésions biliaires chez les cirrhotiques.	171
Figure 57 : Etude de la cirrhose par rapport au mayo-risk.	172
Figure 58 : Répartition des cirrhotiques en fonction du sexe et de la tranche d'âge	173
Figure 59 : Etude du score de Nazer en fonction de la fibrose.	174
Figure 60 : Etude de la stéatose couplée à la fibrose.	174
Figure 61 : Répartition des cirrhoses post hémochromatose en fonction du sexe et de la tranche d'âge.	175
Figure 62 : Taux de la ferritinémie en fonction du degré de la fibrose.	176
Figure 63 : Stéatose couplée à la fibrose.	176
Figure 64 : Répartition des cirrhoses post NASH en fonction du sexe et de la tranche d'âge.	177
Figure 65 : Taux des ASAT couplé au de la fibrose	178
Figure 66 : Le rapport ASAT/ALAT en fonction du degré de la fibrose.	179
Figure 67 : Etude du BMI chez les cirrhotiques	180
Figure 68 : Degré de la stéatose en fonction de la fibrose.	180
Figure 69 : Degré de la stéatose en fonction de la tranche d'âge.	181
Figure 70 : Etude du degré de la stéatose en fonction du sexe.	182
Figure 71 : Degré de stéatose par rapport au BMI.	183
Figure 72 : Taux de décès.	184
Figure 73 : Répartition des décès selon l'hépatopathie.	185
Figure 74 : Répartition des décès selon l'étiologie.	186
Figure 75 : Répartition des décès selon le sexe.	186
Figure 76 : Courbe de survie des hépatopathies non virales (Kaplan-Meier).	192
Figure 77 : Courbe de survie par hépatopathie non virales selon Kaplan-Meier.	193
Figure 78 : Courbe de survie des hépatopathies selon la tranche d'âge (Kaplan- Meier).	194
Figure 79 : Courbe de survie des hépatopathies selon le sexe (Kaplan-Meier).	195
Figure 80 : Courbe de survie des HAI (Kaplan-Meier).	196
Figure 81 : Courbe de survie des CBP (Kaplan-Meier).	197

I.- REVUES DE LA LITTERATURE

1. INTRODUCTION :

Les hépatopathies peuvent se manifester de façon aiguë ou chronique. Les hépatites virales, l'alcool, les médicaments, les hépatites auto-immunes et la maladie de Wilson peuvent être révélées sur le mode aigu ; quant à la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose biliaire primitive, l'hémochromatose et le déficit en alpha 1 anti trypsine, se manifestent sur le mode chronique en général.

Lors de l'interrogatoire il est important de rechercher des pathologies similaires dans l'entourage familial, la consommation de médicaments, la prise chronique d'alcool, un séjour à l'étranger, la notion de transfusion sanguine ou une profession exposée. A l'examen clinique la taille du foie peut être normale, cependant une hépatomégalie, une atrophie hépatique ou bien un dysmorphisme peuvent exister ; cela dépend du stade de l'hépatopathie sous-jacente. Il faut rechercher aussi une splénomégalie, des signes d'hypertension portale et des signes d'IHC. Le bilan biologique hépatique, une sérologie virale, un dosage immunologique, un dosage spécifique de fer, de cuivre, une échographie du foie et des voies biliaires, une endoscopie haute, une étude histologique du foie par ponction biopsie hépatique par voie transcutanée ou par voie transjugulaire s'il y a une contre-indication, peuvent déterminer l'étiologie de l'hépatopathie et son stade.

Il faut savoir aussi qu'il y a une association de deux ou de plusieurs hépatopathies comme une hémochromatose et une atteinte alcoolique ou une atteinte virale. Chez certains malades, des manifestations de deux hépatopathies sont présents de façon simultanée. Le terme d'overlap syndrome (OS) ou syndrome de chevauchement ou forme mixte est alors employé. Les formes mixtes les plus connues sont HAI-CBP et HAI-CSP. Le traitement des hépatopathies est en général triple : Des mesures générales diététiques, un traitement des complications et un traitement étiologique, mais en premier lieu il faut arrêter l'alcool.

Si le diagnostic est posé de façon tardive la transplantation reste la seule alternative. En Europe 58% des transplantations sont au stade de cirrhose(1). Cependant les traitements sont plus efficaces aux stades précoces de la maladie qu'aux stades avancés.

2. L' HEPATITE AUTO-IMMUNE:

Ce sont des maladies inflammatoires chroniques du foie. Elles ne peuvent être discutées qu'après avoir éliminé une autre hépatopathie. Trois types d'HAI ont été décrits(2) : (Annexe 1 et 2)

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

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

2.1. EPIDEMIOLOGIE :

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

L' HCAI de type I est associée à des pathologies dysimmunitaires dans 41% des cas (3). Le type II dans 35% des cas (9, 3).

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE :

Sa physiopathologie est encore mal connue. Des virus hépatotropes, des bactéries, des médicaments et des toxiques ont été impliqués et discutés dans la pathogénie des hépatites auto-immunes mais jamais prouvés (5, 10). Une hypothèse génétique complexe a été avancée, car il y a plusieurs cas où on retrouve la même pathologie chez deux ou plusieurs membres d'une même famille. Le mode de transmission complexe est inconnu et implique un ou plusieurs gènes (11). Néanmoins il semble qu'un facteur environnemental : soit une prise médicamenteuse (12, 13), soit une atteinte virale sur un terrain prédisposé génétiquement, puisse favoriser une atteinte auto-immune. Les facteurs effecteurs sont cellulaires et humoraux conduisant à une cytotoxicité dépendante des anticorps. Les antigènes cibles sont :

- HCAI type I : cytochrome P450 (CYP 1A2).
- HCAI type II : cytochrome P450 (CYP 2D6) trouvé dans le ribosome du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ils peuvent être présents en cas d'hépatite chronique C (4, 7, 14).

2.3. CLINIQUE:

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

2.3.1 Hépatique :

- Asymptomatique : retrouvé dans 10% des cas, lors d'un bilan hépatique de routine qui révèle une cytolysse.
- Hépatite aigüe : dans 20-40% des cas elle se manifeste sous une forme aigüe avec ictère.
- Hépatite fulminante : de rares cas ont été rapportés avec ictère sévère et troubles de la coagulation (2).

- Hépatite chronique : 20% (2) avec syndrome d'H T P.
- Cirrhose : avec décompensation ascitique et hémorragie digestive.

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

2.3.2. Extra hépatique :

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

- **Dermatologiques** : érythème, vitiligo, papule, aspect lupoïde.
- **Néphrologiques** : acidose tubulaire, glomérulonéphrite
- **Rhumatologiques** : présents dans 20-30%, arthrite des articulations périphériques, arthralgies polyarticulaires des grosses articulations qui évoluent parallèlement aux poussées de l'hépatite.
- **Digestives** : colites inflammatoires, maladie cœliaque.
- **Hématologiques** : anémie hémolytique auto immune, hyper éosinophilie, purpura thrombopénique idiopathique.
- **Endocriniennes** : diabète insulino-dépendant, thyroïdite de Hashimoto (16).

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

2.4. DIAGNOSTIC :

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

2.4.1. Bilan hépatique :

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

2.4.2. Immunologie :

Les auto-anticorps sont présents dans 80% des cas, mais leur négativité n'exclut pas le diagnostic (15).

Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 97%, par l'augmentation des IgG de 1,5-3 x la normale, plus marquée dans les HCAI de type I que dans le type II (2, 19).

Hépatite auto-immune type I :

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

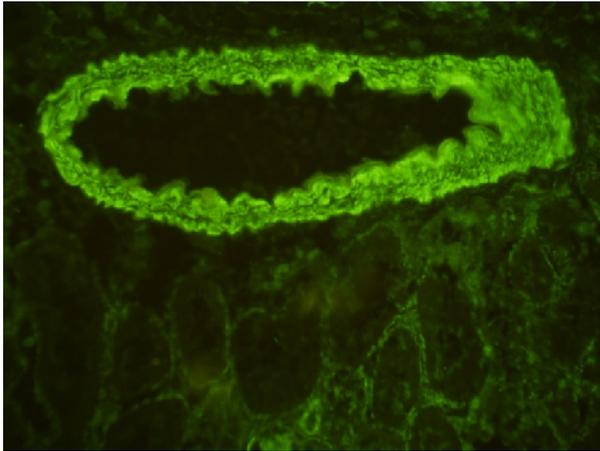


Figure 1: immunofluorescence indirecte montrant AC anti muscle lisse (2).

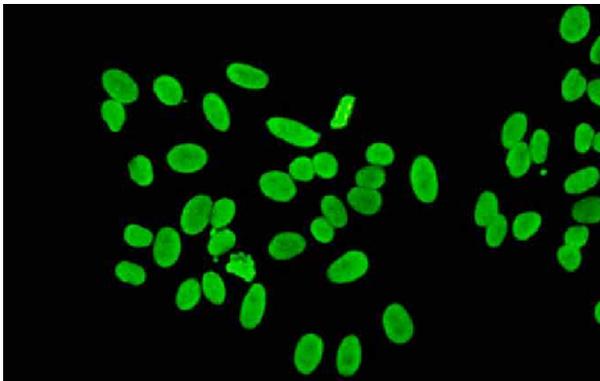


Figure 2: immunofluorescence indirecte montrant AC anti nucléaire (2).

Hépatite auto-immune type II :

La proportion de patients de sexe masculin est un peu plus élevée. Les AC anti LKM1 qui sont des AC anti microsomes du rein et du foie sont positifs. Ils signent la maladie s'ils sont $>1/80$. Ils ne sont pas spécifiques ; ils peuvent se voir dans les atteintes chroniques virales C et dans les toxicités post anesthésiques dues à l'halothane (9, 21). Pour cela l'International Auto-immune Hepatitis Group a divisé l'hépatite auto-immune de type 2 en deux sous-catégories: 2a: sans virus de l'hépatite C et 2b: avec virus de l'hépatite C. L'hépatite auto-immune de type 2a touche souvent les enfants, par contre les patients atteints de l'hépatite auto-immune de type 2b ont plus de 40 ans et sont en majorité masculins(22).

Les anticorps anti DNA et/ou anti noyau sont retrouvés dans 70% des cas des HCAI de type I. Les P-Anca sont présents dans 65-95% des cas et sont spécifiques des HAI de type I. Ils sont quasi absents dans le type II **(2, 15)**. Les AC anti LC1 sont positifs dans 50 % et peuvent être présents aussi bien dans l'HAI de type I que dans le type II **(2)**.

Les Anticorps anti organes sont trouvés dans les HCAI type II : AC anti TPO, Anti ilots de Langerhans, Anti cellules pariétales gastriques **(6)**.

Les Anticorps anti antigènes solubles du foie (AC anti SLA) spécifiques des HCAI sont retrouvés dans 20% dans le type I **(23)**. Ils sont présents souvent dans les Overlap syndromes **(5)**. Les Anticorps anti cytosol du foie (AC anti LC1) sont retrouvés dans 10% des HCAI de Type II **(21, 22) (Annexe 3)**.

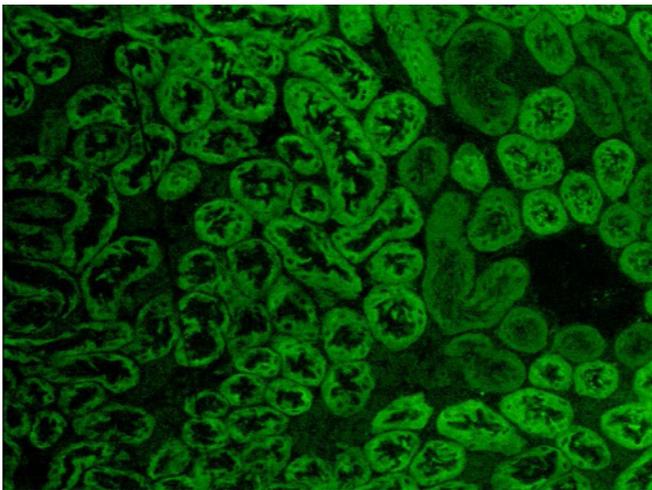


Figure 3: immunofluorescence indirecte montrant LKM-1 auto-AC sur rein de rat **(2)**.

2.4.2. Génétique : Certains antigènes HLA sont élevés **(4) :**

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

2.4.3. PBF : Elle est indispensable pour porter le diagnostic d'hépatite chronique active. Mais il n'y a pas de lésions spécifiques à l'HAI. Il y a une atteinte portale, périportale et centrolobulaire **(4) :**

- Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire des espaces portes.
- Ballonisation des hépatocytes.
- Dans 1/3 des cas il y a un infiltrat inflammatoire des voies biliaires mais pas le système vasculaire.
- Une nécrose hépatocytaire modérée à type de piecemeal necrosis ou plus sévère, à type de Bridging necrosis (nécrose plus étendue réunissant un espace porte et une veine centrolobulaire ou deux veines centro lobulaires.) ou alors une nécrose centrolobulaire dans les cas d'hépatite fulminante.

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

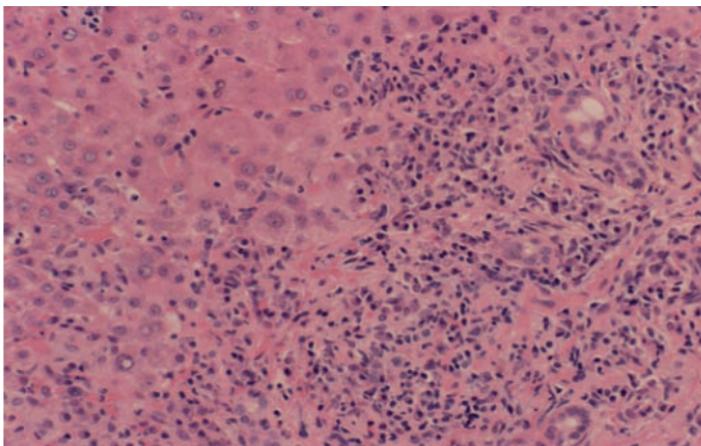


Figure 4: Hépatite d'interface (6).

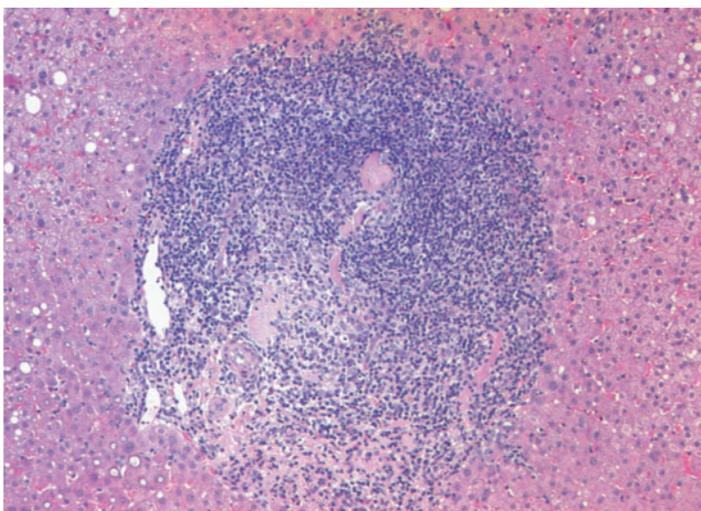


Figure 5: HAI, infiltration lymphoplasmocytaire Hématoxyline & éosine (29).

2.4.4. Fibroscan : Il est très utile pour déterminer le stade de l'hépatite auto-immune, cependant il reste toujours non validé.

2.4.5. Score diagnostique des HCAI : si les AC sont négatifs, on doit se référer à un score établi par des experts internationaux (**Tableau 1 et 2**). Ce score a une bonne spécificité et une bonne sensibilité. Il est calculé avant et après le traitement (**4, 24, 25**).

2.5. MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES A L'HAI (3, 5, 7, 26)

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

2.6. SYNDROME POLY ENDOCRINE AUTO-IMMUN:

Aussi appelé auto-immune poly glandulaire syndrome. Il est associé à une mutation génétique des gènes régulateurs auto-immuns (AIRE). Plus de 50 mutations ont été décrites. Il inclut une hépatite auto-immune dans 15% des cas. Un syndrome auto-immun divers est associé à des troubles endocrines et non endocrines : (2)

Troubles endocrines : représentés par une hypoparathyroïdie (89%), une insuffisance surrénalienne (60%), un hypogonadisme primaire (45%), une hypothyroïdie (12%) ou un diabète type 1 (1%).

Trouble non endocrines : généralement on retrouve : un syndrome de mal absorption (25%), une hépatite chronique active (9-20%), qui se révèle surtout sur le mode aigu, souvent une hépatite fulminante qui répond moins bien aux immunosuppresseurs (27, 28).

2.7. EVOLUTION :

L'évolution se fait vers la cirrhose pour les HCAI de type I dans 45%, pour les HCAI de type II dans 82% et pour les HCAI de type III dans 75% des cas. Sans traitement 50% à 90% des patients vont décéder dans les 3 à 10 ans (2, 29) mais avec traitement sur 3 ans 80% des malades ont une bonne rémission clinique et biologique. Cependant ces malades sont en général au stade du syndrome d'H T P avec un risque hémorragique présent en rapport avec une rupture de VO (8).

Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 50% et à 10 ans il a été estimé à 10% (20). Le développement d'un carcinome hépatocellulaire est moindre par rapport aux autres hépatopathies chroniques et est estimé à 7% (8, 26).

2.8. HAI SERONEGATIVE :

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

2.9. OVERLAP SYNDROME :

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

2.10. HAI ET GROSSESSE:

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

2.11. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (11)

Hépatites chroniques (dans la forme chronique)

Maladie de Wilson (spécialement chez les adolescents), déficit en $\alpha 1$ anti trypsine (spécialement les adolescents), hépatite alcoolique, NASH syndrome, CSP (spécialement chez les adolescents), hépatite virale chronique (B, C, D), CBP, hépatite médicamenteuse, Hépatite granulomateuse, hémochromatose et alcoolisme chronique.

Hépatites aiguës (dans la forme aiguë) Hépatite A, B, C, E, Virus Epstein Barr, Virus herpès simplex, cytomégalovirus, hépatites médicamenteuses, maladie de Wilson.

2.12. TRAITEMENT :

Le but du traitement est d'obtenir une rémission clinique, biochimique et histologique. Il repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs soit en monothérapie ou des traitements combinés. La cyclosporine est réservée à certains cas non répondeurs aux thérapeutiques usuelles, ou aux cas avec une hépatite fulminante. Les cas au stade terminal sont une bonne option pour la transplantation hépatique. Une baisse significative des aminotransférases est un bon argument pour le diagnostic de cette pathologie.

2.12.2. Armes thérapeutiques :

Les corticoïdes :Prednisone ou Prednisolone à la dose d'attaque de 0,5 mg/kg/J puis un relai de faible dose estimée à 10 ou 20 mg/J généralement poursuivi plusieurs années (5-10 ans). Dans les formes sévères on donne 30-50 mg/J pendant plusieurs semaines jusqu'à normalisation des aminotransférases (34). Ils sont indiqués en monothérapie, en cas de grossesse en cours et chez une femme désirant une grossesse. Mais ils ne sont pas dénués d'effets secondaires : 80% des malades présentent des effets secondaires à type d'obésité, psychose, HTA, cataracte, œdèmes des membres inférieurs, syndrome de cushing, hirsutisme, retard de croissance chez les jeunes, diabète, ostéopénie et ostéoporose (34).

Les immunosuppresseurs :

Indiqués en monothérapie si : diabète insulino-dépendant, H T A sévère, Glaucome, Ostéoporose sévère avec risque fracturaire élevé. Ils sont Contre indiqués en cas d'infections sévères, insuffisance rénale, affections de la moelle osseuse sévères, pancréatites, tous les vaccins vivants sont contre indiqués (BCG). Cependant ils ne sont pas dénués d'effets secondaires à type d'atteinte de la moelle osseuse : neutropénie, thrombopénie et anémie, réactions allergiques : rash, pancréatite,

diarrhées, nausées, vomissements, Lymphome malin non hodgkinien suspecté, infections : herpès, infections bactériennes et fongiques.

- **Azathioprine (IMUREL®)**

Utilisé chez les patients qui ne baissent pas leur taux de transaminases avec un traitement corticoïde en monothérapie ou chez les malades qui développent des effets secondaires aux corticoïdes. Il est utilisé à la dose de 1- 1,5 mg/kg/J, mais il ne donne pas à lui seul une rémission. Pour cela il est combiné aux glucocorticoïdes (14).

- **La ciclosporine :**

Elle est efficace en cas de corticorésistance ou dans les cas d'hépatite fulminante (4). Mais ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, pour cela il faut peser le bénéfice/risque pour chaque malade.

Les immunosuppresseurs combinés aux corticoïdes: Ils donnent une meilleure rémission (34).

L'acide ursodésoxycholique : Il est utilisé en cas d'overlap syndrome.

Budésonide : Il est utilisé surtout chez les HAI de type I (4). Mais il ne devrait pas être administré à des patients atteints de cirrhose du fait des manifestations thromboemboliques qui ont été décrites (34).

Transplantation hépatique : Elle n'est envisagée que dans les stades terminaux de la pathologie. Cependant elle ne représente que seulement 2,6% des greffes hépatiques en Europe et 5,9% aux USA (6).

2.12.3. Conduite thérapeutique :

2.12.2.1. Traitement initial :

La bonne indication pour commencer un traitement s'adresse aux patients avec des manifestations cliniques à évolution sévère, avec des transaminases à plus de 10 x N ou à 5 x N avec en même temps des gammaglobulines à 2 x N. A l'histologie on retrouve une inflammation avec peacemeal necrosis. En cas de discordance entre les transaminases et les lésions histologiques, c'est l'histologie qui prime pour la décision du traitement (5).

Schémas thérapeutiques (26, 28) : Deux schémas thérapeutiques sont proposés. Le premier avec corticoïdes où on commence par une dose totale de 60 mg/J quel que soit le poids du malade, le deuxième en association avec les immunosuppresseurs (Annexe 4).

2.12.3.1. Traitement d'entretien :

Une fois la rémission atteinte, on peut continuer le traitement encore 12 mois vu que 80- 90% des patients font une récurrence si leur traitement est arrêté prématurément. Une bithérapie corticoïde-azathioprine est proposée pour maintenir la rémission et a un résultat meilleur que la monothérapie: Prednisone<10mg/j + azathioprine 50mg/J pendant 2-4 ans. Plus le traitement est poursuivi, plus la rémission complète est

importante. On peut cependant arrêter le traitement corticoïdes et immunosuppresseurs avec une surveillance rigoureuse car un risque de rechute estimé à 43,44% et celui-ci est plus élevé à 90% si le malade est au stade de cirrhose (28). S'il y a une rechute, on peut soit recommencer le traitement initial ou donner de la Prednisone à la dose de 20mg plus azathioprine à 150mg/ J. On peut proposer un traitement prophylactique pour éviter les rechutes, à base d'azathioprine 150mg/J en monothérapie.

2.12.4. Traitement avec Budésonide

Après le succès obtenu pour les CBP, il a été proposé pour les HAI. Son premier passage au niveau du foie est de 85-90% de la dose, donc il y a moins d'effets secondaires vu que seulement 10-15% de la dose qui passe dans la circulation systémique. Il est utilisé à la dose de 3 fois 3 mg/J et après réponse on réduit la dose à 6 mg/J (35). La rémission a été observée dans 47% versus 18,4% traités par corticoïdes(5). Il peut être combiné aux immunosuppresseurs avec plus de chances de guérison et moins d'effets secondaires.

2.12.5. Autres traitements :

Ciclosporine A (4, 5) :

Utilisée chez les HAI type 1 corticorésistants à la dose de 3-6 mg/kg deux fois par jour pour atteindre 100 à 300 ng / mg de taux sanguins. Une rémission est observée en 10 semaines. Elle représente une très bonne alternative en cas de forme sévère ou une forme résistante. Cette molécule peut être combinée avec les corticoïdes ou les immunosuppresseurs.

Tacrolimus (4) :

Cette molécule a des effets plus importants que la ciclosporine. Utilisée dans les HAI de type 1 à la dose de 2x 2-3 mg/kg/J pendant 12 mois.

Mycophénolatemofétil (MMF) :

Se révèle un bon traitement chez les sujets réfractaires ou chez les sujets qui développent des effets secondaires à l'azathioprine. Il est utilisé dans les HAI de type 1 à la dose de 2x250-1000 mg/J pendant 46 semaines(34).

Cyclophosphamides :

A la dose 1-1,5 mg/kg/J en combinaison avec une corticothérapie est une alternative rapportée.

Anti TNF alpha : semble être aussi une alternative (4).

2.12.6. Traitement au cours de la grossesse :

Dès que la grossesse est déclarée, il faut laisser le malade sous corticoïdes seulement, vu qu'ils ne sont pas embryo-toxiques. Si le traitement combiné est fortement indiqué il faut donner l'azathioprine de façon discontinue. Toutefois une grossesse peut survenir au cours d'un traitement conduit chez une malade atteinte d'HAI en combinothérapie ; dans ce cas il faut poursuivre le traitement immunosuppresseur car une réduction de la dose ou un passage à la monothérapie peut conduire à une détérioration de la pathologie maternelle. Le risque de malformation

reste mineur devant l'hépatopathie qui peut aboutir aux complications les plus graves (5).

2.13. PRONOSTIC:

L'HAI est une maladie chronique auto-immune du foie, qui si elle n'est pas traitée évoluera sûrement vers la cirrhose. Le pronostic dépend surtout du stade où l'on a fait le diagnostic. Les facteurs de risque de non réponse au traitement sont : un retard diagnostic, une inflammation Floride importante, une décision retardée au traitement, un âge jeune et HLA génotype DR3 (36).

Le pronostic a été amélioré depuis l'utilisation des immunosuppresseurs (37, 38). Il est moins favorable pour les HAI type 2 car la progression de la maladie est plus rapide et ils répondent moins bien aux immunosuppresseurs. La réponse au traitement est estimée à 70-80% pour les HAI type I et à 40-70% pour les HAI type II (8). Le risque de développer un CHC après 5 ans est de l'ordre de 4-7%, ce qui est considéré comme un risque faible (39).

3. LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE :

La CBP anciennement appelée (cholangite chronique destructive non suppurative) est une maladie auto-immune chronique cholestatique de cause inconnue. Liée à une destruction des petits canaux biliaires interlobulaire (d'environ 80uM), elle est secondaire à une inflammation d'origine auto immune. Cette destruction entraîne une obstruction progressive, et une accumulation dans le foie et le sang d'acides biliaires qui sont toxiques et qui vont léser les cholangiocytes ainsi que les hépatocytes.

Cette maladie a été décrite pour la première fois par Addison et Gull en 1851, le terme de CBP n'est apparu qu'en 1949. H. Popper en fait une description histologique en 1965 et S. Sherlock découvre les anticorps anti mitochondrie la même année(4).C'est une cause fréquente des atteintes hépatiques surtout chez la femme d'âge mûr. Elle peut s'associer avec d'autres pathologies auto-immunes telles que la thyroïdite auto-immune, l'hépatite auto-immune ou autre. Elle se traduit par une cholestase longtemps anictérique et d'une positivité de l'AC anti mitochondrie de façon quasi constante. Elle est caractérisée morphologiquement par : une inflammation portale et par une destruction des cellules, des canaux biliaires de petits et de moyens calibres. Le terme de cirrhose est inapproprié car celle-ci ne se développe qu'à un stade tardif (40).

3.1. EPIDEMIOLOGIE :

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

Elle atteint les femmes dans 90% des cas ; les hommes ne sont touchés que dans 10% des cas mais elle s'exprime de façon similaire dans les deux sexes. Elle ne touche que peu ou pas les enfants(42). L'âge d'apparition serait entre 35-55 ans ; l'âge médian de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans(43,44). Cette maladie n'est jamais retrouvée à l'enfance ni à l'adolescence(45). Dans 2% des cas on retrouve une CBP chez la sœur, la mère ou la fille de la malade (4, 14, 46).La prévalence est de 0,72% chez les parents du premier degré et de 1,2% chez la progéniture(40).

Elle est une des causes de la cirrhose dans 2% des cas(47). Elle est souvent associée à une maladie cœliaque ou à une autre maladie auto-immune type CREST syndrome, acidose tubulaire rénale, polyarthrite rhumatoïde ou thyroïdite auto-immune(48). Cette association est retrouvée dans 50% des cas(43). Il semble que le tabac (exposition active ou passive) augmente le risque de fibrose hépatique chez les patients atteints de CBP (49) et les infections en particulier urinaires sont des facteurs favorisant ou aggravant la maladie(45, 50). Ces dernières sont retrouvées dans 59% des cas(51). Une association avec une amygdalectomie précédente est fortement retrouvée chez les malades atteints de CBP(43). Un Zona dans les antécédents médicaux a été lui aussi retrouvé (44).

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE :

La destruction segmentaire des canaux biliaires interlobulaires donne une cholestase chronique qui évolue vers la cirrhose. La cause de la CBP est inconnue, mais des suggestions ont été apportées(4).

- Considérée comme pathologie auto-immune car : elle est associée à d'autres maladies auto immunes, retrouvée avec une forte prédominance féminine ; Le sérum des malades contient des anticorps (AC anti mitochondries et AC anti nucléaires) et une élévation des immunoglobulines M et il existe des ressemblances entre la CBP et les lésions hépatiques de la maladie du greffon contre l'hôte(52).
- Il y a d'autres arguments en faveur d'une pathologie génétique : La présence de cette pathologie dans la famille dans 2% des cas, elle peut affecter la sœur, la mère, la fille ; il y a une haute concordance (dans 60%) de la maladie avec les jumelles monozygotes(53) ; il y a une association avec certains gènes HLA de classe II (HLA DR8) et des gènes non HLA (IL12A et IL12RB2) (53, 54).
- Facteurs environnementaux : une grande incidence de nouveaux cas diagnostiqués a été notée dans les régions industrialisées(55). Certains xénobiotiques contenus dans le tabac, les produits domestiques et les produits de beauté ont été incriminés tels que le vernis à ongles et la teinture pour les cheveux(46). Une étude a révélé une fréquence très élevée pour les malades qui ont fait des infections urinaires à *E. Coli*, ce qui suggère que les agents infectieux peuvent stimuler l'immunité(44). D'autres agents infectieux bactériens ont été incriminés : (53) (*Helicobacter SPP*, *Mycoplasma*, *Salmonella typhimurium*), des

agents infectieux viraux et fongiques ont été mis en cause (50, 56) (*Entérovirus, Epstein-Barr virus, Rétrovirus, Infections fongiques*).

- Une hypothèse hormonale a été avancée expliquée par une hyperœstrogénie qui influe sur le système biliaire(57).

La réaction immunitaire a pour cible les cellules épithéliales biliaires. Elle est due à une activation des lymphocytes CD4 et à une cytotoxicité des CD8 ou par leur cytokines (51). La destruction des canaux biliaires par nécrose ou par apoptose est progressive et est due à un processus inflammatoire chronique. Pour le prurit, des composants biliaires, notamment les acides biliaires ou une neurotransmission opioïdérique ont été incriminés (53, 58).

3.3. CLINIQUE : La CBP passe par trois phases :

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

Les malades deviendront symptomatiques dans les 5 années chez 50%. Au bout de 10 ans, 17% resteront asymptomatiques(59). A la phase symptomatique le tableau clinique est dominé par une asthénie, un ictère qui est précédé d'un prurit des mois auparavant voire des années et éventuellement une xanthomatose. Au stade terminal se développera une symptomatologie en rapport avec une cirrhose, avec ictère et altération de l'état général, un syndrome d'H T P et un syndrome d'IHC conduisant à la mort en 2-4 ans(60).

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

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

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

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

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

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

Mélanodermie : est très souvent constatée.

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

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

3.3.1. Autres manifestations extra hépatiques :

Maladie de Sjögren, syndrome de Raynaud, Polyarthrite rhumatoïde, colite ulcéreuse, maladie cœliaque, maladie de Biermer, un lupus, une sclérodermie, une calcinose cutanée et une dysphagie peuvent être associés (53, 61). Une stéatorrhée est observée, qui peut être importante chez certains malades. Une ostéodystrophie est fréquente, qui peut être soit une ostéomalacie ou une ostéoporose ou les deux à la fois. Les infections urinaires ont été observées avec une grande fréquence chez les femmes, surtout celles qui ont une maladie évoluée. Les cancers du sein et du foie sont plus marqués chez les malades atteints de cette maladie, avec un risque multiplié par 4.

Les signes d'H T P et d'IHC sont en général tardifs et à la phase terminale de la maladie, mais peuvent révéler celle-ci avec une ascite dans 3%, une hémorragie par rupture de VO dans 1,3% et une encéphalopathie hépatique dans 1,4% (44). L'examen clinique peut être normal, comme on peut retrouver une hépato-splénomégalie, des signes d'H T P ou d'IHC.

3.4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit être suspecté devant une femme qui présente un prurit voire un ictère avec une asthénie. Tout ce tableau peut apparaître au cours d'une grossesse. Le sexe masculin, ne doit pas exclure le diagnostic, 10% en sont atteints (62). Le diagnostic peut être fait de façon fortuite lors d'un bilan de routine, ou lors de manifestations extra hépatiques associées ; 36-89% des sujets asymptomatiques

deviennent symptomatiques dans un délai de 4,5-17,8 années, avec une médiane de 2-4 ans(53). La cholestase prolongée associée à une élévation des IgM et une positivité des anticorps anti mitochondries de type M2 > 1/100, des signes de cholangite non suppurative avec destruction des canaux biliaires de petite et moyenne taille signent la maladie. Si les voies biliaires ne sont pas dilatées et si les AC anti mitochondries sont positifs aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire. Mais si les AC sont absents, une cholangio-IRM doit être proposée pour écarter une CSP ou d'autres affections des voies biliaires. La biopsie hépatique n'est pas nécessaire si les AC anti mitochondries sont présents(53).

3.4.1. Bilan hépatique :

Les tests hépatiques sont en général anormaux même au stade de début de la maladie. L'importance des modifications biochimiques est liée au stade de la maladie et aux lésions histologiques élémentaires(45). Leur normalité ne doit pas faire écarter le diagnostic.

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

3.4.2. Bilan immunologique :

- AC anti mitochondries : présents chez 90-95% des malades. Leur spécificité dans la CBP est de 95% et leur sensibilité est de 95 %(64). Chez 5-10% des malades ils sont absents ou à un titrage très faible (<1/40). On doit rechercher spécialement les anti M2 dirigés contre le composant E2 du pyruvate déshydrogénase mitochondriale.

Leur titrage doit être supérieur à 1/100 et dans la moitié des cas ils sont à un titrage très élevé supérieur à 1/500(52). Cependant ils ne sont pas spécifiques de la CBP ; ils peuvent être présents dans les vascularites ou les maladies du système (les anémies et thrombopénies auto-immunes, pemphigus, PR, maladie de Horton, sclérodermie, syndrome de Gougerot Sjogren, syndrome des anti phospholipides), certaines hémopathies (lymphome, dysglobulinémie), hépatite C, tuberculose ou certaines hépatites médicamenteuses (papavérine, clométacine, méthyl dopa, fénofibrate)(65).

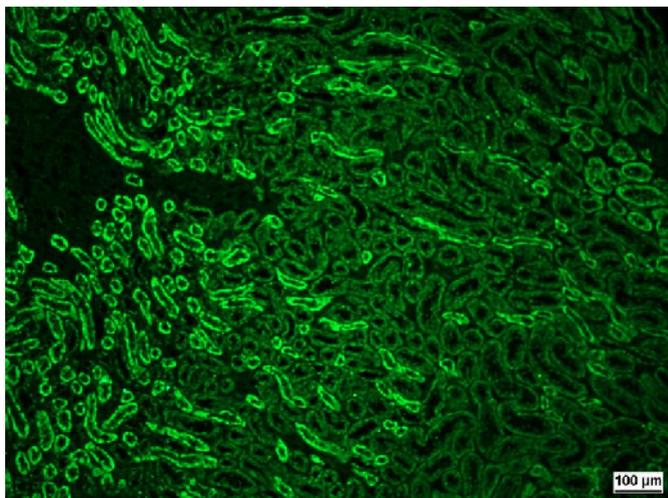


Figure 6: AC antimitochondrie, coupe de rein de rat ; sérum dilué au 1/10 pour la photo ; grossissement 100 (objectif x10) (44).

- AC antinucléaires : retrouvés positifs chez 1/3 des malades(14). Dans 15% des cas il s'agit d'AC anti centromères le plus souvent associés à un CREST syndrome. Il en existe deux types et qui ont une spécificité supérieure à 90% pour la CBP. Ils sont présents dans 50% des cas de CBP sans AAM (62, 66, 67).
 - Les AAN avec fluorescence membranaire cerclée « rim-like » dirigés contre les pores nucléaires, et correspondent dans 50% des cas à des anti-gp210.
 - Les AAN avec fluorescence en gros grain intranucléaires correspondant à des anti sp100 dirigés contre les cores nucléaires (45, 62).
- Les AC anti muscle lisse sont rarement observés en dehors d'un syndrome de chevauchement.

3.4.3. Echographie abdominale: elle peut-être normale, comme elle peut nous révéler une hépatomégalie. Parfois il y a des adénopathies dans le pédicule hépatique. Le plus important est que les voies biliaires intra-hépatiques ne sont pas dilatées ; une lithiase vésiculaire peut être présente(40).

3.4.4. PBF : Elle n'est pas indispensable au diagnostic si les AC anti mitochondries sont positifs (64, 67) ; elle est indiquée en cas (53, 64) :

- Absence d'AC anti mitochondries (10% des CBP)
- Cytolyse franche (ALAT>5 fois la normale)
- Augmentation des IgG>20g/L
- Toute autre comorbidité suspectée
- Forme atypique.

Elle garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie : degré de la fibrose, paucité biliaire et inflammation(52). La taille de la biopsie est nécessaire pour

une bonne lecture, pour évaluer qualitativement et quantitativement les canaux biliaires. Classiquement elle permet de distinguer 4 stades, mais il se peut qu'ils existent simultanément dans le foie en même temps (14). Les lésions peuvent progresser de manière très rapide dans les différentes parties du foie. La quantification des lésions élémentaires comme la fibrose, l'inflammation ou la ductopénie est un élément important de la prise en charge (45). Une classification de Scheuer a été proposée (56, 64) :

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

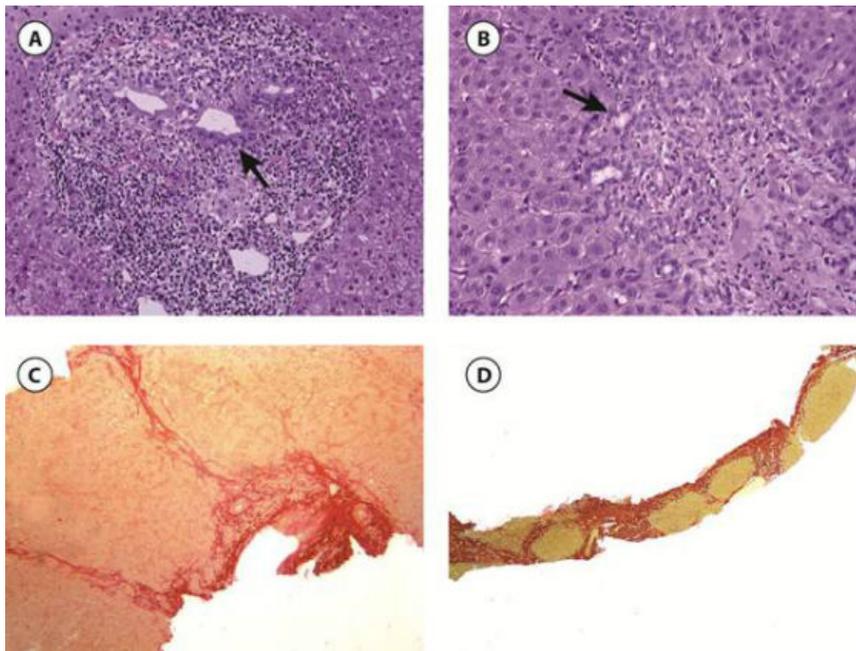


Figure 7: Les 4 stades histologiques de la CBP selon la classification de Scheuer(A-B, HES x 100 ; C, rouge sirius x 50 ; D, rouge sirius x 20) (53).

C'est le niveau lésionnel le plus avancé qui prend le dessus et qui définit le stade de la maladie. Seul le stade floride est caractéristique de la pathologie ; la probabilité de son observation est d'environ 40-50% au début de la maladie et de 10-20% au stade de la cirrhose. Les autres signes permettent d'orienter le diagnostic sans toutefois

l'affirmer(65). Il existe cependant des signes indirects qui orientent vers une maladie biliaire: une inflammation portale prédominante, un granulome épithéloïde, une cholestase histologique périportale, une réaction ductulaire, ductopénie (pourcentage d'espaces portes sans canaux biliaires >50%) (62).

3.4.5. Elastométrie (Fibroscan) : L'élastométrie est supérieure au test APRI, FiB-4, au dosage de l'acide hyaluronique, au rapport ASAT/ALAT et au score Mayo pour prédire la sévérité de la fibrose hépatique(63). L'élastométrie est un moyen d'évaluation de la fibrose très fiable au cours de la CBP (68, 69) (Annexe 5).

3.4.6. FOGD : Certains malades développeront une H T P présinusoidale, en l'absence de cirrhose par hyperplasie nodulaire régénérative. Des VO sont retrouvées avec une prévalence de 40%. L'AASLD recommande de rechercher ces dernières de façon systématique, au bilan initial de la maladie quel que soit le stade (52, 65).

Diagnostic : (recommandations de l'EASL 2012)

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

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

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

3.5. MALADIES ASSOCIEES (4, 57, 70) :

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

3.6. EVOLUTION ET PRONOSTIC:

L'évolution se fait progressivement vers la destruction du parenchyme hépatique et l'IHC. Trois phases peuvent se voir :

- La première est la constitution de la cirrhose où 40% des malades développerons cette dernière dans 4 à 6 ans(71).
- La deuxième est la phase terminale : avec hyperbilirubinémie > 100 umol/L, les complications hémorragiques et ascite.
- La troisième est l'IHC sévère : stade de la greffe.

3.6.1. Facteurs pronostiques :

- Avant le traitement (62, 63) :

- La bilirubinémie totale élevée $> 17\mu\text{mol/L}$
- L'existence d'une fibrose extensive $\geq\text{F3}$
- Une mesure de la dureté du foie : 9,6 Kpa
- L'existence d'une cirrhose
- L'existence d'une hépatite d'interface (A2 ou A3)
- La sévérité de la ductopénie
- La présence d'anticorps anti gp210

- Sous traitement : (72)

- Une réponse biochimique à 1 an, insatisfaisante.
- Une augmentation de la dureté du foie $> 2,1\text{ Kpa/an}$

Les scores de Child Pugh et MELD peuvent être utilisés si la maladie est au stade de cirrhose.

3.7. COMPLICATIONS :

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

- Prurit intense avec altération profonde de la qualité de vie, très gênant dans 5% des cas.
- Une hyperlipidémie: le taux des HDL, la lipoprotéine X sont élevés.
- Une acidose tubulaire rénale.
- Un syndrome carenciel et amaigrissement du fait de la malabsorption.
- Une xanthomatose avec neuropathie très douloureuse.
- Une ostéopénie chez 10- 35 % des cas avec ostéoporose, qui imposent une surveillance avec une densitométrie osseuse. Un déficit en vitamine K, une ménopause, une maladie cœliaque associée accentueront ce processus. Le déficit en vitamines A (33,5%), D (13,2%), E (1,9%), K (7,8%) survenant dans les formes sévères de la maladie. La correction en vitamine A doit être faite avec précaution du fait du risque d'augmenter la fibrose hépatique(44).
- D'autres complications peuvent survenir en rapport avec la cirrhose, secondaires à un syndrome d'H T P avec hémorragie digestive ou à une IHC.
- La dégénérescence est rare mais elle a été signalée chez les hommes atteints de cette pathologie (4, 14, 43, 59). Elle peut survenir en cas de cirrhose, son incidence est similaire dans ce cas à celle des cirrhoses alcooliques et virales(53). Le risque du CHC semble être rattaché avec le stade histologique avancé, l'âge, le sexe masculin et l'existence d'un syndrome d'H T P(44). La bilirubine est un élément de surveillance important, si elle dépasse 100-150 $\mu\text{mol/L}$, la durée de vie est $<$ à 2 ans. D'autres modèles pronostiques ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mayo clinic appelé « Dickson », il comprend outre la bilirubine, l'albumine, l'âge, la prothrombine et l'ascite(14).

3.8. FORMES CLINIQUES :

- **Overlap syndrome :**

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

- Le premier : le tableau clinique, biologique et immunologique est celui d'une CBP, mais les lésions histologiques sont celles d'une hépatite chronique (4, 14,73).
- Le deuxième : désigné sous le nom de cholangite auto-immune, histologiquement et cliniquement elle ressemble à une CBP mais sérologiquement à une HAI (14, 50).

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

- **CBP sans AC anti mitochondries ou dite séronégative :** Le tableau clinique est le même et la réponse biochimique est identique à celle observée chez les malades ayant des AAM. Les malades sont souvent vus à un stade plus avancé dans la maladie, du fait du retard diagnostique. La biopsie du foie est essentielle pour le diagnostic(74).

3.10. CBP ET GROSSESSE :

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

3.11. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (4) :

- **Une cholestase extra hépatique :** par une échographie biliaire et pancréatique. Une CPRE écartera un ampulome vaterien, une LVBP ou un cancer de la tête du pancréas.
- **Hépatites cholestatiques virales :**
- **Hépatites cholestatiques médicamenteuses :** Avec cholestase prolongée ressemblant à une CBP avec cholangite et ductopénie. Les médicaments les plus incriminés sont l'amoxicilline, l'acide clavulanique, l'allopéridol, l'imipramine, les phénothiazines. Les AC sont absents ; le prurit et les lésions disparaissent quelques semaines voire quelques mois après l'arrêt du médicament causal.
- **Hépatite auto-immune :** Le diagnostic est facile, il n'y a pas d'AC anti mitochondries et les lésions anatomo-pathologiques sont différentes. La difficulté est observée s'il y a un overlap syndrome.
- **La CSP :** La cholestase chronique peut être similaire à la CBP avec fibrose. Elle peut toucher les voies biliaires intra et extra hépatiques. Les AC sont négatifs et l'aspect cholangiographique est typique.
- **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 AC anti mitochondries sont absents(45).

- **La cirrhose biliaire secondaire** : Provoquée par une obstruction permanente des voies biliaires généralement traumatique.
- **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(71).
- **Le lymphome non hodgkinien** : Exceptionnellement il peut se révéler par une cholestase, une inflammation portale et une ductopénie. Les AC anti mitochondrie sont négatifs(43).

3.12. 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(75). Les chances de succès du traitement médical sont au maximum au stade de début de la maladie, avant l'apparition de la ductopénie et de la fibrose(45).

3.12.1. Symptomatique :

- Proscrire les médicaments susceptibles de provoquer une cholestase
- Exercice physique pour lutter contre l'ostéoporose.
- L'asthénie : il faut exclure les autres facteurs contributifs, notamment une atteinte thyroïdienne associée(52).
- 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.
- Introduire les triglycérides à chaîne moyenne. Ceux-là sont absorbés dans la lumière intestinale même en l'absence de sels biliaires.
- Traiter l'hypercholestérolémie : en prévention secondaire, mais en prévention primaire uniquement en cas de facteurs de risque associés : HTA, Diabète type2, baisse du HDL-c (63). L'AUDC est un traitement efficace (63). Les statines peuvent être administrées comme l'Atorvastatine à la dose de 10mg/J. Elles sont aussi efficaces et bien tolérées que dans la population générale avec aucun effet indésirable décrit(63). Le Bézafigrate a été aussi utilisé, il a donné une baisse considérable de la cholestérolémie sans effets indésirables (63, 76).

3.12.2. La colchicine et le D-pénicillamine : ont été utilisés mais le rendement sur la fibrose n'est pas important.

3.12.3. Les immunosuppresseurs et les corticoïdes

Ont été utilisés du fait du caractère auto immun de cette pathologie, mais le bénéfice à long terme est faible. Les traitements anti-inflammatoires (colchicine) ou immunosuppresseurs doivent être discutés devant les situations suivantes :

- Une réponse non satisfaisante à l'AUDC jugée sur 6 mois (PAL>3N, ALAT>2N, Bilirubine> 17umol/L).
- Les malades avec à l'histologie une activité inflammatoire sévère avec cholangite destructrice ou hépatite d'interface lymphocytaire(45).

3.12.4. L'acide ursodésoxycholique (Ursolvan®) :

Il a profondément amélioré l'histoire naturelle de cette pathologie. Utilisé généralement à la dose de 13-15mg/kg/J (recommandé par l'EASL)(53, 64, 77). Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte au premier trimestre et au cours de l'allaitement. Il est recommandé de débiter 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. Son efficacité a été prouvée au stade de début de la maladie (stade 1 et 2) avec une évolution meilleure par rapport aux stades plus tardifs(14, 77, 78). Il a même été prouvé qu'il diminue le risque de développer des varices œsophagiennes(79). Il diminue le risque de progression vers la cirrhose, de transplantation hépatique et de l'IHC, donc des décès mais il ne le supprime pas(45). Il améliore la survie à 10 ans sans transplantation hépatique(77). En cas de réponse biochimique initiale avec une diminution des PAL de plus de 40% à un an de traitement, la survie n'est pas différente de la population générale(61, 77, 78). Dans les formes précoces de la maladie (stade 1 et 2) quand la bilirubinémie est < 34umol/L, on utilise une dose usuelle de 10-15 mg/kg/J poursuivie sans interruption. Mais dans les cas plus sévères (bilirubinémie>34umol/L, stade histologique 3 ou 4, prurit important) il faut commencer par 200 mg/J et atteindre au bout de 3 mois 1g/J (44, 45).

Les malades non répondeurs à l'AUDC nécessitent d'autres thérapeutiques (**Annexe 6**). Le facteur âge est incriminé dans la non réponse à l'AUDC (**80**). Les causes de résistance à l'AUDC qu'on peut corriger sont (**63, 81**) : La non observance au traitement, une dose insuffisante, un overlap syndrome, une dysthyroïdie fréquente dans 10-15% des cas, une maladie cœliaque.

3.12.5. Prise en charge des répondeurs partiels à AUDC:

Il faut associer les corticoïdes et l'azathioprine pour les formes frontières. Pour les répondeurs partiels sans cause évidente, les doses élevées de l'AUDC n'améliorent pas la réponse biochimique. L'addition de colchicine, de méthotrexate ou de mycophénolate mofétil n'apportent pas un bénéfice (72).

3.12.6. Budésonide :

A la dose de 3mg 3 fois/J associé à l'acide ursodésoxycholique donne de meilleurs résultats biochimiques et histologiques que l'acide ursodésoxycholique en monothérapie seul. En plus il a moins d'effets secondaires que la prédnisone (**82, 83**).

3.12.7. Mycophénolatemofétil :

Il se révèle un bon traitement chez les sujets réfractaires ou chez les sujets qui développent des effets secondaires à l'azathioprine ou ne répondent pas à l'AUDC(**84**). La dose est de 2g/J associée à l'AUDC 1g/J(**5**).

3.12.8. Les fibrates :

Le Fénofibrate et le bézafibrate en association avec l'AUDC ou en monothérapie ont un effet sur les tests hépatiques (75, 76, 83, 85). Le Fénofibrate est utilisé à la dose de 160 mg/J. Le bézafibrate est utilisé à la dose de 400mg/J(44).

3.12.9. Acide Obéticholic

C'est un dérivé synthétique de l'acide chénodésoxycholique ; il est en cours d'évaluation, et semble donner de bons résultats (75, 86).

3.12.10. Traitement du 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(56).
- Rifampicine : C'est un antibiotique qui induit les enzymes microsomiaux hépatiques, utilisé à 150 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.
- La Naltrexone : utilisée en troisième position, elle est administrée à la dose de 25-50 mg/l, cependant elle n'est pas dénuée d'effets secondaires principalement des confusions.
- La sertaline : 50mg/J (87).
- Phénobarbital : 3-5 mg/kg/J
- En cas d'échec des médicaments précédents on peut proposer : une photothérapie par UV, une plasmaphérèse, une dialyse sur colonne d'albumine (système MARS) et un drainage nasobiliaire. En dernier lieu une transplantation hépatique, si échec de toutes les méthodes précédentes(53).

3.12.11. L'ostéopénie :

Il faut adjoindre le calcium 1500 mg/J et Vitamine D1000 mg/J en cas d'absence de calculs rénaux. En cas d'ostéoporose démontrée, il faut donner de l'Alendronate à la dose de 70 mg/semaine.

Dans 25% des cas les malades sont peu ou pas améliorés, il faut alors rechercher :

- Une mauvaise compliance au traitement
- Une maladie cœliaque associée
- Une sclérodermie
- Un overlap syndrome qui doit nous obliger à adjoindre les corticoïdes voire les immunosuppresseurs. Prednisolone 15mg/J pendant minimum 6 mois ou budésonide 6-9 mg/J(45).

3.12.12. Transplantation hépatique :

Seule option qui reste pour les malades aux stades terminaux de la maladie (88, 89, 90).

3.13. SURVEILLANCE :

Il paraît raisonnable de surveiller annuellement par une élastométrie (44, 53, 69). Il est recommandé de surveiller tous les deux ans par une FOGD la survenue de VO(40). En cas de cirrhose constituée (stade IV), il est recommandé de faire un dépistage du CHC, semestriel par échographie et dosage des Alpha foetoprotéines.

4. LA CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE:

C'est une maladie rare, chronique de cause inconnue des voies biliaires intra et extra hépatiques, qui se caractérise par une sclérose concentrique enserrant les voies biliaires, peu inflammatoire et une fibrose. Ce qui aboutit par la suite à une réduction du calibre de ces dernières jusqu'à la fermeture des petites voies et leur obstruction donnant une cholestase. Elle représente la principale étiologie des cholangites sclérosantes(91). Elle est souvent associée à des maladies extra hépatiques essentiellement les MICI (64, 92).

Elle a été décrite pour la première fois en 1867, puis déterminée par Delbet en 1924. En 1958, J. Seymour et al ont fait la distinction entre la forme primaire et secondaire de la maladie(93). Depuis de nombreux aspects de cette maladie restent encore mal connus.

4.1. EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence est de 1/100.000 habitants (4, 14). 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(92). Aux USA la prévalence est estimée à 20,9 pour 100 000 chez les hommes et 6,3 par 100 000 chez les femmes(94). Toutes les races peuvent être touchées. C'est une maladie masculine le plus souvent dans 70%. Elle affecte le sujet entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune et l'âge moyen est de 40 ans(95). Contrairement à la CBP cette pathologie peut affecter les enfants(96). Il y a une prédisposition génétique qui augmente de 100 fois entre frères et sœurs(97). Elle représente 1% des étiologies des cirrhoses.

La CSP est associée à une RCH dans 65% des cas et à une maladie de Crohn dans 5% des cas (98, 99, 100). Il y a de plus en plus de cas de CSP sans MICI et de ce fait le pronostic est meilleur (101,102). Elle peut s'associer aux autres maladies auto-immunes dans 35% des cas(95). Dans 79% des cas de CSP les lésions siègent dans les voies biliaires intra et extra hépatiques et 20% des cas intéressent les voies intra hépatiques uniquement, alors que l'atteinte des voies extra hépatiques, n'est observée que dans 1% des cas. La vésicule biliaire peut être atteinte ainsi que les canaux pancréatiques qui peuvent donner un aspect de pancréatite chronique (14, 103).

4.2. PHYSIOPATHOLOGIE:

La physiopathologie de la CSP est de cause inconnue et non encore clairement élucidée. Une théorie auto-immune est avancée bien qu'il n'y a aucune réponse aux immunosuppresseurs. Des auto-anticorps sont retrouvés chez certains malades (104). De plus cette théorie est renforcée du fait de l'association à une colite inflammatoire type Crohn ou une RCH le plus souvent. Les HLA B-8, HLA-DR3 sont plus élevés que dans la population générale. HLA-w52a est nettement plus fréquent dans 50-100% des cas. Une association de la CSP à d'autres maladies auto-immunes a été retrouvée chez certains patients atteints du syndrome de Gougerot Sjogren (96, 99). Une autre théorie proposée est qu'il y a un rôle infectieux : bactérien ou viral, du fait de l'association avec une RCH les bactéries passent à travers une muqueuse lésée vers le système porte et donc vers le foie. Il pourrait s'agir d'une réponse inflammatoire inadaptée d'origine intestinale, chez des patients ayant une susceptibilité génétique particulière (4, 92, 104). Une origine ischémique a été aussi discutée (95). En plus de cette théorie, une hypothèse génétique est suspectée ; il semblerait qu'il existe une prédisposition à développer cette pathologie, le caractère héréditaire de la maladie est démontré par l'augmentation du risque de transmission aux apparentés qui est multiplié par 100. Mais le modèle génétique est très complexe et non mendélien (94). Les études ont remarqué une association fréquente avec les allèles du système majeur d'histocompatibilité situé sur le chromosome 6p213, incluant des Ag (HLA) classe I (A, B et Cw), classe II (DRB, DQA, DQB et DPB); et 2 gènes MHC classe III (MICA et TNFA) (4, 105).

L'obstruction des voies biliaires engendre la cholestase, donnant des lésions des canaux, qui avec l'infection et la toxicité des acides biliaires et la durée prolongée, donne une cirrhose biliaire secondaire (100).

4.3. CLINIQUE :

Le mode de présentation est très polymorphe et il existe de nombreuses formes cliniques si bien qu'une cholangite sclérosante doit être évoquée devant toute maladie du foie dont l'étiologie est non étiquetée (92). Des cas d'hépatite aigue ont été signalés (106).

Le début est insidieux et les patients sont asymptomatiques dans 21-44% des cas (107). On peut retrouver :

- Une asthénie dans 23%, une perte de poids dans 38%, une fièvre fluctuante dans 36%, une douleur de l'hypochondre droit dans 42% des cas.
- L'ictère est souvent révélateur dans 61% et est associé à des signes d'angiocholite dans 20% des cas ; il peut être dû aussi à une lithiase pigmentaire ou à une manœuvre de CPRE ou de chirurgie (14, 96).
- Prurit : dans 49%
- Maladie inflammatoire type RCH ou Crohn : La CSP peut être la principale manifestation extra digestive d'une colite inflammatoire.

Les signes observés sont(108) : une douleur abdominale dans 22%(100), une diarrhée liquidienne glairo-sanglante, un amaigrissement, des douleurs articulaires, des fistules anales ou abdominales, un érythème noueux des membres inférieurs.

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

4.4. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic est évoqué devant trois grandes circonstances :

- Symptomatologie biliaire : angiocholite, ictère, douleur, prurit
- Tableau d'une hépatopathie chronique probablement au stade de cirrhose
- Anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques avec ou sans MICI (92).

Cependant il faut éliminer un traumatisme chirurgical précédant à l'arbre biliaire, une lithiase de la voie biliaire ou une cholécystite, une pathologie tumorale de l'arbre biliaire (94).

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie et sur la PBF, qui sont considérés comme des critères majeurs. Les deux autres critères du diagnostic sont la biologie et l'association à une autre maladie essentiellement une colite inflammatoire. Pour retenir le diagnostic il faut 2 de ces 4 critères avec au moins un critère majeur(109). Une stratégie peut être proposée: on commence par une cholangio-IRM puis une ponction biopsie, en cas de doute persistant on pratique une CPRE (99).

4.4.1. Bilan hépatique :

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

4.4.2. Immunologie :

- Il n'y a pas de marqueurs sérologiques spécifiques à la différence de la cirrhose biliaire primitive. Les AC anti mitochondries doivent être négatifs pour éliminer une CBP.
- Les P-ANCA sont positifs dans 84% des cas, mais ils sont peu spécifiques (4, 14). Les ASCA sont quant à eux positifs dans 44%.
- D'autres AC peuvent exister comme : les AC anti cellules endothéliales, AC anti cardiolipines, AC anti muscle lisse et anti nucléaires, AC anti TPO, AC anti GBM, AC anti facteur rhumatoïde.

A l'électrophorèse des protéines on retrouve une hypergammaglobulinémie dans 30% des cas (4, 14) et l'immunoélectrophorèse des protéines retrouve le plus souvent une

augmentation des IGM (94). Le bilan du cuivre est toujours anormal du fait de la cholestase.

4.4.3. Echographie hépatique:

Elle permet d'éliminer une tumeur, une lithiase ou les autres causes d'ictère cholestatique. Elle peut retrouver une dilatation des voies biliaires intra hépatiques en aspect dit en « queue de comète », avec un épaississement de la paroi des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Elle peut visualiser des signes d'H T P si la maladie est au stade de fibrose ou de cirrhose. Une dilatation du lobe gauche et du segment I avec atrophie du lobe droit est pathognomonique de la cirrhose. Ce dysmorphisme hépatique est dû à une répartition très hétérogène de la maladie. Une lithiase biliaire peut être observée dans la CSP, en conséquent la présence de calculs dans les voies biliaires ne signifie pas que c'est une cholangite sclérosante secondaire (92, 110). Des adénopathies sont observées dans 65-100% des cas parfois elles sont >3cm(100).

4.4.4. La CPRE :

Elément important en faveur du diagnostic, cependant sa normalité ne permet pas de l'exclure (92). Elle est d'une grande sensibilité dans l'exploration des VBIH périphériques permettant la détection des sténoses à un stade très précoce. Elle n'est pas dénuée elle aussi de complications avec un taux de 12% ; elle doit être utilisée avec précaution du fait du risque infectieux(111). Elle peut provoquer un ictère ou une angiocholite, une hémorragie et elle majore toujours les tests hépatiques (4, 14). Pour cela quand elle est envisagée, on doit coupler avec le geste diagnostic un geste thérapeutique de drainage des voies biliaires : endoprothèses et dilatation. Sa spécificité et sa sensibilité sont voisines de celle de la cholangio-IRM (4, 14, 112). Elle montre des sténoses courtes, multiples, irrégulières, réparties de façon dysharmonieuse le long des voies biliaires surmontées de segments de calibre normaux ou augmentés. Ces dernières peuvent être dilatées au cours d'un geste thérapeutique par CPRE. Un aspect en chapelet est très évocateur. Un autre signe fréquent et très spécifique de la maladie, est la présence de lésions pseudo-diverticulaires au niveau de la paroi des canaux biliaires appelées microectasies (92). Le canal cystique, la vésicule et le canal pancréatique peuvent présenter des anomalies selon des études rapportées dans la littérature(92). La CPRE permet de faire un brossage cytologique des voies biliaires, mais il a une faible sensibilité, estimée à 43% et encore moins pour détecter une dysplasie(113). La présence d'une masse polyploïde doit nous faire suspecter un cholangiocarcinome(94).

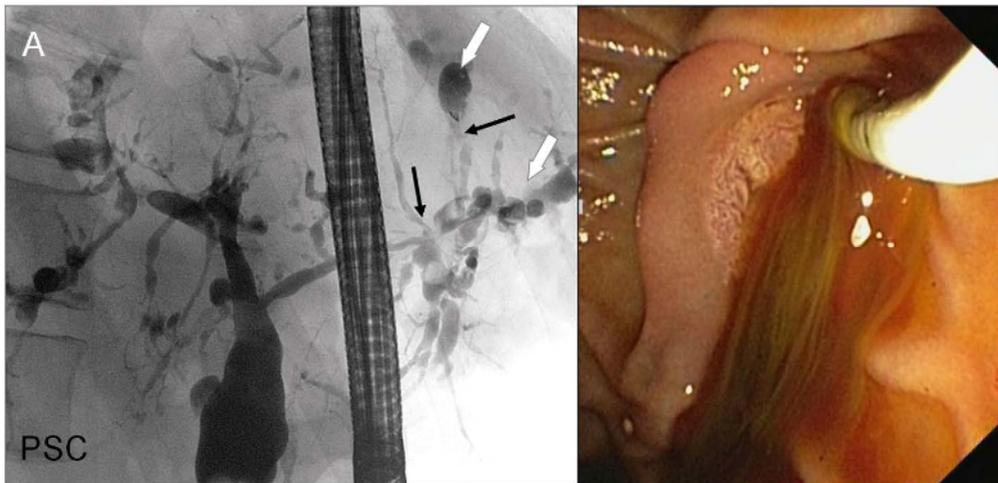


Figure 8 : CPRE au cours d'une CSP, sténoses multiples avec rétrécissement (flèches noires) et dilatations (flèches blanches) (2).

4.4.5. La cholangio-IRM :

C'est un examen non invasif, sans injection de produit de contraste, reproductible et il est considéré comme le gold standard. Sa précision diagnostique est voisine à celle de la CPRE (14, 112). Elle peut montrer des sténoses courtes et irrégulières, séparées de segments de calibre normal ou peu augmenté. Elles sont réparties de façon irrégulières le long de la voie biliaire. Ces dernières vont donner un appauvrissement des voies biliaires avec le classique aspect dit en « arbre mort » ; les dilatations des segments sus sténoses vont apparaître comme des perles enfilées donnant un aspect dit en « chapelet ». Il peut exister des anomalies de la vésicule biliaire ou du cystique et des canaux pancréatiques(96). Cependant cette technique a des inconvénients qui est que la visualisation est inconstante et imparfaite des voies biliaires intra-hépatiques périphériques, de ce fait, elle peut méconnaître de minimes sténoses ou irrégularités pariétales des VBIH si elles ne s'accompagnent pas de dilatations d'amont(67).

Une classification radiologique a été proposée dite : **Classification de Majoie (99) :** (Annexe 7)

4.4.6. La ponction biopsie du foie :

Elle n'est pas indispensable pour poser un diagnostic. Elle est réalisée s'il y a un doute diagnostique. Elle est d'interprétation très difficile car les lésions ne sont pas réparties uniformément. Le staging sur PBH est donc quelque peu aléatoire ; 5-10% des biopsies sont normales(92).

Quatre stades sont décrits :

- **Stade I** (péricholangite) : faite de fibrose péricanalaire siégeant autour des voies biliaires. Cette dernière est infiltrée par les lymphocytes et les polynucléaires. Les cellules canalaire biliaires peuvent être normales ou altérées. Ce stade est caractéristique de la maladie mais n'est retrouvé dans la PBF que dans 15% des cas (4, 112).

- **Stade II** : caractérisé par un élargissement des espaces portes avec fibrose et nécrose hépatocyttaire périportale avec prolifération néoductulaire.
- **Stade III** : la fibrose devient extensive et elle va former des ponts entre les espaces portes avec une cholestase périportale.
- **Stade IV** : correspond à la cirrhose biliaire et une cholestase.

Il y a d'autres lésions élémentaires qui sont fréquentes dans la CSP notamment **(114)** : une atrophie des cholangiocytes, une irrégularité de calibre du canal biliaire, des cellules flottantes dans la lumière du canal, une stase biliaire, des corps de Mallory, accumulation de cuivre dans l'espace péri-portal ; les colorations par la Rhodanine et l'Orcéine modifiée y mettent en évidence respectivement l'accumulation de cuivre et de protéine associée au cuivre.

Une biopsie hépatique sans anomalies particulières voire normale ne doit pas faire éliminer le diagnostic de CSP si le contexte est évocateur**(92)**.

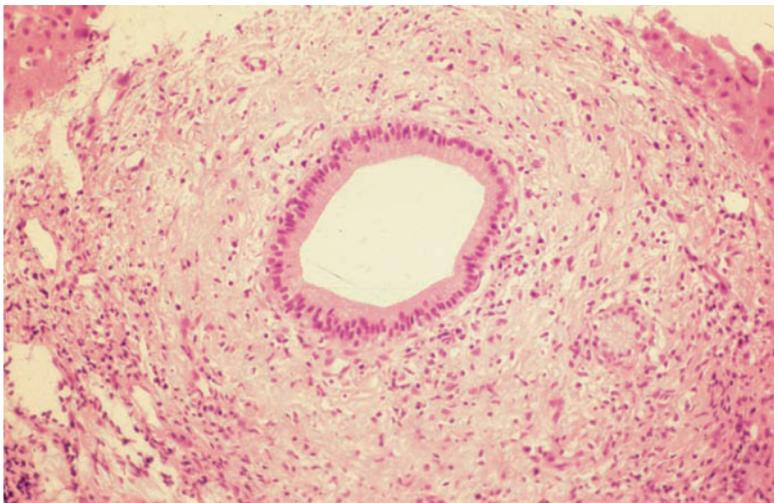


Figure 9 : Coupe anatomopathologique d'une CSP fibrose périlibilaire hématoxyline et éosine **(108)**.

4.4.9 Elastométrie :

L'équipe de saint Antoine a démontré que l'élastométrie avait une bonne performance pour prédire une fibrose extensive, sévère, voire une cirrhose **(63, 68)**.

4.4.10. Colonoscopie :

Elle doit être réalisée pour rechercher une atteinte inflammatoire, rectale pour la RCH. Elle doit être totale et des biopsies tout le long du colon doivent être faites et de manière étagée, même sur muqueuse saine pour ne pas méconnaître une maladie de Crohn avec son caractère asymptomatique possible.

4.4.11. La fibroscopie œsogastroduodénale :

Elle recherche des VO ou gastriques avec biopsies au niveau du post bulbe pour rechercher une maladie de Crohn au niveau du duodénum. Dans 9% des cas une hémorragie digestive par rupture des VO est révélatrice de la maladie(108).

4.5. ASSOCIATION AUX AUTRES MALADIES : (4, 93)

On peut retrouver : une anémie hémolytique auto-immune, un déficit en alpha-1-antitrypsine, un diabète, une fibrosclérose multifocale, une fibrose rétropéritonéale, une HAI, un LED, un lymphome de hodgkin, une maladie cœliaque, une pancréatite chronique, une PR, une sarcoïdose, une sclérodermie, un syndrome sec, une vascularite, un vitiligo.

4.6. EVOLUTION ET COMPLICATIONS:

L'Évolution est variable d'un patient à un autre mais pas de régression spontanée. La progression est lente et insidieuse. La médiane de survie était auparavant de 9-12 ans, actuellement elle a été améliorée dans les séries récentes à 18 ans(92).

Une réponse biochimique soutenue est définie par :

- PAL < 1,5 fois la Normale 1 à 2 ans ou bien
- PAL normales ou diminuées de plus de 40% à 1 an

Elle est observée chez 40 % des malades avec un pronostic bien meilleur et une survie sans transplantation estimée à 10 ans d'environ 20-30% des cas (63, 115). La mayo clinic a proposé un score de facteurs pronostiques (92), qui comprend : l'âge, la bilirubinémie, l'albuminémie, l'activité des transaminases et une hémorragie digestive (116).

Durant la grossesse il semble que la CSP ne s'aggrave pas. Cependant cet état impose une surveillance stricte.

Au cours de l'évolution de la maladie quatre risques principaux menacent les malades (63) :

4.6.1. Le risque de cancer :

La CSP en elle-même constitue un état pré cancéreux et dans 10-30% des cas, il se développe un cholangiocarcinome avec un risque multiplié par 161 par rapport à la population générale (117, 118). Il atteint le plus souvent les voies biliaires extra hépatiques et il est de mauvais pronostic. Dans la majorité des cas la survie est inférieure à un an.

Le diagnostic de cholangiocarcinome est basé sur les CA19-9 élevés, et est obtenu par biopsie guidée à l'aiguille fine en cas de masse tumorale ou par biopsie endobiliaire. Il est d'interprétation délicate, du fait des modifications dysplasiques de surface qui sont difficiles à différencier cytologiquement d'un carcinome infiltrant(119). Une endoscopie avec brossage des voies biliaires doit être réalisée avec biopsie et étude de la bile.

L'hépatocarcinome peut être présent avec des métastases ganglionnaires qui sont présentes dans 2/3 des cas au moment du diagnostic, d'où l'intérêt des marqueurs

tumoraux : CA19-9 et de l'ACE (**14, 64, 88**). Son incidence est de 1,5% par an (**4, 14, 120**), avec un risque beaucoup plus élevé s'il y a une association avec une RCH ou une consommation d'alcool (**4, 14**).

La fréquence de cancer du côlon compliquant une colite est plus élevée avec une association à la CSP (**14**), le risque étant multiplié par dix (**101**). Il augmente encore plus après transplantation, imposant un suivi endoscopique ; une colonoscopie/an (**14**). Il se développe plus chez ceux qui présentent une RCH, que ceux qui ont une maladie de Crohn ou une colite indéterminée (**63, 96**).

Le risque de développer un cancer du pancréas est multiplié par 14. Le cancer de la vésicule peut se développer dans 60% des masses vésiculaires, qui lorsqu'elles sont découvertes à l'échographie, même moins d'1 CM doivent provoquer une cholécystectomie (**63, 121**). L'AASLD guidelines recommande une surveillance annuelle par échographie et cholécystectomie si une lésion suspecte est détectée (**119**).

4.6.2. Le risque infectieux :

Une angiocholite atteint 6% des malades, surtout ceux qui ont les grosses voies biliaires qui sont atteintes et ceux qui ont une sténose dominante <1,5 mm de diamètre sur la voie biliaire principale et <1 mm sur les voies biliaires intrahépatiques. Une angiocholite récidivante doit faire discuter une transplantation hépatique (**63**).

4.6.3. Le risque osseux :

La fréquence d'ostéopénie est estimée à 10% avec 3% de risque de faire une fracture. Des facteurs de risque peuvent cependant entrer en jeu comme : l'ancienneté de la maladie, l'âge du malade, l'obésité et la sévérité de la maladie. Pour cela un dosage régulier de la vit D et une DMO à réaliser tous les 2-3 ans sont nécessaires (**63**). La durée de la MICI supérieure à 19 ans a été corrélée à cette perte osseuse.

4.6.4. Le risque de cirrhose :

Avec toutes les complications liées à l'H T P et à l'IHC.

4.7. FORMES PARTICULIÈRES DE LA CSP :

4.7.1. CSP des petits canaux biliaires « SMALL DUCT PSC » :

Appelée anciennement la péricholangite, elle représente 5-10% des CSP. Elle s'associe plus à la maladie de Crohn que les autres formes de CSP. Elle évolue rarement vers une hépatopathie sévère et elle est caractérisée par (**92, 122**) :

- Une cholestase chronique
- Une Histologie compatible avec une CSP
- Association à une colite inflammatoire
- Une cholangiographie normale
- L'absence d'autre cause de cholestase

Cependant les séries récentes ne retiennent plus la nécessité d'une MICI (**64, 92**). Dans moins de 20%, elle évolue vers une CSP des grands canaux au bout de 10 ans. Le risque de développer un cholangiocarcinome est presque nul. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase avec des voies biliaires normales notamment une : CBP, sarcoïdose, cholangites médicamenteuses.

Elle ne semble pas représenter une CSP à un stade de début. C'est une maladie des voies biliaires qui a son histoire naturelle différente (92, 122). Le risque de dégénérescence dans cette variante soit biliaire soit colique est minime (123).

4.7.2. Overlap syndrome :

Il se développe surtout chez l'adulte jeune et les enfants de 2-10ans ; il est rare. L'atteinte des VBIH est prédominante et les symptômes de la CSP sont retardés, au second plan. Le diagnostic est suspecté sur les critères de l'HAI (124).

4.7.2. Cholangite à IgG4 :

Elle a eu différentes appellations : pancréato-cholangite sclérosante ou la pancréato-cholangite auto-immune... en raison d'une méconnaissance de la pathogénie et des rares cas rapportés ; est-elle une forme atypique de la CSP ou est ce une entité différente? Elle représente 9% des cas de CSP(64). Dans cette variante il y a une atteinte préférentielle des voies biliaires extra-hépatiques et il y a une association fréquente à une autre pathologie fibrosante et en particulier à la pancréatite auto-immune dans plus de 50 %. Il y a une augmentation des IgG4 sériques et une infiltration des voies biliaires par des plasmocytes à IgG4. La régression des sténoses biliaires est spectaculaire sous corticoïdes. Le diagnostic doit être évoqué devant un début brutal, avec ictère franc et des anomalies pancréatiques. Un dosage à IgG 4 doit être demandé(125).

Au total l'existence de ces formes inhabituelles incite à rechercher les arguments en rapport avec une CSP (92) :

- Cholestase et MICI avec cholangiographie normale = PBH
- Tableau d'hépatite auto immune et MICI = cholangio-IRM
- Hépatite auto immune résistant au traitement = cholangio-IRM
- Tableau de cholangiocarcinome et/ou association avec les anomalies pancréatiques = IgG4

4.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il doit être discuté sur plusieurs étapes : Est-ce que c'est une cholangite sclérosante ? Cette cholangite sclérosante est-elle primitive ?

Une proposition a été donnée pour classer les causes de cholangites secondaires d'après « Chazouillères et Housset » (92, 107).

- **Obstructions biliaires prolongées** : Rôle important de l'infection bactérienne des voies biliaires il faut discuter : La lithiase biliaire, les obstructions post opératoires par injection intra biliaire et la mucoviscidose.
- **Cholangite bactérienne** : en absence d'obstruction biliaire il faut discuter : une anastomose bilio-digestive, une sphinctérotomie
- **Déficits immunitaires sévères** : Le plus souvent, mais non constamment en relation avec des infections opportunistes (cytomégalovirus, cryptosporidium parvum)

- secondaires (SIDA) : Il se développe une fibrose secondaire à l'inflammation des voies biliaires.
- primitifs : syndrome hyper IgM
- **Ischémies :**
 - a) de façon certaine : lors de la transplantation hépatique par risque de thrombose de l'artère hépatique, une chimio embolisation artérielle hépatique lors de métastases, la maladie de Rendu-Osler, une périartérite noueuse, une radiothérapie, un traumatisme vasculaire.
 - b) de façon probable : les maladies thrombogènes : hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des anti phospholipides (lupus), drépanocytose et les vascularites : maladie de Horton, Behcet, Kawasaki, ainsi que syndrome de Turner.
- **Cholangites caustiques** : Formol ou sérum salé hypertonique, lors du traitement d'un kyste hydatique du foie par exemple.
- **Choc septique** :
- **Maladies hématologiques** : Histiocytose langerhansienne, mastocytose, syndrome hyperéosinophilique, lymphadénopathie angio-immunoblastique.
- **Cholangiocarcinome** : Suspecté devant masse tumorale ; il reste quand même un diagnostic difficile. Les sténoses sont le plus souvent isolées.
- **Ductopénie idiopathique de l'adulte** : Très rare, la cholangiographie est normale et il n'y a pas de MICI associée.
- **Anomalies des voies biliaires** : maladie de Caroli, tuberculose, lymphome(71).

4.9. TRAITEMENT :

Aucun traitement spécifique n'a été mis en évidence. La méconnaissance de la pathogénie et la rareté de la maladie, empêchent une élaboration de propositions thérapeutiques rationnelles. La corticothérapie, la colchicine, l'Imurel ; tous sont inefficaces. Une corticothérapie en cas de forme d'overlap syndrome CSP-HAI a donné de bons résultats (14, 96). Un patient asymptomatique avec des anomalies légères des tests hépatiques et des lésions histologiques minimales, nécessite une simple surveillance. Le but du traitement est de :

- ralentir ou arrêter la progression histologique
- Traiter les conséquences de la cholestase
- Prévenir et traiter les complications

4.9.1. Traitement symptomatique :

- Stéatorrhée: TG à chaînes moyennes, enzymes pancréatiques
- Calcium (1500 mg/J) et vitamine D pour l'ostéopénie.
- Cholangite bactérienne: une antibioprofylaxie à large spectre systématique en cas de manœuvres instrumentales sur les voies biliaires et s'il y a une cholangite à répétition.
- Vitaminothérapie : 40% des patients ont un déficit en vitamine A, 14% en vitamine D et 2% en vitamine E. Une thérapie de remplacement est proposée comme

suit : vitamine A 100 000 UI/PO/J pendant 3 jours, puis 50 000 UI /jour PO pendant 14 jours; la vitamine D, 25 000 U2-3 fois/ semaine; la vitamine E, 400 U/J(116). La carence en vitamine K est rare ; si elle existe la dose de 10mg /j est suffisante jusqu'à normalisation du TP(94).

4.9.2. AUDC : il est largement utilisé, malgré l'absence de gain démontré en matière de survie sans une TH (92) ; donné à la dose de 13-15 mg/Kg/J à vie ou jusqu'à la transplantation hépatique, il doit être administré immédiatement dès que le diagnostic est posé(126). Il y a un effet bénéfique sur le bilan hépatique, mais sur les lésions histologiques son effet est moindre(77). Il est possible que des sténoses serrées empêchent son action(77).

Des effets secondaires à type de diarrhée ont été constatés chez 2% des malades(126). Chez certains patients à fortes doses (25-30 mg/kg/J), il y a une amélioration clinique, biologique et histologique ; il réduit la progression de la fibrose (77, 127). Toutefois même prolongé à 5-6 ans les complications persistent et la survie n'est pas améliorée (14, 77, 101, 128). Selon les recommandations de l'EASL 2009 il convient de ne pas dépasser la posologie de 20mg/kg/J. Il semble qu'il ait un effet préventif contre le cholangiocarcinome et contre le cancer du côlon, en diminuant la dysplasie dans les polypes et ceci à des doses aussi faibles que 10-15mg /kg de poids corporel (14, 101, 129). Un dérivé de l'AUDC appelé l'acide norursodésoxycholique a un effet spectaculaire sur les cas de CSP et est en cours d'évaluation(92).

4.9.3. Corticoïdes/azathioprine :

La plupart des centres ne les recommandent pas pour éviter le risque de cholangite bactérienne et cholangiosepsis (101). Ils sont proposés s'il y a présence d'argument en rapport avec une HAI associée ou d'une cholangite à IgG4.

4.9.4. Traitement endoscopique :

Le but est d'améliorer la fonction hépatique, minimiser les symptômes et retarder le besoin à une transplantation hépatique(113). Il est indiqué pour les sténoses, généralement lorsqu'elles sont localisées et prédominantes et surtout pour les sténoses majeures. On peut proposer : une dilatation hydrostatique au ballonnet avec comme inconvénient la ré-occlusion, un drain naso-biliaire, un placement d'un stent, une sphinctérotomie endoscopique, mais elle est rarement utilisée seule et peut être très bénéfique lorsqu'une lithiase biliaire concomitante est observée(113). Si c'est une sténose unique ou prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, il faut proposer : une dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique (130). Une combinaison de dilatation associée à l'acide ursodésoxycholique semble être meilleure (14, 92), parfois elle a un effet spectaculaire(77).

4.9.5. La transplantation hépatique :

Elle est le seul traitement dont l'efficacité est établie (14, 88, 131).

La survie à 3 ans est supérieure à 85% et à 5 ans, elle est estimée entre 70-80% et la qualité de vie est généralement améliorée. Il existe un risque de récurrence de la CSP

après transplantation (**88, 132, 133**). Le risque de dégénérescence colique est majoré, ce qui impose une coloscopie annuelle(**134**).

Autres médicaments :

Tacrolimus : Cette molécule a des effets plus importants que la ciclosporine A. Utilisé aussi dans les HAI de type 1 à la dose de 0,03 à 0,75mg/kg/J pendant 12 à 27 mois (**5**).

Fibrates : utilisé à la dose de 200 mg/J, combiné à l'AUDC à la dose de 13-22mg/Kg/J sur une durée de 48 mois est efficace pour induire une réponse biochimique. Ce traitement peut en effet représenter une option variable pour les patients, avec réponse incomplète au traitement standard(**135**). Les effets secondaires associés à l'utilisation du fénofibrate dans deux études comportaient des myalgies, des nausées et des brûlures d'estomac (**119**).

Les Anti TNF : restent à évaluer

L'acide docosahexaénoïque : donné à 800mg2x/J par voie orale a montré une baisse significative des PAL au 9eme et 12eme mois et 20% des patients ont eu une baisse dans plus de 50% des cas (**119**).

4.9.6. Traitement de la colite :

Il doit être conduit avec délicatesse du fait du risque induit par les corticoïdes et des immunosuppresseurs. Méسالazine, traitement local, topiques, suppositoires, chirurgie.

4.9.7. Traitement du prurit :

Parfois il est très invalidant et impose une prise en charge particulière. Selon les recommandations de l'EASL 2009 (**63, 64**) :

- Il faut s'assurer que le prurit provient de la cholestase et non d'une obstruction des voies biliaires et que dans ce cas la meilleure chose à faire est de traiter l'obstacle.
- Pour le prurit non lié à un obstacle ou à une grossesse, on donne en premier lieu la cholestyramine, on commence par 4 g/J jusqu'à 16g/J. La prise doit être à horaires fixes : ½ heure avant le petit déjeuner, ½ heure avant le déjeuner et ½ heure avant le dîner. La prise de la cholestyramine doit être espacée d'une autre thérapeutique car elle gêne son absorption.

En cas d'échec, on aura recours à la rifampicine qui fait disparaître le prurit dans 80% des cas(**63**). L'effet de ce dernier doit être maintenu dans le temps, sinon arrêté, s'il y a une hépatotoxicité, une anémie hémolytique, ou une insuffisance rénale. Ce qui impose une surveillance par un bilan hépatique de façon régulière(**94**). La dose de début est de 150mg/J jusqu'à obtenir une efficacité avec un maximum de 600mg/J. En cas d'échec ou d'intolérance des médicaments précédents on peut utiliser la Natrexone qui est un antagoniste des opiacés. On doit commencer avec une dose faible de 12,5 mg/J, pour l'augmenter en paliers pour éviter les effets secondaires représentés essentiellement par les céphalées, jusqu'à la dose de 50 mg/J (**63, 136**). La Sertraline peut être aussi utilisée et est en cours d'essais cliniques (**64**). En cas de prurit tenace non répondeur aux médicaments sus cités, on peut avoir recours à quelques séances de

dialyse à l'albumine(63, 137), sinon à la photothérapie à raison de 3 seances/semaine sur 8 semaines ce qui donne une diminution du prurit chez 80% des patients(63, 138).Toutefois l'intensité du prurit ne semble pas refléter la gravité de la maladie ; il peut même diminuer alors que la maladie progresse(94).

4.10. SURVEILLANCE :

Aucune stratégie n'a été validée en raison de la difficulté du diagnostic précoce de cholangiocarcinome (92).Les recommandations de la british society of gastroenterology sont de réaliser une colonoscopie annuelle en cas de MICI (RCH ou Crohn), dès que le diagnostic de CSP est associé(92). Chez le cirrhotique, il est recommandé de rechercher un syndrome d'H T P ou la survenue d'un CHC. Chez les patients avec un ictère prolongé, il faut faire une DMO tous les deux ans et un dosage sérique des vitamines liposolubles tous les ans(92).Une surveillance régulière semble être raisonnable (92) (Annexe 8).

Aggravation clinique ou biologique :

- Devant une majoration des anomalies biologiques, une altération de l'état général, une douleur, un prurit, un ictère, une angiocholite, il faut répondre à ces questions (92, 109) :
 - Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome = imagerie, marqueurs tumoraux, brossage endobiliaire, PET- scan
 - Existe-t-il une sténose dominante ou une lithiase biliaire pouvant bénéficier d'un traitement mécanique = imagerie
 - Existe-t-il des arguments en rapport avec une HAI ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (traitement des MICI) = interrogatoire, biologie, PBH
 - Quelle est l'observance du traitement AUDC = interrogatoire, chromatographie des acides biliaires.

5. OVERLAP SYNDROME :

D'ordinaire, la CBP, la CSP et l'HAI représentent des hépatopathies bien distinctes, dont le diagnostic est basé sur des éléments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques. Mais dans certains cas il est très difficile de classer les malades et les différents signes cliniques, biologiques et histologiques ne permettent pas de trancher vers l'une ou l'autre des hépatopathies sus citées. La définition est clinico-pathologique, elle est non codifiée et très controversée (139, 140).

En 1987, Brunner et Klinge sont les premiers à décrire des cas d'overlap syndrome (cholangite auto-immune).Le terme overlap syndrome ou syndrome de chevauchement évoque qu'il y a chez le même malade les caractéristiques après évaluation biochimique, sérologique, immunologique, et histologique de deux maladies auto-immunes différentes dans un même organe(141). Les malades doivent cependant présenter les critères typiques d'une maladie auto-immune, avec quelques traits d'une

deuxième pathologie hépatobiliaire auto-immune à savoir une CBP ou une CSP. Un tableau clinique dans lequel une maladie accompagne une autre, pour une courte ou même pour une période plus longue, ne devrait pas être décrit comme un Overlap syndrome mais deux pathologies en même temps chez un même malade(142).

5.1. EPIDEMIOLOGIE:

Actuellement cinq tableaux d'overlap syndrome ont été décrits, deux très bien caractérisés et trois le sont moins bien ; les plus fréquents sont HAI/CBP survient dans 8-9 %, HAI/CSP (plus rare) survient dans 2%. Les moins bien définis sont : HAI/CBP deuxième variante appelé « AIC : auto immune cholangitis », HAI/hépatite C, CBP/CSP : très rare, anecdotique retrouvé dans la littérature (143, 144).

Il n'y a pas eu beaucoup d'études pour apprécier la prévalence des Overlap syndromes, mais des études récentes ont permis de dire qu'ils représentent 10 % de toutes les hépatopathies auto-immunes (145, 146). Ils se produisent chez 5-13% des patients diagnostiqués pour une HAI et chez 19% des patients diagnostiqués pour une CBP dans la variante HAI/CBP et 6-8% pour les HAI/CSP (144, 146, 147).

La variante HAI/CBP est retrouvée surtout chez les adultes, celle des HAI/CSP est l'apanage des enfants et des adultes jeunes avec une légère prédominance masculine. La prévalence est comme suit HAI/CBP= 7-9%, HAI/CSP= 1-6%, HAI/CBP deuxième variante= 10%, HAI/hépatite C = 10% des adultes et 6% des enfants (140, 148).

5.2. PHYSIOPATHOLOGIE:

Il n'y a pas d'agent étiologique particulier ou de mécanisme pathogénique distinct(142). Les syndromes de chevauchement peuvent être simplement des variantes ou de formes atypiques de maladies classiques. Ils pourraient représenter deux maladies concomitantes chez le même individu, comme ils pourraient être des entités pathologiques séparées avec leurs propres mécanismes pathogènes distinctifs (147). Dans l'overlap syndrome, deux maladies dont l'étiologie et la pathogénie ne sont pas connues coexistent. Cependant il existe une prédisposition génétique avec des facteurs déclenchant qui entretiennent la pathologie(145). Le même phénotype de la maladie peut s'exprimer différemment chez un même patient (149, 150). On ne peut pas expliquer comment une des pathologies peut agir l'une sur l'autre, ni quelle est la relation avec les autres pathologies auto-immunes intestinales dans la CSP type RCH ou Crohn.

5.3. HAI/CBP OVERLAP SYNDROME (Annexe 9)

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

- une forme hépatitique de la CBP déterminée par la susceptibilité génétique du patient.

- Un spectre continu de 2 maladies auto-immunes avec lésions biliaires Florides et ductopénie d'un côté, et modifications nécrotico-inflammatoires lobulaires de l'autre.
- Une coïncidence de 2 maladies AI, considérant que les maladies auto-immunes s'associent chez 5 à 10% des patients et que les 2 affections peuvent survenir séquentiellement chez le même patient(64,147).

Il est recommandé de rechercher un overlap syndrome devant toute CBP nouvellement diagnostiquée, résistant au traitement ou aux malades qui commencent à développer de nouveaux signes(64). Au cours d'une HAI, peut se voir: un AC anti-mitochondries dans 20% des cas; une élévation des PAL sériques dans 19% des cas; une élévation du taux sériques des IgM dans 15% des cas. Les lésions histologiques des canaux biliaires sont vues dans 9% des cas. Ces aspects suggèrent un overlap syndrome avec la CBP (4, 139). Il existe deux variantes (**Annexe 10**)

5.3.1. Première variante :

Dans la première, les signes histologiques de l'hépatite auto-immune prédominent tandis que la sérologie (AC anti mitochondrie de type M2) et le bilan hépatique : avec une cholestase importante, les phosphatases alcalines $>4xN$ et γ GT signent une CBP. Donc histologiquement elle ressemble à une HAI, mais biologiquement plus à une CBP. En plus de ces critères les IgM sont très augmentés et les IgG le sont modérément. Les AC AN et les AML sont rarement trouvés sinon ils sont positifs à un faible titrage. Les sérologies respectives HAI ou CBP peuvent être absentes (14, 145). Histologiquement il y a une infiltration portale, une raréfaction et une destruction des canalicules biliaires comme une atteinte typique d'une CBP, avec cela il y a en plus d'un peacemeal necrosis, des septas fibreux et une infiltration lobulaire faisant évoquer une pure HAI. Parfois il est très difficile de faire une distinction histologique entre les lésions d'une HAI et ceux d'une CBP. Les critères biologiques comme histologiques peuvent cependant manquer. Cliniquement cette variante ressemble plus aux signes d'une HAI. Certains auteurs décrivent par contre une prédominance claire de la CBP (139).

5.3.2. deuxième variante :

Dans cette variante, les AC anti mitochondrie sont négatifs mais les AC anti nucléaires et ou anti muscles lisses sont positifs. Elle représente une cholangite auto-immune (AIC). Les IgG et les gammaglobulines sont abaissés et la concentration des IgM est plus basse que celle retrouvée en cas de CBP. Histologiquement et cliniquement elle ressemble à une CBP, mais sérologiquement à une HAI, en plus elle répond à l'AUDC en monothérapie(151). Dans cette variante le facteur de risque HLA DR8 qui est normalement présent dans la CBP est par contre négatif. Les DR3 et DR4 typiques de l'HAI sont présents (4, 14, 56).

5.4. HAI/CSP OVERLAP SYNDROME :

Ce syndrome est rare et est l'apanage des hommes dans 60-70% des cas comme dans la CSP, surtout des adultes jeunes et des enfants. Au cours d'une HAI, on peut retrouver une MICI concurrente dans 16% des cas, des modifications biliaires en faveur d'une CSP à l'IRM ou à la CPRE chez 10% des adultes, en plus on constate un échec de la corticothérapie dans 13% des cas. Ces signes peuvent faire suggérer un overlap syndrome HAI/CSP (140). Il faut y penser devant toute HAI devenant cholestatique ou des anomalies des voies biliaires ou une MICI avec P-ANCA sérique positifs et ou résistante aux immunosuppresseurs (146). La clinique de la CSP est au second plan et l'atteinte des voies biliaires intra hépatiques est prédominante. La distinction entre CSP et HAI/CSP est très importante car elle nous impose d'adjoindre les immunosuppresseurs.

5.5. HAI/ HEPATITE VIRALE C :

Des manifestations auto-immunes telles que la cryoglobulinémie, le syndrome de Sjogren, la thyroïdite auto-immune peuvent survenir au cours de l'hépatite virale C. De même que la présence d'AC tels que les AAN, AC anti muscle lisse et AC anti LKM1 peuvent être associés. L'association avec les anti LKM1 est plus fréquente(4).

5.6. DIAGNOSTIC :

La maladie prédominante détermine la nature et le comportement du syndrome de chevauchement(147). L'examen clinique et la biopsie hépatique sont le gold standard(147). Une HAI associée à des lésions biliaires intra hépatiques fait discuter trois possibilités (140) :

- existence de lésions biliaires en rapport avec les phénomènes inflammatoires
- Overlap Syndrome : HAI/CBP séronégative
- Overlap Syndrome : HAI/CSP (CSP des canaux biliaires intra hépatiques)

Pour retenir le diagnostic d'overlap syndrome il faut qu'il y ait au moins deux des critères de chacune des 2 maladies (147) :

Le critère biologique le plus important est le dosage des PAL qui lors des HAI est normal mais dans l'overlap syndrome est supérieur à 4xN.

Les critères pour retenir le diagnostic d'overlap syndrome HAI/CSP (145) :
(Annexe 11)

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

L'existence de formes inhabituelles incite à rechercher les arguments en rapport avec une CSP (92) : Tableau d'hépatite auto immune et MICI = cholangio-IRM, Hépatite auto immune résistante au traitement = cholangio-IRM

5.7. TRAITEMENT :

Traitement empirique, basé sur les manifestations prédominantes de la maladie et sur la maladie qui est dominante(147).

5.7.1. HAI/CBP :

Il faut prescrire les corticoïdes voire les immunosuppresseurs ; Prednisolone 15mg/J minimum pendant 6 mois ou budésonide 6-9 mg/J(45). Le traitement s'adresse à la pathologie prédominante, si c'est la cholestatique il y a indication de l'AUDC avec de faibles doses immunosuppressives et si c'est la composante auto immune qui prime on propose :

- **AUDC** : en monothérapie à la dose de 12-15mg/kg/J, il peut donner une amélioration biologique, cependant il n'améliore pas l'histologie contrairement à la CBP.
- **AUDC+Prednisone** : elle est considérée comme meilleure (64, 77). Elle est utilisée surtout dans la première variante. On l'utilise avec les doses de AUDC= 10-15mg/kg/J + Prednisone= 50-100 mg/kg/J. On peut utiliser le Budésonide qui est bien meilleur que les corticoïdes usuels (38, 64).
- **AUDC+Azathioprine** : Utilisés quand les corticoïdes sont contre-indiqués, devant : une ostéoporose sévère, un diabète difficilement contrôlé, une hypertension artérielle, un glaucome.

Dans la variante 2 on doit commencer par une monothérapie avec l'AUDC, si ça ne donne pas un bon résultat on aura recours à additionner les immunosuppresseurs.

5.7.2. HAI/CSP :

- **Corticothérapie** : Elle donne des résultats négatifs dans 80 % des cas. Elle n'est pas dénuée de risques, d'abord l'ostéoporose ensuite le risque de sepsis biliaire ; 30% des malades sont morts ou ont eu recours à la transplantation hépatique après un traitement initial à la corticothérapie seule. Tandis que dans les HAI cela représente seulement 8% (139).
- **Corticoïdes +/- immunosuppresseurs** : type azathioprine est très efficace(92).
- **AUDC** : à la dose de 15-20mg/kg/J ou dans certains cas de fortes doses 25mg/kg/J, elle est préférée à la corticothérapie.
- **TH** : le recours à la transplantation n'est que de 30% à l'âge adulte.

6. LA MALADIE DE WILSON:

Affection génétique autosomique récessive, due à l'accumulation du cuivre dans l'organisme particulièrement dans le foie et dans le système nerveux central. Signalée pour la première fois en 1860 par Frerichs Kayser en 1902 et Fleischer en 1903 en rapporte l'anneau vert péri-cornéen. Décrite en 1912 par un neurologue anglais, Samuel Alexander Kinnier Wilson et est nommée «dégénérescence hépato-lenticulaire progressive». En 1960 A.G. Béarn a démontré la transmission autosomique récessive.

6.1. EPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Wilson représente 0,5% des étiologies des cirrhoses. Sa prévalence atteint 1/30000 de la population(152). L'incidence est estimée à 1/100000 par an, mais elle a augmenté dans certains pays (Israël) et ceci est dû à des taux de consanguinité plus élevés(153). Dans la population générale, 1/90 est porteur hétérozygote. Une prédominance féminine a été observée à 64% chez les adultes expliquée par un rôle hormonal qui influe sur le développement de l'IHC (152). L'âge de survenue est entre 5-45 ans avec comme extrêmes 3ans et 80 ans (154, 155).

6.2. GENETIQUE :

Secondaire à l'accumulation du cuivre ; elle est autosomique récessive. En 1985, les études permettent de localiser sur le chromosome 13 le gène défectueux. Le gène reconnu responsable et découvert en 1993, est appelé (ATP7B) et est localisé sur le bras long du chromosome 13. Ce dernier appartient à une famille de transporteurs de métaux ATPases de type P. La majeure partie des malades est hétérozygote composite. Ils présentent une mutation différente sur chaque allèle ; cependant il semble qu'il n'existe pas de relation génotype-phénotype et il n'a pas été montré de relation entre le type de manifestation clinique et la mutation causale.

Jusqu'alors il en a été décrit plus de 500 types de mutations (152, 155), dont les principales sont l'ATP7B, H1069Q, N1270S avec parfois une double mutation(152). Si les deux parents sont chacun porteurs, les enfants ont 1 chance sur 4 pour être malades et 2/4 pour être porteurs du gène et 1 sur 4 pour être sains. Les enfants de patients ont 1 sur 200 possibilités d'avoir la maladie et les petits-enfants ont 1 sur 400 possibilités d'avoir la maladie, quant aux neveux et nièces ils ont 1 possibilité sur 600 de l'avoir. Les cousins ont 1 possibilité sur 800 d'avoir la maladie (152, 156).

6.3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le cuivre est un oligo-élément essentiel et un composant important des enzymes métaboliques, ainsi que d'autres protéines de l'organisme humain. Il est absorbé au niveau de l'intestin grêle (2-5 mg/24h) et à travers le système porte il est acheminé jusqu'au foie (lieu de stockage privilégié). Il est couplé à la céruloplasmine dans 90% et à l'albumine et à des acides aminés dans 10 %. Une petite portion de cuivre reste

libre mais elle est de faible quantité. Il faut savoir que le cuivre rentre dans la synthèse de plusieurs enzymes. Il quitte le foie de trois façons :

- une petite portion se lie à la céruloplasmine
- une petite portion diffuse directement dans le plasma et pénètre dans les tissus où elle rentre dans la synthèse de protéines contenant du cuivre ou d'enzymes, puis est éliminée dans les urines (0,02-0,03 mg/24H).
- une portion importante est éliminée dans la bile, puis dans les selles(157).

Au niveau du foie le cuivre est soit secrété dans la circulation systémique, soit déversé dans la bile. C'est pour cela que lors des cholestases chroniques, il y a une accumulation de cuivre dans l'organisme. La portion secrétée dans la circulation est transportée par la céruloplasmine (protéine vectrice du cuivre avec les $\alpha 2$ globulines synthétisée au niveau du foie et secrétée dans le plasma). La maladie de Wilson est due à une diminution d'excrétion biliaire du cuivre et à une diminution de liaison des particules de cuivre avec la céruloplasmine. L'excès de cuivre est d'abord au niveau du foie, puis il va donner une augmentation de la concentration au niveau sérique ainsi que urinaire. D'autres sites vont être endommagés comme la cornée, donnant un aspect verdâtre appelé anneau de Kayser-Fleischer, le cerveau donnant une dégénérescence lenticulaire ou le rein donnant une acidose tubulaire proximale. Mais ceci se déroulera en 4 phases (14, 152, 158, 159) :

- première : dès la naissance et jusqu'à l'âge de 10-20ans où le cuivre commence à augmenter dans le foie, sans pour cela l'endommager.
- deuxième : à l'intérieur des hépatocytes il y a une redistribution du cuivre qui est concentré dans les lysosomes, cette opération peut entraîner des lésions hépatiques ou une anémie hémolytique par passage massif dans le sang.
- troisième : accumulation en extra hépatique dans la cornée et dans le système nerveux sans entraîner des lésions sévères.
- quatrième : au niveau du système nerveux le cuivre affecte les noyaux gris centraux.

Les lésions sévères ne sont vues que dans la troisième et la quatrième phase de l'histoire naturelle de la maladie. Une remarque importante est que les lésions hépatiques et l'anémie précèdent les lésions nerveuse(158).

6.4. CLINIQUE :

Les symptômes commencent généralement à se manifester à la fin de l'adolescence. L'association d'une anémie hémolytique et d'une hépatopathie doit faire évoquer une maladie de Wilson. La plupart des patients deviennent symptomatiques entre la première et la quatrième décennie(160).Le foie et le cerveau sont les organes qui contiennent naturellement le plus de cuivre, et ce sont donc eux qui sont atteints en premier(71).

6.4.1. Atteinte hépatique (42%) (161)

Peut se manifester par 4 tableaux :

- Hépatite aigue : peut-être révélatrice surtout chez l'enfant.
- Hépatite fulminante : observée dans 5% des cas avec des coagulopathies, une encéphalopathie hépatique avec une anémie hémolytique avec un test de coombs négatif (présente dans 70% des cas) et une atteinte rénale. Cette forme survient fréquemment chez les femmes jeunes de moins de 30 ans(159).
- Hépatite chronique active
- Cirrhose : avec foie dur à la palpation, elle se développe après 20-40 ans d'évolution.
- CHC : est rarement associé à la maladie de Wilson(154).

6.4.2. Atteinte hématologique (12%) (161)

- Une anémie hémolytique : due essentiellement à la quantité de cuivre déversée par le foie dans le sang. Peut être isolée ou récidivante. Une association anémie hémolytique et hépatopathie doit faire rechercher une maladie de Wilson (14, 152).

6.4.3. Atteinte oculaire :

Généralement elle est tardive et 98% des patients avec des atteintes neurologiques ont toujours l'anneau verdâtre cornéen.

- Anneau cornéen de Kayser-Fleischer : c'est un dépôt de cuivre annulaire dans la membrane de Descemet au niveau du limbus de la cornée, il est visible uniquement à la lampe à fente et il est de couleur brune ou verte et large d'un millimètre. Mais attention aux fausses colorations qu'on retrouve dans les formes cholestatiques prolongées des cirrhoses notamment lors de la CBP. Il est détectable dans seulement 50% des cas (155) et est pathognomonique de la maladie de Wilson. Il doit être recherché par un ophtalmologue expérimenté et son absence ne doit pas éliminer le diagnostic(154).
- Une cataracte peut survenir fréquemment.
- Rétinopathies (162)

6.4.4. Atteinte neuropsychique (34%) (161, 162, 163)

Due aux dépôts du cuivre dans le cerveau, qui atteint le système nerveux central (les noyaux gris centraux) donnant principalement des lésions de type motrices (71, 162). Elles sont toujours accompagnées de manifestations hépatiques parce que celles-ci les précèdent dans l'histoire naturelle de la maladie.

- Troubles neurologiques : Hypertonie, tremblement pseudo-parkinsonien, bradykinésie, migraines, insomnies, Hypersialorrhée, la voix peut être également modifiée, devenant saccadée, monocorde et étouffée, mouvements athétosiques et choreiformes, une dysarthrie, syndrome akinéto-hypertonique, démence.
- Troubles psychiatriques : elles révèlent la maladie dans 30% des cas et sont retrouvés chez environ 50% des malades qui ont des troubles neurologiques. Il

peut s'agir de simples troubles du comportement, Difficultés de concentration, d'attention et de mémoire, cependant les fonctions intellectuelles sont conservées au stade de début, de névroses, d'un syndrome maniaco-dépressif avec des accès maniaques, d'une dépression ou d'une démence. A une phase tardive il se produit un déficit intellectuel sévère (14, 152, 164).

6.4.5. Atteinte rénale : elle est fréquente mais latente

- Atteinte tubulaire : suite aux dépôts de cuivre dans les cellules tubulaires. Elle entraîne une glycosurie, une hyper calciurie et une acidose rénale.
- Parfois il y a une lithiase rénale et rarement une hématurie.

6.4.6. Atteinte ostéoarticulaire :

Observée chez 50% des adultes, les articulations atteintes sont : la main, le poignet, le coude, l'épaule, le genou et la hanche.

- Déminéralisation osseuse : due à une excrétion urinaire anormale de calcium et de phosphore.
- Coloration bleutées des lunules unguéales
- Chondrocalcinose : Présence de calcification fibro-cartilagineuses
- Arthrose précoce, remaniements vertébraux, ostéoarthrite
- Ostéochondrite : au niveau des plateaux tibiaux.
- Atteinte des enthèses : au niveau du trochanter ou du calcanéum.

6.5. DIAGNOSTIC POSITIF :

La maladie de Wilson doit être envisagée chez tout individu ayant des anomalies du foie ou des troubles neurologiques de cause incertaine. L'âge seul ne devrait pas être la base de l'élimination du diagnostic(154). Le diagnostic positif est fait essentiellement par le dosage de la cuprurie des 24 h et par la céruloplasmine sérique (152). (Annexe 12)

6.5.1. La céruloplasmine sérique : Son taux normal est supérieur à 0,25 , dans la maladie de Wilson elle est inférieure à 0,20, elle est abaissée chez 95 % des malades homozygotes et 20% des malades asymptomatiques hétérozygotes; en cas d'hypo albuminémie elle est toujours abaissée(154).

6.5.2. Cuprurie des 24 h : Elle est élevée constamment supérieure à 100ug/24H.

6.5.3. cuprémie : Elle est généralement abaissée mais elle peut être normale ou en cas d'anémie hémolytique elle peut être même élevée, donc son dosage est peu contributif.

6.5.4. Bilan hépatique : Un rapport PAL/ Bilirubine totale <2 et ASAT/ALAT>2,2 ont une sensibilité de 100% en cas d'hépatite fulminante(165).

6.5.5. Autres examens biologiques : peuvent témoigner d'une atteinte rénale : Une hyperaminoacidurie, une glucosurie, une hyperuricosurie, une hypercalciurie, une acidose tubulaire proximale.

6.5.6. La ponction biopsie du foie :

Souvent réalisée par voie transjugulaire du fait des troubles de la coagulation. Au début le foie peut être normal hors mis une stéatose modérée, dans une phase suivante les lésions hépatiques sont celles d'une hépatite chronique active sévère accompagnée de stéatose, de corps de Mallory et de mitochondries géantes(154). L'accumulation est démontrée par immuno-histochimie. La coloration par la rhodamine met en évidence les dépôts de cuivre dans les hépatocytes. Du fait que la distribution du cuivre est hétérogène d'un nodule cirrhotique à un autre, les colorations spécifiques du cuivre peuvent être négatives, et ceci ne doit pas exclure le diagnostic(166). On peut pratiquer un dosage du cuivre dans le foie qui est très élevé par gramme de tissu sec. La valeur normale est inférieure à 40ug/g de poids sec. Dans la maladie de Wilson elle est évaluée à plus de 250ug/g de poids sec (152, 158). Un taux normal de cuivre hépatique écarte le diagnostic de la maladie de Wilson, mais son taux élevé n'est pas affirmatif à 100% car il est aussi augmenté dans les cholestases surtout lors d'une CSP ou une CBP (167, 168).

Il faut rechercher d'autres éléments pathognomoniques et qui sont très évocateurs de la maladie de Wilson, c'est la présence : de corps de Mallory et de la stéatose hépatique. La microscopie électronique montre des mitochondries volumineuses(14). Dans une phase tardive on verra une cirrhose macronodulaire.

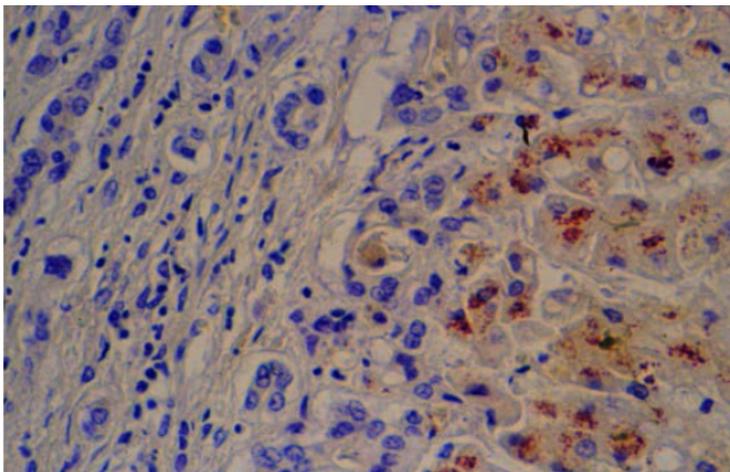


Figure 10: Coupe anatomopathologique d'une maladie de Wilson coloration à la rhodamine (152).

6.5.7. IRM cérébrale :

En cas d'atteinte cérébrale une IRM peut montrer des dépôts de cuivre dans les noyaux gris centraux. Cet élément est très évocateur mais non spécifique. Les séquences T2 montrent une hyper-intensité bilatérale et symétrique dans les noyaux gris centraux et le thalamus.

Arguments pour une maladie de Wilson : (17, 152)

- Le diagnostic repose sur :
 - Le terrain : sujet jeune+ antécédents familiaux
 - Anneau de Kayser Fleischer
 - Céruloplasmine plasmatique abaissée et cuprurie élevée
 - Cuivre intra hépatique élevé
- Si symptomatologie évidente, un taux de céruloplasmine élevé est suffisant pour poser le diagnostic.
- Si asymptomatique : il faut réaliser tous les dosages biochimiques et le dosage du cuivre hépatique.

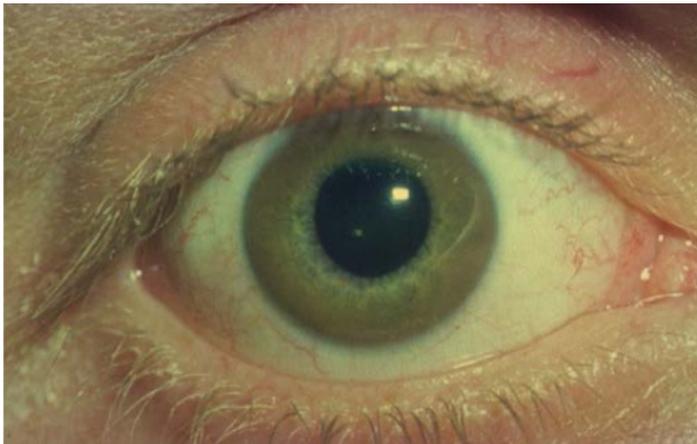


Figure 11: Anneau verdâtre de Kayser-Fleisher (152).

6.6. EVOLUTION :

Le traitement de la maladie de Wilson est efficace et sans celui-ci l'évolution vers le décès est certaine. Si le traitement est amorcé tardivement le pronostic est mauvais car les lésions sont irréversibles(153). Le pronostic des formes aiguës sévères est très mauvais, une mortalité est voisine des 100% des cas en absence de transplantation hépatique (166). La présence de symptômes neuropsychiatriques est un facteur de mauvais pronostic, même avec l'amélioration ou la résolution complète des symptômes neurologiques. La normalisation des tests biologiques est constatée au bout de quelques mois. Les signes neurologiques disparaissent en 1 à 2 ans. L'évolution vers le CHC même au stade de cirrhose semble être très minime(1). Un score pronostique est utilisé appelé score de Nazer (**Annexe 14**), si le score est au-delà de 6 le risque de décès est très élevé (169).

6.7. TRAITEMENT :

Il repose sur les chélateurs du cuivre et il doit être institué le plutôt possible afin de prévenir l'apparition des manifestations cliniques, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce. Le traitement doit être poursuivi à vie(154). Le traitement de la maladie de Wilson doit être adapté en fonction de plusieurs paramètres (170) : (Annexe 15)

- le patient est-il symptomatique ou asymptomatique ?
- les symptômes sont-ils sévères ?
- y a-t-il une atteinte neurologique ou pas ?

6.7.1. Mesures hygiéno-diététiques :

Il faut diminuer les substances riches en cuivre : le foie, les noix et le chocolat noir, les abats, les coquillages et les crustacés. Il faut adjoindre la vitamine B6 avec le traitement chélateur 25-50 mg/j. Une kinésithérapie est conseillée. Il faut conseiller une vaccination, de l'hépatite A et B, qui risquent d'aggraver la pathologie. Prise en charge psychologique voir psychiatrique si nécessaire dans un milieu spécialisé.

6.7.2. Le D pénicillamine : (Trolovol®)

C'est un chélateur du cuivre dans le secteur extravasculaire. Il se lie au cuivre pour être éliminé au niveau des urines. Il doit être instauré en urgence s'il y a une hépatite fulminante ou une hépatite aigue grave(152). Un traitement précoce doit être commencé chez les apparentés après dépistage familial, même à un stade asymptomatique pour prévenir les symptômes et l'évolution de la maladie(171). Chez un malade suspect, une dose de 500 mg de D Pénicillamine renouvelée 12 h après et chez qui une cuprurie des 24 h est dosée, elle est très significative pour poser le diagnostic de maladie de Wilson si elle est >1600 ug/24 h. Ce traitement peut entraîner des effets secondaires sévères : accidents d'hypersensibilité, thrombopénie, une allergie cutanée, des vergetures, syndrome néphrotique, LED, syndrome de Goodpasture(172).

- Phase d'attaque : Il est utilisé à la dose de 1,5-2 g/J ; on l'introduit de façon progressive afin d'éviter les accidents d'hypersensibilité, puis augmenter par palier de 150 mg tous les 4-7 jours. La posologie maximale est de 20 mg/kg/j en 2 - 4 prises soit 900 - 2000 mg. Le but est d'obtenir une cuprurie=2mg/j(167).
- Phase d'entretien : le médicament doit être poursuivi à vie à la dose de 1 g/j, une interruption peut entraîner une rechute grave ou une hépatite fulminante pouvant conduire à la mort.

A prendre à distance des repas 30 min avant et deux heures après. Durant le traitement chélateur un dosage de la cuprurie des 24 h est fait et ce dernier est jugé efficace s'il est égal à 200-500ug. La D pénicillamine n'améliore les manifestations neuropsychiques et hépatiques que si elles sont récentes ; elle n'a aucun effet sur les lésions anciennes ou sur la fibrose hépatique ou la cirrhose. L'anneau de Kayser-Fleischer disparaît en un à deux ans.

6.7.3. Zinc : (Wilzin, Galzin)

Il inhibe l'absorption intestinale du cuivre ; sous forme de sels de zinc utilisé à la dose de 150mg/j ou 3mg/kg/j par paliers de 50 mg/ 7j, utilisé à distance des repas 30 min avant et 2 h après. Consommé après un traitement au D Pénicillamine ou en même temps. **(Annexe 15)**

6.7.4. Autres chélateurs :

Utilisés s'il y a une contre-indication au D Pénicillamine ; on aura recours aux sels de zinc ou au triéthylène-tétramine dihydrochloride appelé la (Trientine à la dose de 1,2-1,8/j en dose d'attaque et 0,9-1,2g/j en dose d'entretien ; mais ces deux derniers sont moins puissants que leur prédécesseur.

- En cas de grossesse : il faut poursuivre le traitement avec une réduction des doses entre (600 et 900 mg/j) pour le D Pénicillamine avec surveillance du bilan hépatique ainsi que de la cuprurie. En cas de traitement avec le Zinc il faut réduire à (75mg/j) si la cuprurie est < 75 ug/j **(154, 167)**. Quel que soit le traitement : la D-pénicillamine, trientine ou zinc, de bons résultats ont été rapportés chez les parturientes wilsoniennes avec une grossesse normale.
- Chez les malades qui présentent des VO, les bêtabloquants doivent être administrés avec accord de l'obstétricien**(168)**.
- En cas d'arrêt du médicament de nouvelles anomalies neurologiques apparaissent, une dysarthrie s'installe avec une décompensation hépatique rapide sur les 8 mois qui vont suivre et cette situation est en général réfractaire à la réintroduction des médicaments et requiert d'une transplantation hépatique**(155)**.

6.7.5. Echanges plasmatiques ou hémodialyse sur albumine :

Sont utiles pour diminuer rapidement le cuivre plasmatique, cela peut limiter les lésions rénales et l'hémolyse.

6.7.6. La transplantation hépatique :

Le traitement au D Pénicillamine à lui seul peut améliorer de manière spectaculaire la fonction hépatique. La TH ne concerne que 5% des patients. **(173)**.

6.7.7. Thérapie cellulaire et thérapie génique :

Les deux approches sont des traitements futurs à grands potentiels. A la lumière de la pénurie d'organes et de donneurs, la transplantation de cellules est en train de devenir une alternative intéressante à la transplantation de foie entier **(152, 155)**.

6.7.8. Surveillance du traitement :

- Mesure de la céruloplasmine : C'est l'indicateur le plus fiable, les malades traités devraient être inférieure à 10 ug/dL. Chez les personnes non traitées ou insuffisamment traitées, cette valeur est souvent élevée au-dessus de 25 ug/ dl.

- Mesure de la cuprurie : c'est un indice important pour la conformité au traitement. Pendant la phase précoce du traitement, l'excrétion urinaire de cuivre est souvent supérieure à 1000 ug / 24H, puis décline à environ 250 à 500 ug /24 heures au fil du temps. Les valeurs diminuent bien après pour être inférieures à 250 microgramme (155, 171).

6.8. DEPISTAGE :

Lorsqu'un cas de maladie de Wilson est déclaré il est indispensable de procéder à une enquête familiale. Elle est réalisée dès l'âge de 3 ans, il faut pratiquer (152) : un bon examen clinique, en particulier un examen neurologique, rechercher l'Anneau cornéen de Kayser-Fleischer, doser la cuprémie, la céruloplasmine et faire une cuprurie des 24 h, faire des tests hépatiques, rechercher dans le sang la mutation du gène ATB 7B. Le dépistage génétique a pour but de dépister les homozygotes inapparents (qui nécessitent un traitement à vie) (174).

7. L'HEMOCHROMATOSE :

C'est une maladie consécutive à une surcharge en fer, elle est génétique et autosomique récessive. Il existe des mutations C282Y du gène HFE-1 situé sur le bras court du chromosome 6, dans 80-90% des cas au voisinage du locus A du système HLA. Il en aboutit une hyper absorption digestive du fer qui va s'accumuler dans les tissus, créant ainsi des lésions irréversibles. La surcharge ferrique est très importante au niveau du foie, elle est retrouvée également au niveau du pancréas et aussi les ganglions lymphatiques de la région. Elle a été décrite la première fois par Trousseau en 1865 sous le terme de cirrhose bronzée. En 1889 l'hémochromatose fut clairement rattachée à une surcharge en fer par Recklinghausen. Ce n'est qu'en 1970 que son caractère héréditaire et sa transmission récessive ont été démontrés(71).

7.1. EPIDEMIOLOGIE :

Parmi toutes les maladies génétiques, l'hémochromatose est considérée comme la plus fréquente, en Europe occidentale 3-5/1000 sont porteurs de cette anomalie (17, 175). 10% de la population sont hétérozygotes et 0,3-0,5 sont homozygotes(176). La maladie ne s'exprime que chez une partie des homozygotes. Elle représente 3% des étiologies des cirrhoses et apparaît précocement chez les hommes que chez les femmes du fait, chez celles-ci des menstruations et des pertes physiologiques en fer, donc les premiers signes pour les femmes apparaissent après la ménopause. La mutation C282Y est responsable de 95% des hémochromatoses en France (17, 177, 178).

7.2. GENETIQUE (179) : Plus de 23 mutations ont été signalées (175). (Annexe 16)

7.3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le fer est absorbé au niveau du duodénum et de la partie supérieure du jéjunum chaque fois que son taux diminue au niveau du sang ; en effet l'absorption intestinale représente le seul mécanisme de contrôle et de régulation de l'homéostasie du fer. Il est absorbé sous forme de fer ferreux. Il sert pour la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes. Une petite quantité est stockée au niveau d'une molécule protéique, située dans le cytoplasme de l'hépatocyte appelée la ferritine. Le catabolisme de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes libère le fer qui est réutilisé entièrement. Les pertes fécales en fer sont de 1,1 mg/24h chez l'homme contre 1,7 mg/24h chez la femme **(14, 180, 181, 182)**.

La quantité totale de fer dans l'organisme est de 2,8-5 g, dans 65% sous forme d'hémoglobine, 10% myoglobine, 25% enzymes tissulaires et ferritine **(183, 184, 185)**.

Dans le sang le fer a besoin d'une molécule de transport qui est la transferrine. Qui est elle-même fabriquée par l'hépatocyte. La régulation du métabolisme du fer est due entièrement à l'absorption intestinale.

Le fer n'est pas perdu en général donc une surcharge en fer a deux explications ou bien il y a une augmentation d'apport ou bien une exagération de l'absorption intestinale. Les cellules cryptiques intestinales possèdent des récepteurs de la transferrine qui gèrent l'entrée du fer plasmatique. A l'intérieur de ces cellules une protéine est synthétisée c'est la HFE qui se lie à la B2 microglobuline puis au récepteur de la transferrine. Le fer est capté par l'apex villositaire faisant intervenir une molécule transporteuse appelée DMT1.

En cas de surcharge en fer la protéine régulatrice HFE augmente et donne une inhibition du transporteur DMT1, ce qui conduit à une diminution d'absorption du fer et en cas contraire HFE est diminuée et DMT1 sera exprimée, du coup le fer est absorbé. En cas de mutation C282Y HFE n'est plus exprimée, ce qui donne une hyperexpression DMT1 et une absorption du fer. Normalement le grêle doit absorber 1 mg de fer par jour, dans cet état pathologique il ya une absorption qui peut aller de 2-5 mg/j. Alors le taux total de fer dans le corps humain est supérieur à 25g, alors que sa valeur normale ne doit pas excéder 3-4 g**(180)**. La concentration de fer dans les tissus et la surcharge en fer non lié à la transferrine donnent des lésions au niveau du foie, du cœur, le pancréas ainsi que d'autres glandes endocrines. Les surcharges modérées en fer correspondent à un capital entre 5-10g, celles qui sont importantes correspondent à un capital entre 10-20g, les massives correspondent à un capital entre 20-50g **(181, 186)**.

7.4. CLINIQUE :

Représentée essentiellement par les atteintes cutanées et ostéo-articulaires dans les formes précoces, quant aux formes tardives elles sont représentées essentiellement par des atteintes du foie, du cœur ainsi que des glandes endocrines, témoignant d'une surcharge massive en fer. Les symptômes cliniques de l'hémochromatose chez la

femme sont mineurs : donc cutanés et ostéoarticulaires et celles des hommes sont majeurs donc : hépatiques, endocriniennes et cardiaques(71).La consommation d'alcool aggrave l'expression phénotypique en majorant la biologie et le risque de survenue de la cirrhose(183).Elle peut se manifester soit sous une forme majeure soit sous une forme fruste, la majeure est actuellement de moins en moins observée.

- Les formes frustes sont plus reconnues lors d'une enquête génétique, soit lors d'un bilan qui retrouve une hypertransaminasémie.
- La forme majeure débute généralement à l'âge de la quatrième décade chez l'homme et après la ménopause chez la femme, elle peut se manifester par (187) :

7.4.1. Atteinte générale : Une asthénie chronique marquée et inexplicée, au début elle est modérée puis elle devient sévère. Elle est retrouvée dans 60% des cas(71).

7.4.2. Signes ostéoarticulaires : retrouvés dans 50%, ils apparaissent précocement précédant les autres signes et entraînent des douleurs permanentes pseudo-goutteuses.

- l'arthropathie : 20-50% des cas, essentiellement l'arthrite chronique qui touche les 2^{ème} et 3^{ème} métacarpo-phalangiennes.
- Des crises aiguës de pseudo goutte peuvent être signalées.
- Une ostéoporose chez la femme ménopausée.
- Une déminéralisation osseuse est fréquente, elle touche plus de la moitié des malades et peut parfois se compliquer de fractures essentiellement rachidiennes(180).

7.4.3. Signes cutanés : 60-80% des cas.

- une mélanodermie surtout au niveau des zones d'exposition solaires, des cicatrices, des mamelons et des organes génitaux.
- Une ichtyose est possible au niveau des membres ou du tronc.
- Une koïlonychie : aspect plat des ongles.
- Une diminution consécutive de la pilosité.

7.4.4. Atteinte hépatique : 90% des cas.

- Hépatomégalie : retrouvée dans 1/3 des cas, elle se voit au dépend du lobe gauche surtout avec bord inférieur tranchant parfois douloureuse à la palpation.
- Rarement un syndrome d'hypertension portale ou d'IHC.
- CHC : La tumeur peut d'abord révéler la maladie. Le risque est très élevé, la dégénérescence est développée dans 15 à 36% des cas. Les critères de risque sont le sexe masculin, la cirrhose, et l'âge supérieur à 50 ans (188).

7.4.5. Diabète : Survient dans 50-60% des cas(189) et est plus ou moins sévère. L'intolérance au glucose est secondaire à une diminution de sécrétion d'insuline car le fer est déposé massivement dans les cellules β du pancréas quant à l'insulinorésistance, elle est due à l'atteinte hépatique. On appelle ces malades les diabètes bronzés.

7.4.6. Atteinte cardiaque : 20-50% des cas. Peut-être infra clinique ou clinique, électrique (inversion de l'onde T) ou échographique (cardiomyopathie), troubles du rythme, insuffisance cardiaque congestive due à la rigidité du myocarde.

7.4.7. Atteinte endocrinienne : 20-50% des cas(189).

Chez l'homme : une diminution de la libido, une impuissance et une atrophie testiculaire et une dépilation peuvent survenir. Chez la femme : une aménorrhée, une stérilité voir une ménopause précoce.

7.5. DIAGNOSTIC POSITIF :

Dès qu'elle est suspectée il faut pratiquer un dosage de la saturation de la transferrine, qui reste le test le plus sensible et le meilleur marqueur du fer. La ferritinémie reflète le degré de surcharge et elle peut être normale si l'hémochromatose est faiblement surchargée. La confirmation est faite par l'étude génétique de la mutation C282Y à l'état homozygote (190). (Annexe 16)

7.5.1. Bilan hépatique : discrète augmentation des aminotransférases (<3xNL)

7.5.2. Le Coefficient de la saturation de la transferrine :

Sa valeur normale est de 22-45%, en cas d'hémochromatose elle est augmentée >45% ; sans pour cela pouvoir quantifier l'importance. Un coefficient de la saturation de la transferrine normal ou bas élimine une hémochromatose génétique(191).

7.5.3. Fer sérique : Chez le sujet normal le fer sérique est de 15- 20umol/L, souvent > 30 umol/L s'il y a une surcharge.

7.5.4. La capacité totale de fixation de la transferrine : Elle est normalement de l'ordre de 40-60umol/L, en cas de surcharge elle est abaissée à 30-50 umol/L.

7.5.5. La concentration sérique de la transferrine : Elle est normalement de l'ordre de 2,5-3,5 g/L, en cas de surcharge elle est abaissée.

7.5.6. Ferritinémie : Elle reflète la concentration tissulaire du fer car c'est une protéine intracellulaire. Sa valeur normale est entre 100 et 300 ug/L chez l'homme, moins élevé chez la femme elle est de l'ordre de 50-200ug/L. En cas de maladie elle peut atteindre 900-6000 ug/L. En dehors d'une hémochromatose, elle peut être élevée dans les surcharges post transfusionnelles, un syndrome inflammatoire (cancers, collagénoses, infections bactériennes), une cytolyse ou un alcoolisme (180, 191). (Annexe 17)

7.5.7. Ponction Biopsie Hépatique :

Le fer est accumulé dans le foie principalement dans les hépatocytes, accessoirement dans les cellules de kupffer et le tissu conjonctif et il devient visible

car il y a formation d'agrégats de ferritine. La limite supérieure de concentration ferrique normale est de 36 umoles/gramme de foie sec(71).Cet examen apprécie : L'existence et le degré de la fibrose, la présence de lésions alcooliques associées, la présence de nodules dépourvus de fer qui nous signe une dégénérescence (CHC), la quantification par dosage biochimique de la concentration hépatique en fer.

La coloration de Perls met en évidence la surcharge en fer qui est essentiellement hépatocytaire prédominant dans la région périportale. De celle-ci il y va en décroissant jusqu'à la zone centrolobulaire. La fibrose est plus ou moins développée à point de départ portal. On peut calculer aussi un index semi quantitatif rapporté à l'âge appelé index histologique (IH) (180).La concentration hépatique en fer peut être calculée et est le gold standard des examens dans l'hémochromatose. Sa valeur normale est de 300-1400 ug/g poids sec ; en cas d'hémochromatose il peut atteindre parfois de 6000-18000 ug/g, et doit être interprété en fonction de l'âge du sujet. Le calcul du rapport : concentration hépatique/l'âge >1,9 oriente vers un état homozygote(180). La PBF est réalisée : s'il y a une hépatomégalie, ASAT augmentés, une ferritinémie>1000 ug/L.

- S'il y a une suspicion clinico-biologique et la mutation C282Y est absente ; celle-ci est faite dans un but diagnostic.
- chez les homozygotes C282Y elle est réalisée pour évaluer le degré de la fibrose hépatique(188).

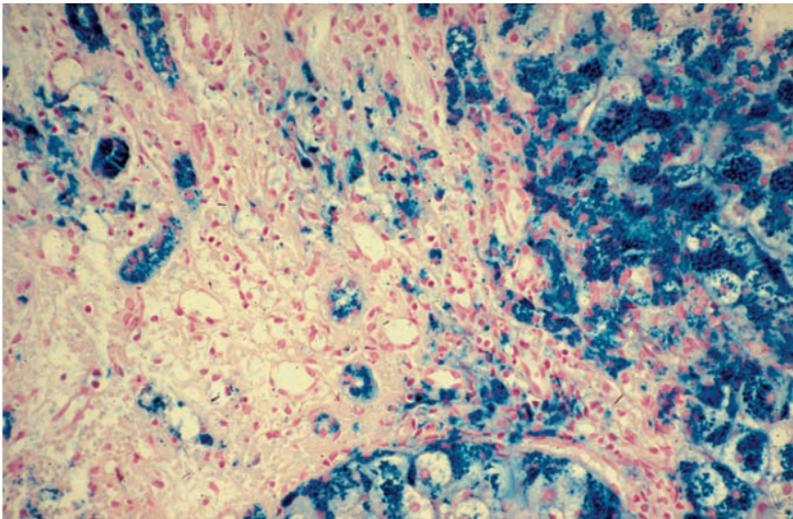


Figure 12: Coupe anatomopathologique d'une hémochromatose primitive, surcharge en fer au niveau périportale, coloration au bleu de Prusse x 100 (180).

7.5.8. La TDM hépatique : L'accumulation du fer dans le foie augmente l'absorption des rayons X. la densité normale du foie est de 40-60 unités Hounsfield, comme celle des reins et celle de la rate. En cas d'hémochromatose la densité augmente en comparaison avec celle des reins ou de la rate(14).

7.5.9. L'IRM : Détermine la concentration hépatique en fer qui est perçu en hypo signal en T2 global du foie. Elle est utile surtout en cas de suspicion de CHC, qui est perçu en hyper signal en contraste avec le reste de la glande hépatique qui est du fait de la surcharge en hypo signal (le fer ne s'accumule pas dans les cellules néoplasiques). Il y a une très grande corrélation entre le degré de lésions à l'IRM et la concentration hépatique en fer. Cet examen a une sensibilité de 84-91% et une spécificité de 80-100% **(176, 180)**.

7.5.10. Radiologie du squelette: Peut retrouver : une arthropathie sous chondrale : avec pincement articulaire, sclérose et kystes sous chondraux, une chondrocalcinose des genoux surtout, une déminéralisation osseuse généralisée.

7.5.11. Etude génétique : Recherche essentiellement la mutation C282Y du gène HFE-1 en cas d'homozygotie ainsi que la mutation 63 en cas d'hétérozygotie.

7.6. EVOLUTION :

Si ces malades sont diagnostiqués à un stade précoce leur pronostic est meilleur et l'espérance de vie est identique à celle de la population générale **(192)**. Plus le diagnostic de la pathologie est tardif plus le taux de survie diminue, surtout chez les sujets déjà atteints de diabète ou de cirrhose. Le spectre de la survenue d'un CHC est toujours présent et persiste même après un traitement de désaturation **(193)**. En plus il y a le risque de la décompensation de la cardiomyopathie et de la cirrhose qui sont de l'ordre de 2% et de 6% respectivement **(180)**.

Le risque de développer un CHC est très élevé (même chez les sujets déplétés en fer), et est estimé à 18,5% **(189)**, ce qui justifie une surveillance régulière : alpha foetoprotéine et échographie + IRM tous les 6 mois **(1, 188)**. **(Annexe 18)**

7.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :(Annexe 19)

Il faut d'abord éliminer les élévations de la saturation de la transferrine non liés à une surcharge en fer (cytolyse, IHC et syndrome néphrotique). Il faut discuter les hyperferritinémies non liées à une surcharge en fer : (syndrome inflammatoire, alcoolisme chronique, cataracte, hyperthyroïdie, syndrome tumoral) **(71)**.

7.7.1. Hémochromatose héréditaire

7.7.2. Hémochromatoses héréditaires non HFE :

- Hémochromatose juvénile due à une mutation de l'hepcidine ou de l'hémojuvéline.
- Mutation homozygote sur le récepteur de la transferrine 2
- Mutation hétérozygote sur la ferroportine.

7.7.3. Les cirrhoses : quelle que soit son étiologie.

7.7.4. Hépatopathie chronique :

Surtout l'hépatite C, porphyrie cutanée tardive, éthyliste chronique : le mécanisme est peu probable hors mis la richesse de certaines boissons en fer ; il semble que l'alcool augmente son absorption. Cependant la surcharge hépatique reste modérée.

7.7.5. Apport exagéré en fer : celui-ci peut être oral, IM ou après des transfusions multiples (hémodialyses) ou par un régime riche en fer.

7.7.6. Anastomose porto-cave :

Hémochromatose néonatale, atransferrinémie congénitale, acéruoplasminémie

7.7.7. Une hépatosiderose dysmétabolique : la surcharge est hépatocytaire et kupfferienne et reste modérée. Un surpoids peut exister avec une HTA et un diabète type2. Il y a aussi une hypertriglycéridémie.

7.7.8. Maladies hématologiques :(Dysérythropoïèse) : hémochromatose secondaire, thalassémie majeure, anémie sidérolastique, anémie hémolytique.

7.7.9. Causes d'hypersidérémie non liés à une surcharge en fer :

- Cytolyse hépatique (quelle que soit l'étiologie)
- Hypoferretinémie acquise (syndrome néphrotique, IHC)

7.7.10. Causes d'hyperferritinémie non liés à une surcharge en fer (182) :

Syndrome inflammatoire, cytolys hépatique, traumatisme musculaire, alcoolisme chronique, syndrome tumoral hématologique, hyperthyroïdie, maladie de gaucher.

7.8. TRAITEMENT :

Le but est de réduire la quantité de fer dans le corps humain. Le diagnostic doit être fait précocement pour enrayer l'évolution de la surcharge.

7.8.1. Mesures hygiéno-diététiques :

Recommander un régime pauvre en boissons alcoolisées, car l'alcool est très hépatotoxique chez les sujets atteints d'hémochromatose, en plus il a un effet synergique avec le fer(161).Eviter de consommer de la viande rouge, les fruits de mer crus. Il faut traiter et gérer le diabète, la cardiopathie, l'insuffisance gonadique. La vitamine C est contre-indiquée car il y a un risque de décompensation de la cardiopathie(17). Il faut vacciner contre l'hépatite B.

7.8.2. Phlébotomies :(190, 194)

- **Phase d'attaque :** Une saignée doit être pratiquée à raison de 500 ml/ semaine. Cette phase peut durer de 3mois voire 3 ans selon la quantité de fer en surcharge. Il faut pratiquer une FNS/ mois, une ferritinémie/ 3mois si le taux initial est >1000 ng/ml puis 1x/mois. 500 ml de sang peut éliminer 200-250 mg de fer ; parfois pour obtenir un bon résultat plus de 100 saignées doivent être pratiquées sur 24 semaines au minimum.
- **Phase d'entretien :** A vie il faut pratiquer une saignée de 500 ml/mois voire par 3 mois selon les cas des malades, pour maintenir une déplétion ferrique. Les saignées ont une efficacité devant la mélanodermie et l'asthénie. Elles sont inconstantes sur l'atteinte cardiaque, le diabète et les atteintes gonadiques mais

elles sont nuls devant les manifestations articulaires. Les lésions de cirrhose et de fibrose quant à elles, persistent et nécessitent une surveillance particulière(191).

- Contre-indications : anémie, IHC sévère, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, un âge avancé.

7.8.3. Deferrioxamine :(DESFERAL)

Indiqué si contre-indication aux saignées ou mauvaise tolérance. Son mécanisme d'action est qu'il élimine le fer par voie urinaire. Sa posologie est de 20-40 mg/kg/J en perfusion nocturne sous cutanée 5 jours sur 7.

7.8.4. La transplantation hépatique :

Elle est rare dans l'hémochromatose, elle est estimée à 1%(161). Le taux de survie à 1 an est de 50%. La plupart des décès de greffe du foie sont causés par des complications cardiaques ou infectieuses(161).

L'efficacité du traitement : (181, 195)

Réduction des réserves de fer dans les tissus à des niveaux normaux, amélioration du sentiment de bien-être, fonction cardiaque améliorée, amélioration du diabète, réduction des douleurs abdominales, diminution de la pigmentation de la peau, normalisation des enzymes hépatiques élevées, inversion de la fibrose hépatique (environ 30% des cas)

La cirrhose n'est pas améliorée ainsi que l'atrophie testiculaire, quant aux arthropathies elles ne sont pas ou très peu améliorées.

7.9. DEPISTAGE :(196, 197)

Doit être réalisé chez toutes les personnes apparentées au premier degré d'un patient CY282+ : frères, sœurs et les descendants(176).

8. LE NASH SYNDROME:

Non alcoholic stéato hepatitis est un trouble dysmétabolique (dysglycorégulation, obésité, dyslipidémie) entraînant une stéatopathie pseudo alcoolique (lésions hépatocytaires centrolobulaires, infiltrat à polynucléaires neutrophiles, corps de Mallory).Elle fait partie des non alcoholic fatty liver disease (NAFLD).Cette stéatose doit être prise très au sérieux car elle peut entraîner la fibrose et la cirrhose par la suite.

Ludwig a inventé en 1981 le nom de stéatohépatite non alcoolique (NASH), pour désigner une affection ressemblant à l'hépatite alcoolique, mais sans abus de l'alcool(198).

8.1. EPIDEMIOLOGIE :

Sa prévalence est de 4% selon une étude menée en Europe de l'ouest(199). Chez les sujets obèses, la prévalence de développer une NASH est de 19% contre 2,7% pour

les sujets maigres(200).L'incidence est en nette augmentation dans les pays industrialisés ; elle était estimée aux USA à 4,2/100 000 par an en 1985 pour passer à 38/100 000 par an en 2000(201). Elle représente 20% des causes de cytolysse prolongée et 70% des cas de cirrhose jusque-là classées cryptogénétiques. Les femmes obèses constituent 75% des patients avec une NASH(202). Elle peut être l'apanage des enfants aussi(201). La cirrhose est présente chez 15% des cas au moment du diagnostic de NASH(203). Les facteurs de risque sont :

- L'obésité retrouvée dans 40% : L'association la plus forte de la NASH est avec une obésité centrale (ou viscérale) plutôt que globale (204, 205).
- La dyslipidémie essentiellement portée sur les triglycérides.
- Le diabète de type II dans 25-75% des cas(200), et chez 2/3 des NASH on retrouve des antécédents de diabète type II dans la famille (204, 206,).

8.2. ETIOLOGIE :

Elle demeure à être élucidée et elle est multifactorielle. Elle peut être primaire avec un syndrome métabolique ou secondaire (chirurgie et médicaments) (207, 208).

8.2.1. Les conditions métaboliques (203, 209, 210) : (Annexe 20)

- Obésité : abdominale par la mesure du périmètre chez les hommes > 102 cm et >88 cm chez les femmes.
- Diabète type II : 25-75% des sujets qui ont une NASH présentent un diabète type II (201).
- Insulino-résistance : glycémie> 110 mg/dl (6,1 mmol/L)
- Perte de poids rapide
- Hyper triglycéridémie :>150mg/dl (1,7mmol/L)
- HDL/cholestérol : <40 mg/dl (1 mmol/L) chez les hommes <50mg/dl (1,3mmol/L) chez les femmes
- Pression artérielle : >130/85 mmHg

8.2.2. Chirurgie (201) :

- Jeuno-iléal by-pass : pour réduire une obésité massive, elle conduit à une perturbation des fonctions hépatiques dans 40% des cas et dans 6% des cas conduit à une NASH.
- Pancréato-duodénectomie, résection intestinale large
- Gastroplastie ou anneau gastrique pour diminuer le poids.

8.2.3. Les médicaments (201) :

La liste est très importante mais ceux-là sont les plus importants (211, 212, 213) :

- Amiodarone : donne une NASH sévère avec risque élevé de décès
- Autres :Tamoxifène, Nifedipine, Diltiazem, Œstrogènes, Glucocorticoïdes, Méthotrexate : surtout si l'âge est avancé avec obésité et diabète ;

Triméthoprim/Sulfaméthoxazole, Chloroquine, Irinotecan, Oxaliplatine sont eux aussi incriminés.

8.3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le mécanisme physiopathologique est multifactoriel et repose sur l'insulinorésistance qui entraîne une hypersécrétion en insuline et un hyperinsulinisme, ce qui entraîne à la longue une défaillance des cellules Bêta du pancréas. La NASH se constitue en plusieurs étapes (213, 214) :

- Phase 1 : l'insulinorésistance avec ou sans complications de surpoids de dyslipidémie ou de diabète, engendre une accumulation des graisses dans le foie. Certains patients sont dans cette phase dans un état d'adaptation.
- Phase 2 : Avec des agressions externes surajoutées (hypoxémie, stress, endotoxémie) il y a inflammation et souffrance hépatocytaire, ce qui conduit aux lésions de la NASH.
 - Activation du métabolisme des lipides :
 - Stress oxydatif et radicaux libres : les hépatocytes deviennent plus vulnérables avec un stress oxydatif qui donne une destruction massive(200).
 - Peroxydation des lipides :
 - Les cytokines : induisent et maintiennent le processus inflammatoire et la fibrogenèse.
 - L'insulinorésistance : elle se traduit par la réduction de la captation du glucose au niveau des tissus cibles particulièrement le muscle, ce qui induit au niveau du foie une augmentation de production de glucose.
L'insulinorésistance est secondaire à plusieurs facteurs dont : la sédentarité, l'excès pondéral, les influences génétiques et l'H T A.
 - Les facteurs génétiques : chez une minorité de patients l'infiltration graisseuse du foie, peut s'accompagner d'une inflammation chronique aboutissant à une fibrose et à une NASH(198, 211).

8.4. CLINIQUE :

Comme dans presque toutes les hépatopathies, la clinique n'est pas très caractéristique. Les sujets sont généralement asymptomatiques même à un stade très avancé de la maladie, hormis une asthénie ou des douleurs abdominales diffuses ou une simple gêne de l'hypochondre droit(215). Dans la plupart des cas il existe un syndrome métabolique avec insulinorésistance, obésité et H T A. Le foie reste normal, toutefois une hépatomégalie est inconstante. Quand elle est retrouvée elle est dure à la palpation. Les signes d'H T P et d'insuffisance hépatocellulaire sont exceptionnels ; 10-25% des NASH syndromes sont diagnostiqués au stade de cirrhose.

8.5. DIAGNOSTIC POSITIF :

Poser le diagnostic de NASH reste très difficile car c'est un diagnostic d'exclusion ; en plus il repose sur les dires des malades qui nient la consommation

d'alcool qui doit être $< 20\text{g/J}$ chez les femmes et $< 30\text{g/J}$ chez les hommes, et pour certains auteurs elle doit être $< 40\text{g/semaine}$ (199). Cependant il faut éliminer d'autres diagnostics: une consommation journalière en alcool $>30\text{-}40\text{g}$, marqueurs sérologiques B, C, D positifs, une HAI évidente (AC AML positif avec un titrage élevé) car les titrages faibles peuvent se retrouver dans les NASH, une Hémochromatose : histologie, Génotype(208). La meilleure définition histologique de la NASH est une stéatose alcoolique – (moins) l'alcool.

8.5.1. Le bilan biologique et hépatique : parfois c'est l'élévation des transaminases essentiellement sur les ALAT qui peut révéler la maladie, toutefois elle est généralement en dessous de 100u/L . Le rapport ASAT/ALAT est <1 , parfois il y a une fluctuation. Dans certains cas les PAL et les GGT peuvent être légèrement augmentés, mais on ne retrouve pas une hyperbilirubinémie avec une baisse de l'albuminémie et augmentation du VGM, qui sont retrouvés dans les stéatoses alcooliques. Une Hypertriglycémie à jeûn est retrouvée et dans 30% des cas une hypercholestérolémie avec des HDL abaissés et des LDL augmentés (216, 217). Le fer sérique peut être augmenté en cas de NASH. La saturation en transferrine et la ferritinémie sont perturbées dans 10-60% des cas. Cependant aucun de ces patients ne présente une anomalie histologique ou génétique qui nous conduit à une hémochromatose(199). Une thrombopénie fait suspecter une fibrose sévère.

8.5.2. L'échographie : C'est un excellent moyen de dépistage, elle a une sensibilité de 100%(206). Au stade de début elle retrouve un foie brillant hyperechogène, à un stade plus avancé, elle retrouve la fibrose de la cirrhose avec surface irrégulière, des signes d'H T P et des nodules de régénération(202).

8.5.3. TDM : Elle a une bonne sensibilité estimée à 93% pour détecter une stéatose de plus de 33% (215).

8.5.4. PBF : La NASH est retrouvée dans 11-15% des cas chez qui on pratique une PBF pour des désordres biologiques hépatiques(218). Elle est très utile si une NASH est suspectée, cependant elle peut retrouver une inflammation portale et/ou lobulaire, une stéatose, une fibrose mais elle ne peut pas prouver l'étiologie (210).

A pratiquer si sujet ayant une cytolysse chronique ALAT $>2\text{X N}$ avec des facteurs prédictifs de NASH et/ou de fibrose.

Les lésions retrouvées sont : une inflammation portale ou périportale, une fibrose, une ballonnisation des hépatocytes, une stéatose, une nécrose focale, les corps de Mallory. Histologiquement il y a trois stades identifiés :

- Dans la forme inactive il n'y a que des signes inflammatoires mineurs
- La NASH subaigüe ou subfulminante est très rare et ne peut être différenciée de la stéatose alcoolique.

- La forme chronique est la plus courante et correspond à l'image typique de la NASH.

La biopsie n'est pas nécessaire chez les sujets jeunes avec un poids normal et les sujets non diabétiques avec des transaminases basses. Différentes graduations ont été décrites dans la littérature, la plus utilisée est le score de Promrat qui se base sur : La stéatose, les lésions hépatocellulaires (ballonnisation, apoptose, nécrose), l'inflammation du parenchyme l'inflammation portale, la fibrose et les corps hyalins de Mallory (218). (Annexe 21et 22)

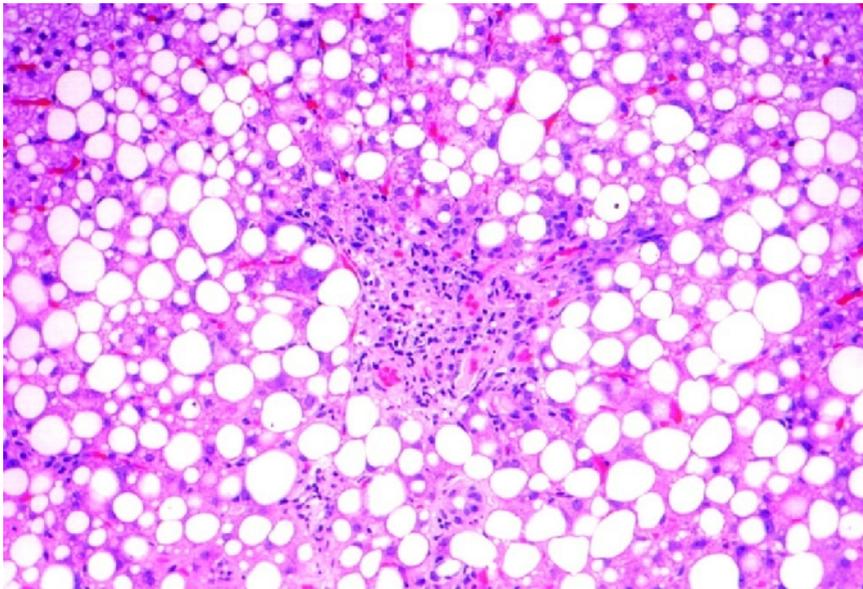


Figure 13 : Coupe anatomopathologique d'une NASH, Corps hyalins de Mallory, dépôts irréguliers, en cordes, bien limités, éosinophiles, parfois en forme de C périnucléaire, souvent dans des cellules ballonnées (201).

8.5.5. Biomarqueurs : Le diagnostic de NASH sans biopsie hépatique reste très difficile à poser. Plusieurs biomarqueurs ont été examinés pour distinguer entre la simple stéatose et NASH ; certains comprennent la protéine C réactive, l'interleukine-6, la ferritine, l'acide hyaluronique, le facteur de nécrose tumorale α , la leptine, l'adiponectine, la résistine et la cytokératine de plasma 18. Un test NASH à 13 variables a été établi, il comprend : l'âge, le sexe, la taille, le poids, les niveaux de triglycérides sériques, le cholestérol, l' α 2-macroglobuline, l'apolipoprotéine A1, l'haptoglobine, la gamma-glutamyl transférase, ALAT, ASAT, et la bilirubine totale (218, 219).

8.5.6. Fibroscan : Il pourrait permettre d'éviter 50 à 60 % des PBH à visée diagnostique, il a une corrélation significative avec le stade de fibrose (206, 219, 220, 221).

Diagnostic de la NASH (223) :

- **Facteurs de risques :** une obésité : H>94 cm, F>80cm, un diabète type 2 des triglycérides élevés.
- **Autres hépatopathies :** Absence de toutes hépatopathies
- **Alcool :** une petite consommation confirmée par le malade, sa famille et les tests de laboratoire.
- **Histologie :** la présence de : macro micro vacuoles, ballonnisation des hépatocytes, corps de Mallory, inflammation portale et/ou lobulaire, la fibrose la cirrhose(199).

8.6. MALADIES ASSOCIEES A LA NASH :(199, 224)

Maladie de Wilson, Tyrosinémie, Abétalipoprotéinémie, Lipodystrophie, Maladie de Weber-Christian, Infection VIH, Maladie d'Andersen, Syndrome de Mauriac

8.7. EVOLUTION :

10% des NAFLD développeront une NASH. L'évolution naturelle de la NASH n'est pas très bien élucidée, mais on sait que ces lésions diminuent à force que la maladie évolue vers la fibrose. Elle est une maladie classée comme bénigne, la mort ne survient que dans 10-12% des cas. Même les lésions histologiques, peuvent se stabiliser dans 53% des cas. L'évolution vers la fibrose est estimée à 25% (225), vers la cirrhose dans 10-43% dans les 5 ans (203, 218) et 3% développeront une IHC(202). Plus l'âge du malade est avancé plus le risque de développer une cirrhose est augmenté(204). Le CHC est rare cependant il a été décrit dans la littérature(199) ; 12% des malades spécialement les diabétiques décéderont avant les 10 ans des suites des complications de la cirrhose(203),15% décéderont de complications cardiovasculaires. Plus la fibrose est installée plus c'est un facteur de mauvais pronostic (226, 227)

8.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- Un alcoolisme chronique avec une consommation déclarée > 30 g/j chez l'homme ou > 20 g/j chez la femme.
- Les autres causes des hépatopathies chroniques : (virale surtout la C, génétique, immunologique...)

8.9. TRAITEMENT :

Le but est d'arrêter le processus de développement vers la cirrhose. Le traitement optimal reste empirique et est limité aux pathologies associées au NASH : diabète, obésité, hyperlipidémie, ceci en évitant toute toxicité hépatique avec les médicaments. Le traitement pharmacologique doit être réservé aux patients ayant une NASH avec fibrose significative, il doit améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire l'inflammation du foie(228). La durée du traitement reste à déterminer (à vie ?) (229).

8.9.1. Diminution de la masse corporelle : Une perte de poids de 10-30 Kg est recommandée, mais elle doit être faite lentement, ceci peut stabiliser la stéatose du foie car une diminution rapide peut conduire à une fibrose voire une cirrhose. Il est donc recommandé une perte de 500g/semaine chez les adolescents et de 1400-1600 g/semaine chez les adultes (200).

8.9.2. Traitement du diabète : Le diabétique doit être pris en charge de façon adéquate avec régime bien expliqué et insulinothérapie adaptée.

8.9.3. Médicaments utilisés dans la NASH :

- **La Metformine** : c'est un biguanide, son principe est qu'elle diminue l'insulino-résistance, et de ce fait elle diminue les lésions hépatiques nécrotique-inflammatoires.
- **Clofibrate** : Le clofibrate s'emploie pour diminuer le cholestérol et plus particulièrement les triglycérides sanguins. La dose utilisée est de 2g/J, il semble donner de très bons résultats après une année de traitement.
- **Gemfibrozil** : est un acide phénoxy-pentanoïque non halogéné. C'est un agent hypolipémiant qui régule les fractions lipidiques. Contrairement au précédent en plus de l'abaissement des VLDL dans le sérum, il diminue la mobilisation des acides gras des tissus adipeux périphériques. Utilisé à la dose de 600mg/J sur une durée de 4 semaines, il semble agir sur la diminution des TGP(199).
- **AUDC** : utilisé à la dose de 10-15mg/kg/J, il peut réduire voire normaliser les ASAT dans 40% des cas et les GGT dans 30% des cas. Ces résultats sont meilleurs si le malade suit un régime hypocalorique. Il peut réduire aussi la stéatose du foie (199, 230).
- **Betaineglucuronate** : il augmente la concentration hépatique de la S-adénosylméthionine (SAME), ce qui améliore la stéatose. Il est utilisé à la dose de 20g/J. Une étude a montré son efficacité sur la diminution des transaminases, la stéatose, l'activité inflammatoire et la fibrose (199, 229).
- **La vitamine E** : (Tocopherol) c'est un antioxydant direct. La vitamine E supprime l'expression des anti TNF α , IL-6, IL-8 et celle du gène qui code pour le collagène hépatique. Elle réduit aussi la TGF- β , une cytokine qui a un rôle très important dans la fibrogènes (199, 232). Elle est donnée à la dose de 500 mg/J.
- **Metronidazole** : antibiotique efficace sur les anaérobies. Utilisé dans les NASH qui sont dues à une prolifération bactérienne ou chez les malades qui ont subi une chirurgie impliquant un by-pass intestinal.
- **N-acetylcysteine** : c'est un antioxydant indirect. Utilisé à la dose de 1g/J, il semble efficace sur les transaminases.
- **Taurine** : semble être un facteur lipotrope (223).

8.9.4. Transplantation hépatique : Chez certains malades les plus gravement atteints, une transplantation hépatique a été proposée. Un taux de survie a été évalué à 83% à 5 ans (1). Une prise en charge précoce, une perte de poids dès le début et la

gestion médicale des comorbidités métaboliques sont nécessaires pour minimiser le risque d'arriver au stade de transplantation (233).

8.10. SURVEILLANCE :

Elle doit être : Clinique avec BMI, critères métaboliques/3 mois, les Transaminases/3mois, HOMA/6 mois, les marqueurs de fibrose/6 mois, une échographie/an et une PBH à 2 ans. L'histologie hépatique reste le critère principal d'efficacité des traitements pharmacologiques(224).

(Annexe 23)

9. LE DEFICIT EN α 1ANTI TRYPSINE:

C'est une maladie métabolique congénitale affectant le foie ; transmise selon un mode autosomique récessif avec expression co-dominante. Le déficit peut affecter le poumon, la peau et le foie donnant une cholestase dès l'enfance. C'est une des causes rares de la cirrhose. C'est la plus fréquente des anomalies génétiques qui engendrent une pathologie hépatique chez le nouveau-né.

Elle a été décrite en Suède la première fois par Laurell et Eriksson en 1963.

9.1. EPIDEMIOLOGIE :

Aux USA : 1/2000 naissances est homozygote pour la mutation du gène Piz (phénotype ZZ ou SS) (234). En France on estime le nombre d'individus atteints de déficit en α 1 anti trypsine à 10000 personnes. L'incidence est plus développée en Europe du nord notamment en Scandinavie. Chez les hispaniques, les noirs et les asiatiques elle est moins importante (235, 236). Elle touche deux tranches d'âge, les nouveau-nés et les adultes de plus de 50 ans. Le déficit homozygote en α 1anti trypsine représente 0,2% des étiologies des cirrhoses.

Les fumeurs PiZZ ont un risque de mortalité significativement plus élevé que la population générale (237). La détection précoce des déficits en AAT est importante afin de mettre en œuvre des mesures de protection telles que l'arrêt du tabac (238).

Seulement 8% de la population PIZZ ont une maladie du foie cliniquement significative dans les 20 premières années de la vie (235).

9.2. PHYSIOPATHOLOGIE :

L' α 1anti trypsine est une glycoprotéine sérique synthétisée par les hépatocytes essentiellement mais aussi monocytaire, broncho alvéolaire et épithéliale. Il est responsable de 90 % environ de l'activité antiprotéasique ayant comme propriété d'inhiber la trypsine et de façon plus générale les protéases. Il est le plus abondant dans le sang et fait partie de la famille des serpins.

La dégradation des protéases se fait par liaison à l' α 1AT. Le sérum contient 2-4 g/L d'AAT.L'allèle normal est M (piMM) pi= protéase inhibitor. Ce génotype est celui de 90% de la population générale(239).

La transmission est autosomique co-dominante et il existe plus de 75 différentes mutations qui ont été décrites, mais deux types de mutation du gène sont les plus fréquentes et elles engendrent un déficit partiel de cet inhibiteur. L'une d'elles est la mutation S qui engendre chez l'homozygote une baisse de 40% de la concentration en AAT. L'autre est la mutation Z, elle entraîne des conséquences plus sévères avec en cas d'homozygotie piZZ une diminution de 85% de la concentration de l'AAT(240). Le gène est situé sur le chromosome 14. Le gène muté produit un α 1anti trypsine instable qui précipite dans le réticulum endoplasmique sous forme de globules PAS positifs (14, 241). La physiopathologie de la lésion hépatique résultant de l'accumulation de l' α 1anti trypsine Z est non encore élucidée. Le rôle du déficit hétérozygote de l' α 1anti trypsine comme cause de cirrhose est controversé (239, 242, 243). (Annexe 25)

9.3. CLINIQUE :

80% des sujets avec génotype PiZZ ne présentent aucune manifestation clinique et celles-ci sont présentes seulement chez 20% des sujets homozygotes.

9.3.1. Atteinte hépatique :

10% seulement des nouveau-nés atteints de déficit en α 1anti trypsine développeront une atteinte hépatique. Et seulement 3% développeront des désordres sévères(240). La présentation peut être une hépatite fulminante ou une IHC.

- Chez le nouveau-né : la manifestation principale est une hépatomégalie avec une cholestase dont l'évolution est :
 - Chez 50% : cirrhose et décès entre l'âge de 1 à 20ans
 - Chez 50% : la cholestase s'améliore progressivement

Très rarement la cholestase ne régresse pas et évolue vers la cirrhose chez 3% des patients, elle apparaît entre l'âge de 2 à 20 ans.

- Chez l'adulte :
 - Hépatite chronique active
 - Syndrome d'HTP
 - Et/ou cirrhose macro nodulaire avec risque augmenté de CHC.

Approximativement 40% des déficits en AAT auront une cirrhose et 15% auront un CHC. Il est à noter que l'association pulmonaire et cirrhose est rare(234).

9.3.2. Atteinte pulmonaire : Emphysème pulmonaire sévère chez les sujets non-fumeurs.

9.4. DIAGNOSTIC POSITIF :

- **Dosage de l' α 1anti trypsine sérique :** Il est $<0,5g/l$ mais il y a de faux positifs notamment l'inflammation, les tumeurs malignes, la grossesse, et les médicaments à base d'œstrogène. Il ne doit être effectué qu'en cas de génotype piZZ (161, 234).

- **Dosage de l'électrophorèse des protéines** : Elle montre une diminution de l' α 1 anti globuline, celle-ci peut être normale ou augmentée en cas d'inflammation.
- **Typage phénotypique par ELISA**: M, Z, S sont analysés dans l'ordre pour étayer un diagnostic.
- **PBF** : Elle montre le stade de la maladie et on peut retrouver **(239)** :
 - Paucité des voies biliaires, une cholestase, des modifications inflammatoires minimes.
 - Quelques Globules PAS + dans les hépatocytes et cellules de Kupffer avec digestion amylasique. Ils représentent les dépôts d'AAT, ils sont abondants parfois mais il n'y a pas de corrélation entre leur abondance et la gravité de la maladie**(242)**.
 - Une immuno-histochimie retrouve un AC anti AAT.

Avec l'âge, les anomalies histologiques peuvent se résoudre ou évoluent vers la cirrhose qui peut être macro ou micronodulaire **(240)**

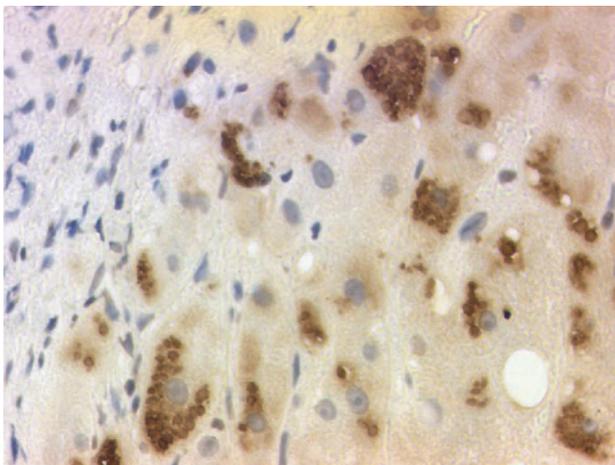


Figure 14: Alpha 1 antitrypsine avidine-biotine peroxydase **(239)**.

9.5. EVOLUTION :

Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est élevé**(14)**, il est estimé à 30%**(161)**. Les résultats de la transplantation des cirrhoses suite à un déficit en AAT sont excellents, plus de 92% de survie à 5 ans**(234)**.

9.6. TRAITEMENT :

Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette pathologie. Le plus important réside dans l'arrêt de l'intoxication tabagique, pour éviter l'évolution du développement d'un emphysème pan lobulaire. A un stade développé de cirrhose, la transplantation hépatique est la seule alternative, elle corrige la cholestase, la cirrhose et le déficit en AAT aussi**(14)**. Perspectives : thérapie génique, thérapie de remplacement, les chaperonnes chimiques **(234, 240)**.

10. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE:

Elle reste dans certaines situations la seule alternative possible. La survie après une transplantation du foie est en constante amélioration.

10.1. HAI : La TH n'est envisagée que dans les stades terminaux de la pathologie.

En Europe L'HAI, représente une indication de la TH dans 2,6% des cas et dans 5,9% aux USA (6).

La survie est estimée dans 80-90% des cas à 5 ans (36).

Les indications d'une transplantation sont :

- Une non réponse à un traitement immunosuppresseur.
- Une aggravation du stade de l'hépatopathie.
- Une non réponse à un traitement bien conduit après 3-4 ans.
- Les stades terminaux de la maladie, cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire.

Selon les données de la littérature, particulièrement chez les jeunes des cas de réapparition d'HAI sur foie transplanté ont été décrits chez 26 à 42% des cas. Dans la majorité des cas, les récurrences surviennent dans les cinq années qui suivent la TH, et elles sont dénommées « les hépatites auto-immunes des post transplantés » (37).

10.2. CBP: Seule option qui reste pour les malades aux stades terminaux de la maladie. Selon Poupon R, elle est indiquée si deux de ces paramètres sont réunis (45, 62,88, 89, 90) :

- La bilirubinémie qui dépasse 3 mg/dL et elle devient formelle à plus de 6 mg/dL
- une cirrhose compliquée d'ascite.
- une hypertension portale sévère.
- une encéphalopathie hépatique.
- un « Mayo risk score » supérieur ou égal à 7,8
- un « Meld score » supérieur à 12.

Les cas de ductopenie rapide sont candidats à une transplantation hépatique, même en l'absence de signes cliniques ou histologiques de cirrhose (62, 281).

Selon les données de la littérature les, la survie à 5 ans est de 80 à 85%, (64, 88, 89).

La cholestase disparaît, les AC persistent mais à un titrage plus faible. Une récurrence de la maladie dans les 10 ans sur le greffon a été décrite dans 20-25% (43, 53). Il n'y a pas de corrélation entre le taux du titrage et le risque de récurrence de la maladie (40). La majorité des décès se produisent dans les trois

mois qui suivent la transplantation du fait du rejet du greffon ou de l'infection. La masse osseuse se restaure dans les deux années qui suivent la TH **(90)**.

Selon Manns MP et al, l'HAI ne représente que 4% des TH, car celle-ci est réservée pour les cas d'hépatites fulminantes chez les adultes jeunes. Le traitement immunosuppresseur permet une amélioration et évite de ce fait la transplantation **(280)**.

10.3. CSP : La TH est le seul traitement dont l'efficacité est établie **(92, 89)**. Elle n'est discutée que si la maladie est très avancée, mais elle doit être considérée à temps, du fait de la hantise de la dégénérescence du cholangiocarcinome. Cependant la découverte de celui-ci au cours de la transplantation nécessite un protocole spécial **(14, 88, 131)**.

Elle est envisagée s'il y a : **(4, 63)**

- un ictère persistant avec le taux de la bilirubine qui dépasse en permanence 100umol/L
- une apparition d'un syndrome d'IHC
- une ascite
- une hémorragie digestive
- une cirrhose Child-Pugh B et C
- une angiocholite grave ou des épisodes répétés d'angiocholite mal contrôlés par les antibiotiques
- une suspicion de cholangiocarcinome ou de dysplasie biliaire.

La TH n'est pas indiquée si la cirrhose est compensée ; elle est contre-indiquée en cas de cholangiocarcinome patent (sauf s'il est inférieur à 3 cm sans atteinte ganglionnaire) **(92)**. En cas de cholangiocarcinomes, le taux de récurrence est supérieur à 50% **(132)**.

La survie à 3 ans est supérieure à 85% et à 5 ans, elle est estimée entre 70-80% et la qualité de vie est généralement améliorée. Il existe un risque de récurrence de la CSP après transplantation **(88, 132, 133)**. Le risque de dégénérescence colique est majoré, ce qui impose une coloscopie annuelle **(134)**. Chez certains patients il se développe une colite post transplantation qui n'existait pas auparavant.

Des facteurs de risque de récurrence après TH ont été mis en évidence notamment, le sexe masculin, l'âge avancé du donneur, une MICI associée, un rejet aigu résistant aux corticoïdes **(88)**.

10.4. MALADIE DE WILSON : Le traitement au D Pénicillamine à lui seul peut améliorer de manière spectaculaire la fonction hépatique. La TH ne concerne que 5% des patients. Largement débattue, elle peut être discutée si l'atteinte du foie est grave. Une atteinte cérébrale avec des symptômes neuropsychiques

sans atteinte hépatique ne constitue pas une indication à la greffe et les deux indications majeures restent **(173)**:

- une hépatite fulminante
- un stade avancé de la cirrhose ou de l'H T P, ne répondant pas aux chélateurs

Les indications sont discutées devant une détérioration neurologique progressive et absence d'amélioration avec un traitement médical correct **(165)**. La décision doit être prise rapidement, car le stade de lésions neurologiques peut être irréversible **(165, 173)**. Le métabolisme du cuivre se normalise rapidement après une TH ; quant à la surcharge dans les organes elle se fait de façon plus lente **(282)**. La survie à cinq ans est de 73% **(1)**.

10.5. HEMOCHROMATOSE : L'hémochromatose est une hépatopathie chronique à évolution potentiellement cirrhogène ; la transplantation doit être envisagée en priorité pour le carcinome hépatocellulaire.

Toutefois elle reste rare, et est estimée à 1% **(161)**. La survenue d'une IHC ou d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes doit faire discuter une transplantation hépatique. Pour le CHC, il faut qu'il soit de petite taille et diagnostiqué précocement **(1)**. Le taux de survie à 1 an est de 50%. La plupart des décès post greffe ont pour origine des complications cardiaques ou infectieuses **(161)**.

10.6. NASH SYNDROME :

Watt K D, rapporte qu'une prise en charge précoce, avec une perte de poids et la prise en charge des comorbidités sont nécessaires pour minimiser le recours à la transplantation **(233)**.

Selon Beckebaum S et al, chez les malades les plus gravement atteints, une transplantation hépatique a été proposée, et le taux de survie a été estimé à 5 ans à 83% **(1)**.

Aux USA elle devient la 2eme indication de TH, par contre en Europe elle ne représente que moins de 5% des cas **(283)**.

10.7. DEFICIT EN α 1ANTI TRYPSINE : A un stade développé de cirrhose, la TH est la seule alternative, elle corrige la cholestase, la cirrhose et le déficit en AAT aussi **(14)**.

Problématique

Les hépatopathies non virales sont assez souvent fréquentes dans notre pratique quotidienne. Elles représentent 50% de notre consultation d'hépatologie. Elles sont essentiellement représentées par les hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive et hépatite auto-immune), les stéatohépatites non alcooliques et les maladies métaboliques (hémochromatose, maladie de Wilson et déficit en α_1 antitrypsine). Cependant chez certains malades, sont présents d'une part des signes de CBP ou de CSP et d'autre part des signes d'HAI, de façon simultanée ou successive. Le terme d'Overlap syndrome (ou syndrome de chevauchement) ou forme mixte est alors employé. Ces formes posent de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Toutes ces pathologies sont caractérisées par une diversité du tableau clinique, biologique et immunologique.

La majorité des études publiées, ont été réalisées en Europe et aux USA, mais Sous notre climat Africain et Algérien elles sont rares. Localement nous n'avons trouvé aucune étude ou éventuelle publication relative à ces pathologies dans l'ouest algérien, de plus nous ne disposons d'aucune donnée quel qu'elle soit.

Hypothèse de recherche

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des hépatopathies non virales méritent d'être approfondies. Sont-elles identiques avec les données de la littérature ou présentent-elles certaines particularités propres à notre région de l'ouest algérien.

Par ailleurs, quelque soit le type d'hépatopathie chronique, il s'y associe un risque reconnu de cirrhose avec ses complications responsables de la morbidité, le délai de survenue est variable d'un malade à un autre.

Devant une hépatopathie chronique, il est impératif d'évaluer le risque pour le patient d'être atteint de cirrhose, pour cela il faut rechercher s'il existe ou pas certains facteurs prédictifs de fibrose et de cirrhose dans

chaque hépatopathie afin d'établir une stratégie de prise en charge avant la survenue des complications. La plus redoutable réside dans le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

- Estimer la fréquence des différentes Hépatopathies chroniques non virales.
- Etudier leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives.

Objectifs secondaires :

- Identifier les sujets ayant un risque élevé d'être atteint de cirrhose.
- Identifier les cas éligibles à la transplantation hépatique.

1. – TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique rétrospective allant de 2007 à 2010 et prospective de 2011 à avril 2014, portant sur 219 patients.

Les patients pris sont ceux qui présentent une hépatopathie chronique non virale quel que soit son stade évolutif, suivis durant la période 2007-2014.

Ces patients sont recrutés sur des fiches uniformisées. Ils sont adressés par les différentes structures médicales de l'ouest algérien.

2. – PROVENANCE DES MALADES :

Les malades étudiés sont tous originaires de l'ouest algérien qui émanent des différents services hospitalo-universitaires d'Hépatogastro-entérologie des:

- CHU Tlemcen.
- EHU 1^{er} Novembre –Oran.
- CHU Oran.
- CHU Sidi Bel Abbés.

3. – POPULATION D'ETUDE :

3.1- CRITERES D'INCLUSION :

Sont inclus dans l'étude tous les patients adultes (âge supérieur à 16 ans), quel que soit le sexe, présentant une hépatopathie chronique non virale, quel que soit son stade évolutif à savoir :

- Les hépatopathies auto-immunes représentées par la cirrhose biliaire primitive (CBP), l'hépatite auto-immune (HAI), la cholangite sclérosante primitive (CSP), et les overlap syndromes.
- Les Stéatohépatites non alcooliques.
- Les maladies de surcharge (Wilson, Hémochromatose).
- Le déficit en alpha1 antitrypsine.

En cas de cirrhose, le diagnostic est établi sur l'association de signes cliniques, biologiques, endoscopiques, échographiques et histologiques.

Les malades de notre série ont été retenus selon des critères propres à chaque pathologie qui sont :

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

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

- Absence d'autre cause

- Présence d'auto-anticorps à un taux significatif
- Gammaglobulines ou IG > 1,5N
- Hépatite d'interface à la ponction biopsie du foie

Score modifié de L'HAI

Diagnostic : - Certain > 15 avant traitement

> 17 après traitement

- Probable : 10-15 avant traitement

12-17 après traitement

- **Critères diagnostiques de la CBP :**

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

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

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

L'augmentation des IgM bien que fréquemment élevée ne fait pas partie des critères retenus lors de l'EASL ou de l'AASLD.

Le diagnostic de CBP séronégative est retenu après exclusion des autres étiologies des cholestase.

- **Critères diagnostiques de la CSP :**

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

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

- **Critères diagnostiques de l'Overlap syndrome :**

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

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

- **Critères diagnostiques de la maladie de Wilson : (17, 152)**

- Le diagnostic repose sur :
 - Le terrain : sujet jeune, antécédents familiaux de maladie de Wilson
 - Anneau de Kayser Fleischer
 - Céruloplasmine plasmatique abaissée et cuprurie élevée
 - Cuivre intra hépatique élevé
- Si symptomatologie évidente une simple céruloplasmine élevée est suffisante pour poser le diagnostic.
- Si asymptomatique : il faut réaliser tous les dosages biochimiques et le dosage du cuivre hépatique.

- **Critères diagnostiques de l'Hémochromatose :**

- Anomalies modérée des tests hépatiques
- Augmentation de la saturation de transferrine.
- Augmentation de la ferritine sérique.
- Test génétique (mutation C282 Y)

- **Critères diagnostiques des NASH :**

- Hypertransaminasémie (éliminer les autres causes)
- Contexte métabolique évocateur : une obésité : H>94 cm, F>80cm, un diabète type 2 des triglycérides élevés.
- Chez les malades qui ne sont ni obèses ni diabétiques, et qui n'ont pas les critères nécessaires au diagnostic de syndrome métabolique, il convient de déterminer le score HOMA-IR ou QUIKI
- la présence à la PBF de : Macro micro vacuoles, ballonnisation des hépatocytes, corps de Mallory, inflammation portale et/ou lobulaire, la fibrose la cirrhose (199)

- **Critères diagnostiques du déficit en alpha1 anti-trypsin**

- Taux plasmatique bas de l' α_1 AT
- Phénotype PiZZ.
- PBH : Quelques Globules PAS et a l'immuno-histochimie retrouve un AC anti AAT

3.2. - CRITERES D'EXCLUSION :

Sont exclus de l'étude, tous les patients présentant:

- Les hépatopathie virale chronique.
- Les cirrhoses d'origine iatrogène.
- Les hépatopathies alcooliques
- Les hépatopathies post médicamenteuse
- Les cirrhoses biliaires secondaires
- Les granulomatoses hépatiques.
- Les malades atteints du syndrome de budd chiari

Sont exclus aussi tous les malades ayant un âge inférieur à 16 ans et les malades connus porteurs d'une hépatopathie non virale avant 2007 et les non résidants dans l'ouest algérien.

On n'a pas inclus 3 patients qui avaient un Overlap syndrome HAI/hépatite C, car notre travail s'adresse aux hépatopathies non virales.

4. – METHODOLOGIE :

4.1. Diagnostic : Tous les patients ont bénéficié d'une exploration :

- **Cliniques :**

Lors de l'interrogatoire nous avons recherché des pathologies similaires dans l'entourage familial, la consommation de médicaments, la prise chronique d'alcool, un séjour à l'étranger, la notion de transfusion sanguine ou une profession exposée et l'existence d'une MICI associée.

Les signes cliniques lors du diagnostic initial sont notés : l'état du foie peut être normal ou on retrouve une hépatomégalie, une atrophie hépatique ou bien un dysmorphisme ; cela dépend du stade de l'hépatopathie sous-jacente. On doit rechercher aussi une splénomégalie, des signes d'hypertension portale et des signes d'insuffisance hépatocellulaire. On recherchera aussi des xanthélasmas, un purpura, un ictère avec des lésions de grattage, sans oublier les signes de décompensation et de dégénérescence.

- **Caractéristiques biologiques et immunologiques :**

- Le bilan biologique comporte la détermination des activités sériques des aminotransférases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines de la GGT de la bilirubinémie du taux de prothrombine et du facteur V, de l'albuminémie. Un dosage

spécifique de fer et de cuivre est fait en fonction de la pathologie suspectée. Une électrophorèse des protéines a été demandée. Chaque malade a bénéficié d'un bilan lipidique et d'une glycémie.

- Le bilan immunologique comprend : Une sérologie virale en premier lieu. Des anticorps anti-mitochondries M2, anticorps antinucléaires, anticorps anti muscle lisse de spécificité anti-Actine, anticorps anti LKM1 sont demandés selon le contexte.
- **Bilan Morphologique :**
Nous avons demandé pour tous nos malades :
 - Fibroscopie OGD, à la recherche de varices œsophagiennes, de varices gastriques, d'une gastropathie hypertensive.
 - Echographie Abdominale : étude du foie avec recherche de nodules hépatiques, recherche d'une circulation veineuse collatérale profonde ou d'une thrombose porte, appréciation du diamètre du tronc porte.
 - Cholangio-IRM pour l'analyse morphologique des voies biliaires en cas de suspicion de cholangite sclérosante primitive.
 - Colonoscopie en cas de MICI associée à une CSP.
 - Un fibroscan est demandé pour évaluer la fibrose.
- **Caractéristiques histologiques :**
Nous avons demandé une étude histologique du foie par ponction hépatique par voie transcutanée ou par voie transjugulaire quand il y avait une contre-indication, pour déterminer l'étiologie de l'hépatopathie et son stade.

Le diagnostic d'hépatopathie chronique a été retenu sur les données de l'histologie.

L'activité et la fibrose sont quantifiées à l'aide du score Métavir.

Les lésions ont été classées selon la classification de Scheuer en cas de CBP et selon la classification de Ludwig en cas de CSP.

La concentration hépatique en fer et le dosage pondéral du cuivre n'ont pu être fait par manque de moyens techniques.

La stéatose a été recherchée et classée selon son importance minime, modérée, et sévère.

- **Caractéristiques génétiques :**
Des enquêtes génétiques ont été demandées pour les patients atteints de la maladie de Wilson ainsi que de l'hémochromatose.

4.2. Thérapeutique :

Tous nos malades après avoir posé un diagnostic ont bénéficié d'un traitement selon la pathologie sous-jacente.

4.3. Caractéristiques évolutives :

Nous avons suivi l'évolution des malades de façon :

- Clinique : disparition des symptômes
- Biologique : par un bilan hépatique (TGO, TGP, PAL, GGT, TP). Nous avons analysé le taux des plaquettes pour voir s'il y a une amélioration. La ferritinémie a été dosée au cours des hémochromatoses de même pour le coefficient de saturation de la transferrine.
- Morphologique : par une échographie abdominale à la recherche d'une diminution de la stéatose du foie, une IRM Abdominale, une DMO, un Fibroscan quand cela était possible.
- Les malades ont été scorés selon des scores pronostiques notamment le « Mayo risk » pour la CBP et la CSP, et évalué selon le score de Nazer pour la maladie de Wilson.

4.4. Eléments prédictifs de cirrhose :

Nous avons ensuite essayé de rechercher pour chaque hépatopathie s'il existe des éléments prédictifs de cirrhose, cliniques biologiques, morphologiques ou autre.

4.5. Ethique :

Il n'y a pas eu de problème d'éthique concernant notre étude, puisque tous les examens pratiqués, font partie du bilan des hépatopathies et que les thérapeutiques utilisées sont indiquées dans l'ensemble des guidelines.

5. – SUIVI DES PATIENTS :

Nous noterons au cours du suivi :

- La durée du suivi
- Le nombre d'hospitalisations et leur date après le diagnostic initial.
- Les différentes complications survenues.
- Les décès : date par rapport au diagnostic initial, ainsi que la cause.
- Les candidats à une greffe hépatique.

Le suivi est interrompu en cas de décès du patient ou s'il est perdu de vue.

5.1. Rythme de suivi :

Nous avons suivi nos malades de façon régulière à notre consultation pour instaurer un traitement, pour le surveiller et pour surveiller l'avenue de complications.

Selon les recommandations de l'AASLD nous avons procédé à une surveillance comme suit :

- Tous les 6 mois : examen clinique, tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP) et marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9).
- Annuellement par une imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire), une coloscopie avec biopsies systématiques par une élastométrie chaque fois qu'on a pu.
- Tous les deux ans par FOGD pour guetter la survenue de VO.

- Tous les 4 ans : une DMO, un dosage sérique des vitamines liposolubles.
- En cas de cirrhose constituée, il est recommandé de faire un dépistage semestriel par échographie et dosage des Alpha fœtoprotéines

5.2. Moyens de surveillance :

La surveillance est basée sur :

- Un interrogatoire précis, à la recherche de complications ou d'effets secondaires des médicaments prescrits.
- Un examen clinique complet à la recherche de décompensation de l'hépatopathie ou de la cirrhose. Il faut toujours avoir la hantise d'une dégénérescence à type de CHC.
- Le poids des patients est régulièrement mesuré
- Un bilan biologique est régulièrement demandé et comporte : une FNS, un bilan hépatique complet, une électrophorèse des protéines, des marqueurs tumoraux.
- Une endoscopie a type de FOGD, ou de colonoscopie
- L'imagerie du foie a type d'échographie, de bili IRM
- Une élastométrie
- Une densitométrie osseuse pour évaluer l'ostéopénie et le risque fracturaire.

5.3. La réponse au traitement :

A été évaluée comme suit :

- Une réponse complète représente une complète normalisation des paramètres biologiques, chez un sujet après un traitement d'entretien.
- Une réponse partielle : représente les cas où il y a une amélioration clinique avec une diminution des paramètres biologiques dans 50% des cas, avec une diminution ultérieure sans pour cela aboutir à une normalisation complète.
- Une non réponse au traitement : ce sont les malades qui diminuent leur paramètres biologiques de 50%. Mais après cela on constate une stagnation.
- Un échec thérapeutique : représenté par une détérioration et une aggravation de la maladie clinique, biologique et histologique.

6. – RECEUIL DES DONNEES :

Les informations recueillies auprès des consultants ou à partir des dossiers d'hospitalisations sont reportées sur un questionnaire uniformisé préétablie (voir annexes), comportant les variables d'étude en rapport avec les objectifs assignés. Cette fiche comporte les volets suivants :

- 1ier Volet : Données épidémiologiques : l'identité des malades, les antécédents pathologiques médicaux et chirurgicaux.
- 2ème Volet : Données cliniques

- 3ème Volet : Explorations (biologiques, immunologiques, histologiques, endoscopiques, morphologiques).
- 4ème Volet : Thérapeutique et Evolutif, avec un suivie régulier.

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.

7. – ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES:

7.1. Saisie des données :

Les données sont saisies à partir d'un masque de saisie élaboré par un éditeur de textes utilisé dans le logiciel épi-Info 6.24fr.

7.2. Validation des données :

Avant la saisie, les données sont validées par l'examen de toutes les sources d'information mis à notre disposition et au niveau de la saisie informatique par un contrôle à la saisie et /ou une double saisie.

7.3. Analyse Statistique des données :

L'analyse des données est effectuée sur logiciel Epi-Info version 6.04 fr avec au préalable un contrôle à l'introduction des données avec le module check du programme permettant ainsi de réduire les incohérences et les incompatibilités dans la définition de la variable et de faire respecter les critères d'éligibilité.

Un tri à plat a permis de corriger les données incohérentes et de compléter les données manquantes.

L'analyse statistique des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

Les graphes ont été réalisés avec les logiciels : microsoft word 2010, Med cal (version d'évaluation).

L'étude des fréquences et prévalences pour les variables qualitatives.

L'étude des paramètres de position et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, médiane et écart-type).

L'inférence statistique : on utilise les intervalles de confiance à 95% pour les proportions et les variables quantitatives.

L'utilisation aussi de tests non paramétriques de Student et Fisher ainsi que les tests non paramétriques de Rang, le test de Will Coxon et Man-Withner.

L'analyse multi-variée est basée sur l'étude de la régression logistique binaire.

Une étude de survie est effectuée selon Kaplan-Meier de chaque hépatopathie non virale.

Puis une étude de survie est couplée à l'âge et au sexe.

Moyens et collaboration interdisciplinaire :

La réalisation de ce travail a nécessité la participation de:

- l'ensemble des unités, et le personnel de notre service (consultation, unité d'hospitalisation, personnel médical, paramédical et secrétariat).
- L'unité d'endoscopie.

La collaboration interdisciplinaire indispensable pour ce travail s'est faite grâce aux équipes :

- Service de gastro-entérologie de l'EHUO.
- Service de gastro-entérologie du CHU d'Oran.
- Service de gastro-entérologie du CHU Sidi Belabbès
- Service santé publique de gastro-entérologie (Ain témouchent, Mascara, Mostaganem, Adrar)
- Service de gastro-entérologie de l'HMRU Oran.
- Service de médecine interne du CHU Tlemcen.
- Structures privées et cabinets médicaux.
- Service d'anatomopathologie du CHU Tlemcen et du secteur privé.
- Centres d'imagerie du CHU Tlemcen et du secteur privé.
- Service d'épidémiologie et de prévention du CHU Tlemcen.

1. CRACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE :

1.1. Répartition selon l'étiologie :

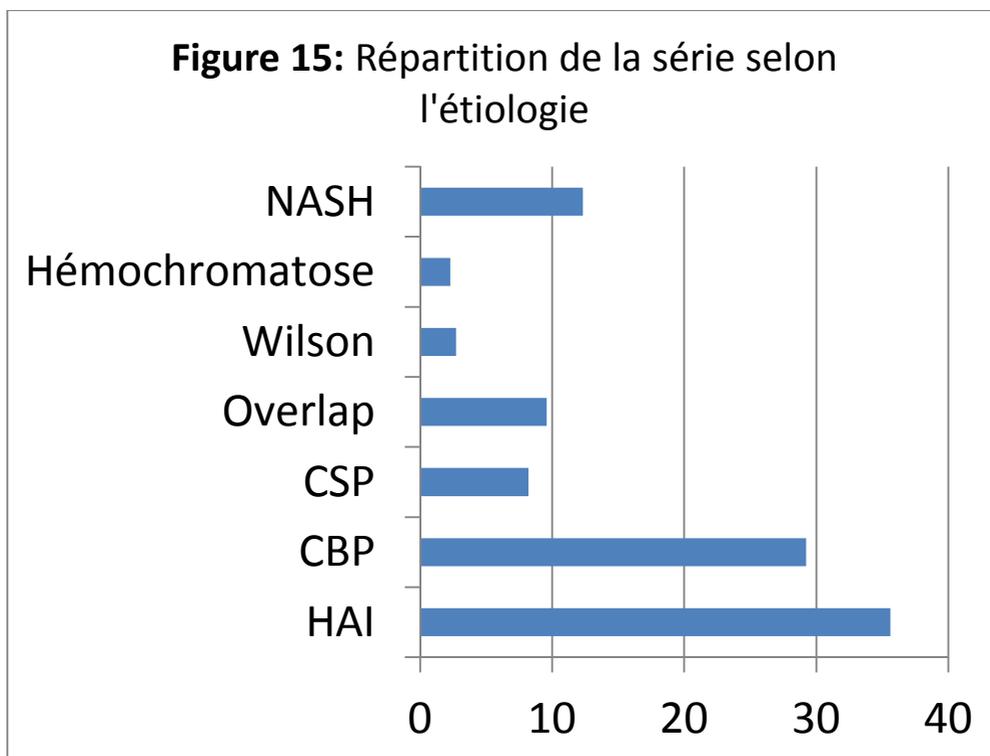
Notre étude a porté sur 219 patients suivis pour hépatopathies chroniques non virales, repartis comme suit :

- HAI : 78 cas
- CBP : 64 cas
- CSP : 18 cas
- Overlap syndrome : 21 cas
- Maladie de Wilson : 6 cas
- Hémochromatose : 5 cas
- NASH : 27 cas
- Déficit en $\alpha 1$ anti trypsine : 0 cas

La pathologie auto-immune hépatique représente 181 cas de notre série ce qui représente 82,64%.

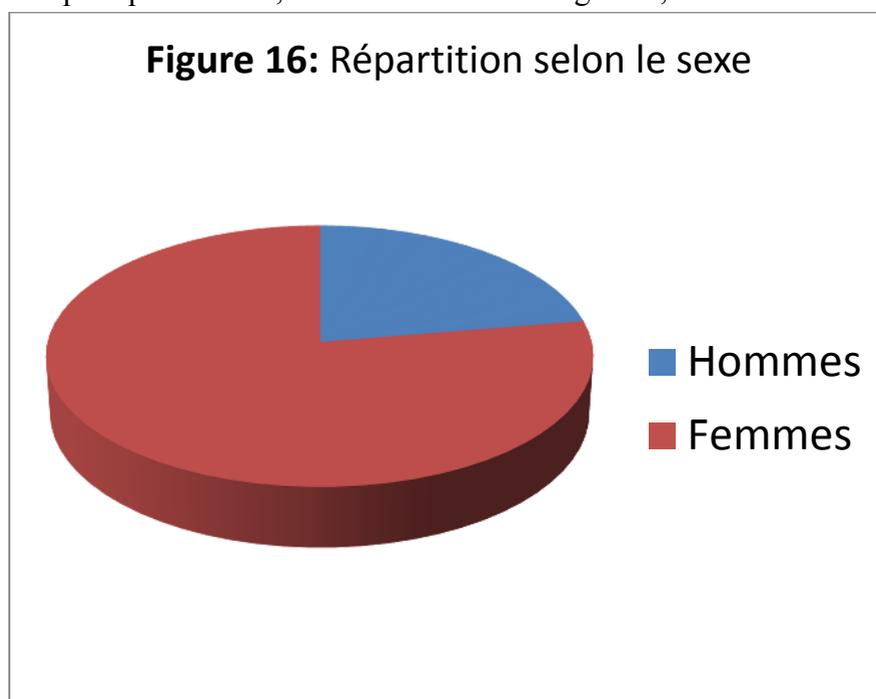
Tableau I : Répartition selon l'étiologie.

Maladie	Nombre	%
HAI	78	35,61
CBP	64	29,22
CSP	18	8,21
Overlapsyindr	21	9,58
Wilson	6	2,73
Hémochromatose	5	2,28
NASH	27	12,32
Total	219	100



1.2. Répartition selon le sexe :

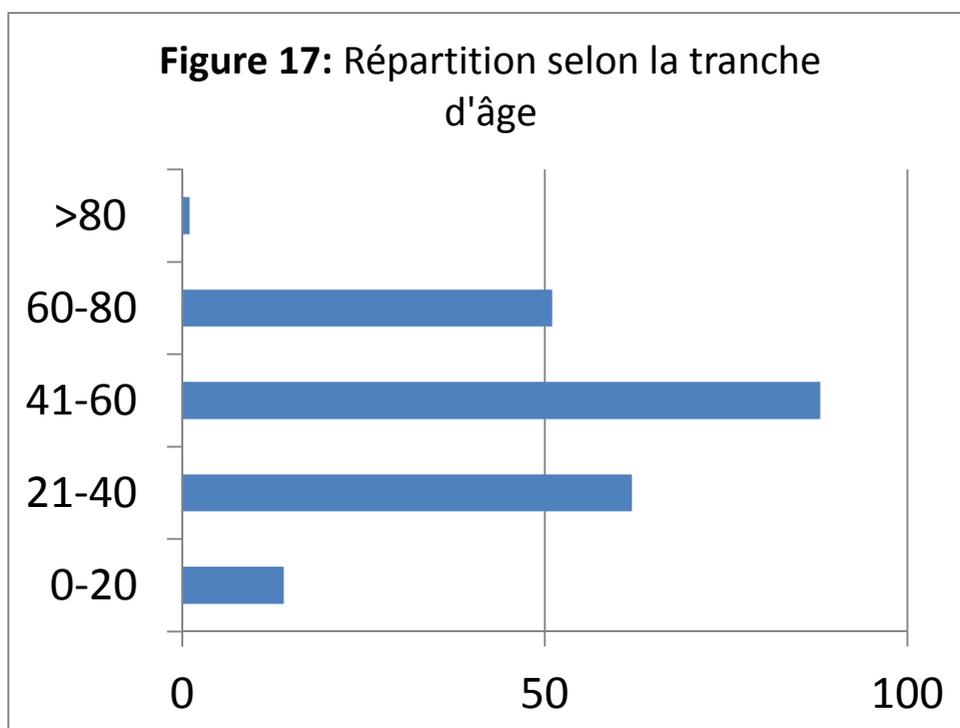
Dans notre série nous avons relevé 49 hommes ce qui représente 22,37 % pour 170 femmes ce qui représente 77,62%. Le sex ratio est égal à 0,29.



1.3. Répartition selon la tranche d'âge :

Tableau II : Répartition selon la tranche d'âge

Tranche	Nombre	%
0-20	14	6,39
21-40	62	28,31
41-60	88	40,18
61-80	54	24,65
>80	1	0,45
Total	219	100



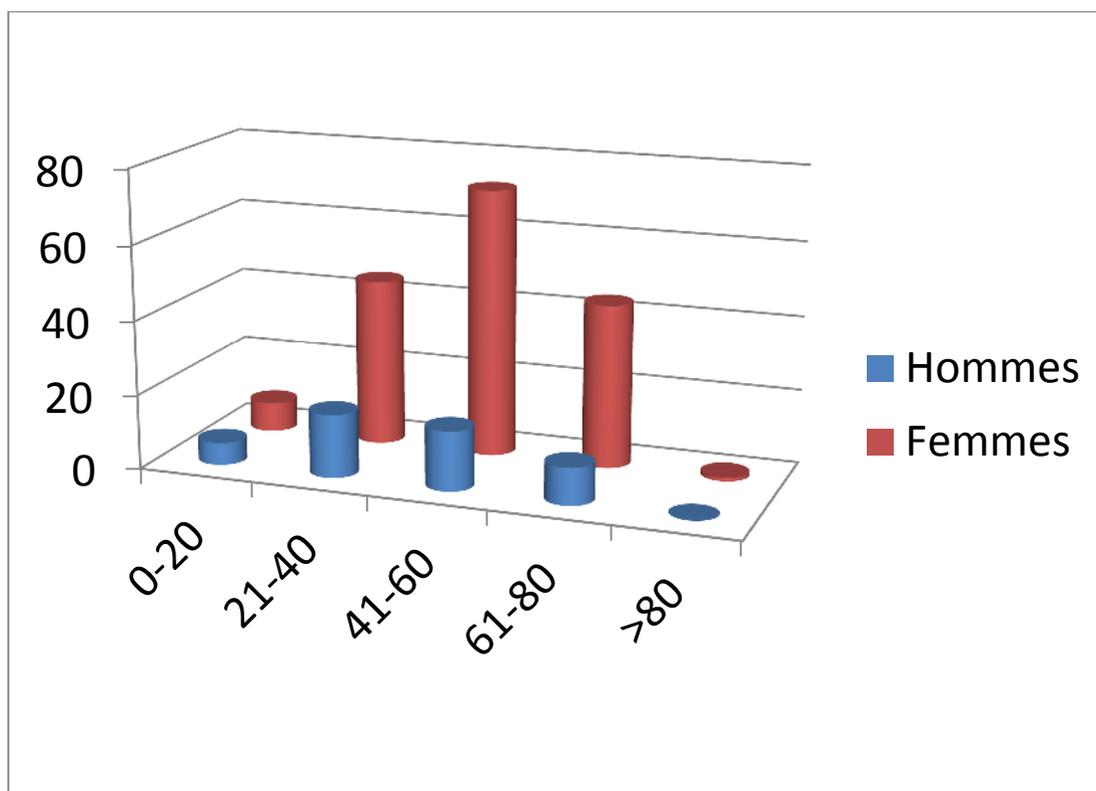
1.4. Répartition selon le sexe couplé à la tranche d'âge :

Tableau III : Répartition selon le sexe couplé à la tranche d'âge

Tranche	Femmes		Hommes	
	Nombre	%	Nombre	%
0-20	8	3,65	6	2,74
21-40	45	20,54	17	7,76
41-60	72	32,87	16	7,30
61-80	44	20,10	10	4,57
>80	1	0,45	0	0
Total	170	77,62	49	22,37

p = 0.294

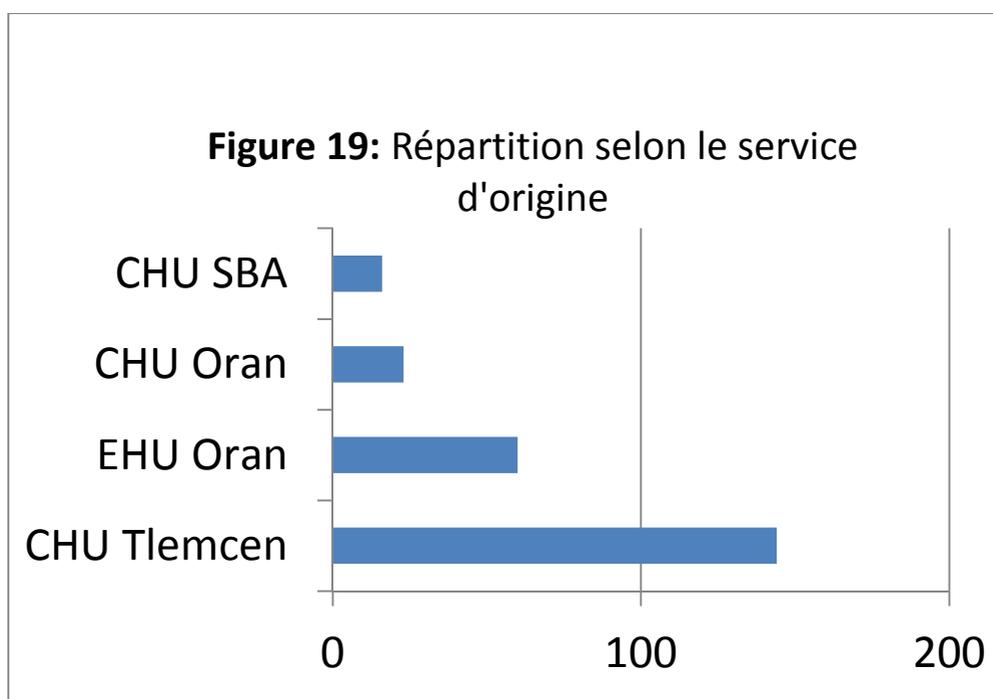
Figure 18 : Répartition selon le sexe et la tranche d'âge



1.5. Répartition selon le service d'origine:

Tableau IV : Répartition selon le service d'origine.

Service	Nbre
HGE CHU Tlemcen	114
HGE EHU	60
HGE CHU Oran	29
HGE CHU Sidi Bel abbés	16
Total	219



1.6. Répartition selon le lieu de résidence :

Tableau V : Répartition selon le lieu de résidence

Wilaya	Nbre	%
Oran	66	30,13
Tlemcen	84	38,35
Mascara	17	7,76
Ain Témouchent	11	5,02
Mostaganem	8	3,65
Sidi bel abbés	20	9,13
Relizane	3	1,36
Bechar	2	0,91
Saida	3	1,36
Bayad	2	0,91
Naama	3	1,36
Total	219	100

1.7. Répartition selon la situation matrimoniale :

Dans notre série nous avons recensé 44 célibataires (20,09%) et 175 mariés (79,9%).

1.8. Répartition selon l'année du diagnostic :

Tableau VI : Répartition selon l'année du diagnostic

<u>Année de diagnostic</u>	<u>Nbre</u>	<u>%</u>
2007	2	0,91
2008	4	1,82
2009	26	11,87
2010	24	10,95
2011	25	11,41
2012	43	19,63
2013	63	28,76
2014	32	14,61
Total	219	100

56 patients étaient diagnostiqués de façon rétrospective

163 patients étaient diagnostiqués de façon prospective

2. CRACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIAQUES ET EVOLUTIVES SPECIFIQUES A CHAQUE PATHOLOGIE :

2.1. HAI :

Epidémiologie :

Nous avons colligé dans notre travail 78 cas d'HAI répartis comme suit :

- HAI de type 1 : 55 cas.
- HAI de type 2 : 9 cas
- HAI séronégative : 14 cas

Les HAI séronégatives ont les mêmes caractéristiques que les HAI de type 1, donc nous étudierons les HAI type 1 et les HAI séronégatives ensembles, ce qui nous fait 69 malades.

2.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé dans notre travail 62 femmes (79,5%) et 16 hommes (20,5%), ce qui nous fait un sexe ratio de 0,25. Donc le rapport de masculinité est de 25 %.

- **HAI 1 :** cette cohorte est constituée de 56 femmes, ce qui représente 71,79% de toutes les HAI et 13 hommes : 16,66%.
- **HAI 2 :** cette cohorte est constituée de 9 patients, 6 femmes (66,7%) et 3 hommes (33,3%)

2.1.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de $42,69 \pm 15,34$ ans avec des extrêmes de 16 à 80 ans. Le mode est situé vers 32 ans et la médiane est de 41,5 ans.

- **HAI 1 :** La moyenne d'âge est de $44,73 \pm 14,83$ ans avec des extrêmes de 18 à 80 ans. Le mode est situé vers 32 ans et la médiane est de 43 ans.

- **HAI 2** : La moyenne d'âge est de $27 \pm 9,06$ ans avec des extrêmes de 16 à 42 ans. Le mode est situé vers 16 ans et la médiane est de 26 ans.

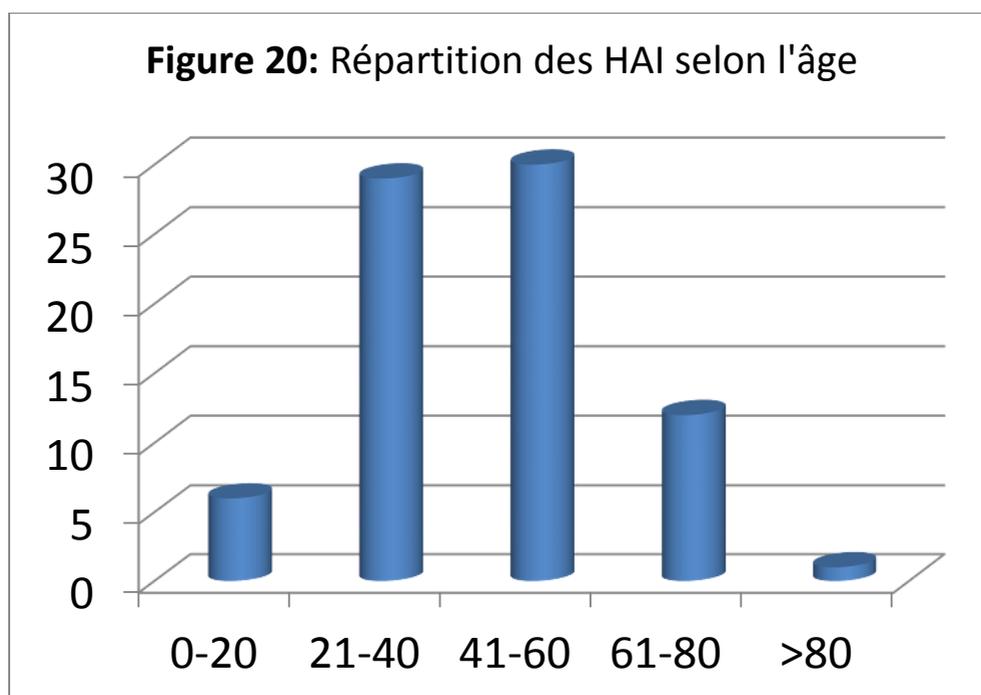
2.1.3. Répartition des HAI selon la tranche d'âge:

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

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	6	7,69
21- 40	29	37,18
41- 60	30	38,46
61- 80	12	15,38
> 80	1	1,28

P=0,039

On remarque que 37,18 % des patients de notre série sont situés dans la tranche d'âge comprise entre 21 et 40 ans et que 38,46 % d'entre eux sont situés dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 59 ans.



CHAPITRE IV : RESULTATS

- **HAI type 1 :**

Tableau VIII : Répartition des HAI de type 1 selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	3	4,34
21- 40	24	34,78
41- 60	29	42,02
61- 80	12	17,39
➤ 80	1	1,44
Total	69	100

P=0,026

- **HAI type 2 :**

Tableau IX : répartition des HAI de type 2 selon la tranche d'âge.

(P= 0,07)

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0-20	3	33,33
21- 40	5	55,55
41- 60	1	11,11
61- 80	0	0
➤ 80	0	0
Total	9	100

2.1.4. L'âge moyen selon le sexe :

- **HAI type 1 :**

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de 43,61±18,09 ans avec des extrêmes allant de 18 à 72 ans. Le mode est situé vers 18 ans et la médiane est de 40 ans.

Pour les femmes :

La moyenne d'âge est de 45±14,15 ans avec des extrêmes de 18 à 80 ans. Le mode est situé vers 32 ans et la médiane est de 43 ans.

Tableau X : Etude de l'âge moyen selon le sexe dans les HAI type 1.

Sexe	Moyenne (Ans)	Médiane (Ans)	Mode (Ans)
Homme	43,61	40	18
Femme	45	43	32

P=0,05

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **HAI type 2 :**

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de $30 \pm 11,53$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 42 ans. Le mode est situé vers 19 ans et la médiane est de 29 ans.

Pour les femmes :

La moyenne d'âge est de $25,5 \pm 8,38$ ans avec des extrêmes de 16 à 39 ans. Le mode est situé vers 16 ans et la médiane est de 25 ans.

Tableau XI : Etude de l'âge moyen selon le sexe dans les HAI type 2.

Sexe	Moyenne (Ans)	Médiane (Ans)	Mode (Ans)
Homme	30	29	19
Femme	25,5	25	16

P=0,06

Clinique :

2.1.5. Analyse des antécédents :

- **Antécédents personnels :**

Tableau XII : Antécédents personnels des patients HAI.

Maladie	Nbre	%
Diabète	24	30,76
Thyroïdite	22	28,20
Cœliaque	13	16,66
Anémie hémolytique	8	10,25
Synd sec	6	7,69
Arthrite	5	6,41
Polyarthrite rhumatoïde	5	6,41
Purpura thrombopénique	5	6,41
Vitiligo	2	2,56
Lupus	1	1,28
Sclérodermie	1	1,28

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **Antécédents familiaux :**

Tableau XIII : Antécédents Familiaux des patients HAI.

Maladie	Nbre	%
Diabète	11	14,1
Thyroïdite	9	11,53
HAI	7	8,97
Maladie cœliaque	2	2,56
Arthrite	1	1,28
Lupus	1	1,28
Synd sec	1	1,28
Vitiligo	1	1,28
Polyarthrite rhum	1	1,28
RCH	1	1,28

La notion d'HAI dans la famille a été retrouvée chez 7 de nos malades.

2.1.6. Début des troubles :

Tableau XIV : Début des troubles.

Mois	Nbre	%
1	10	12,82
3	10	12,82
6	15	19,23
12	22	28,2
24	11	14,1
➤ 48	10	12,82
Total	78	100

2.1.7. Mode de révélation :

Tableau XV : Mode de révélation.

Mode de révélation	Nombre	%
Cytolyse	41	52,56
Ascite	11	14,1
Ictère	19	24,35
Hémorragie digestive	24	30,76
Anémie	2	2,56
Œdèmes des mb inférieurs	5	6,41
Total	78	100

2.1.8. Evaluation de l'état général :

Tableau XVI : Evaluation de l'état général.

OMS	Nombre	%
0-1	29	37,17
2	38	48,71
3-4	11	14,1
Total	78	100

2.1.9. Signes généraux :

Tableau XVII : Signes généraux des HAI.

SG	Nombre	%
Asthénie	12	15,38
Arthralgies	8	10,25
Amaigrissement	3	3,84
Total	78	100

2.1.10. Manifestations cliniques:

Tableau XVIII : Manifestations cliniques.

SF	Nombre	%
Ictère	19	24,35
Synd H T P	50	64,1
Synd IHC	41	52,56
Hépatomégalie	13	16,66
Thrombose porte	8	10,25
Total	78	100

Notons que dans notre série que la maladie s'est révélées par le mode sub fulminant chez 4 patients et par le mode fulminant chez 3 patients, dont une, suite à un help syndrome.

Paraclinique :

2.1.11. Données du bilan standard :

Tableau XIX : Données du bilan standard.

Paramètres	Nbr	%
Anémie	32	41,02
Thrombopénie	47	60,25
VS accélérée	43	55,12
Hyperglycémie	18	23,07
hypercholestérolémie	6	7,69
hypertriglycémie	7	8,97

CHAPITRE IV : RESULTATS

La moyenne de la VS a été estimée à $39,92 \pm 13,73$ mm 1ere H pour les HAI de type 1 et à $37,11 \pm 7,51$ mm 1ere H pour les HAI type 2 ($p=0,008$).

2.1.12. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT** : le taux des ASAT était normal chez 7 patients par contre il était élevé chez 71 patients (91,02%)

Le taux moyen a été estimé à $186,82 \pm 27,15$ UI/L pour les HAI de type 1 et à $295,07 \pm 41,61$ UI/L pour les HAI type 2 ($p=0,007$).

Tableau XX: Taux des ASAT chez les patients HAI.

Taux	Nombre	%
NL	7	7,24
2x NL	28	37,68
3xNL	10	13,04
4xNL	9	13,04
6xNL	7	10,14
10xNL	6	7,24
>10x	11	11,59

- **ALAT** : le taux des ALAT était normal chez 10 patients par contre il était élevés chez 68 patients (87,17%)

Le taux moyen a été estimé à $187,65 \pm 28,14$ UI/L pour les HAI de type 1 et a $337,55 \pm 39,68$ UI/L pour les HAI type 2 ($p=0,008$).

Tableau XXI : Taux des ALAT chez les HAI.

Taux	Nombre	%
NL	10	12,82
2x NL	19	24,35
3xNL	9	11,53
4xNL	12	15,38
5xNL	6	7,69
7xNL	7	8,97
10xNL	13	16,66
20xNL	8	10,25

- **TP** : Le **TP** était normal chez 22 patients et diminué chez 56 autres (71,79%)

Dans la cohorte des HAI type 2, 10 patients sur 14 avaient un TP bas.

- **La cholestase** : - les PAL étaient élevées chez 17 patients, Avec un taux moyen estimé à $92,74 \pm 17,9$ UI/L pour les HAI de type 1 et a $144,55 \pm 19,21$ UI/L pour les HAI type 2 ($p=0,001$).

- Les Gamma GT étaient élevés chez 9 patients

- La bilirubine était élevée chez 11 patients, cependant celle-ci reste légèrement augmentée avec un taux moyen estimé à $42,41 \pm 6,41$ UI/L

CHAPITRE IV : RESULTATS

pour les HAI de type 1 et a $43,11 \pm 9,44$ UI/L pour les HAI type 2 ($p=0,003$).

2.1.13. L'électrophorèse des protéines : a retrouvé une augmentation, des gammaglobulines chez 63 patients (80,76%), des beta globulines chez 4 patients (5,12%) et les IgG qui étaient augmentés chez 53 patients (67,94%). Les taux de gamma globuline sont plus marqués dans la cohorte HAI type 1 dans 86,95% avec une moyenne estimée a 25,38 g/L contre 33,3% du type 2 avec une moyenne estimée a 17,27 g/L, de même pour les IgG, ils sont positifs dans 73,91% dans le type 1 contre 22,22% dans le type 2.

2.1.14. Bilan immunologique :

- **Les auto-anticorps :** les pourcentages sont calculés séparément entre les deux cohortes. Nous avons relevé le nombre de malades avec le pourcentage qui correspond:

Tableau XXII : Les AC selon les deux types d'HAI

AC	HAI type I Nb et %	HAI type II Nb et %
AC AN	23=33,33%	0
AC AML	34= 49,27%	1= 11,11%
AC anti LKM1	0	9= 100%
AC anti DNA	7= 10,14%	0
AC anti cellule pariétale	5= 7,24%	0
AC anti transglutaminase	4 = 5,79%	0
AC anti phospholipides	2= 2,89%	0
AC anti thyropéroxydase	2= 2,89%	1= 11,11%
AC anti cardiolipine	3= 4,34%	0
AC anti TPO	3= 4,34%	0

CHAPITRE IV : RESULTATS

2.1.15. Bilan morphologique :

- **FOGD :**

Tableau XXIII : Résultat de la FOGD chez les HAI.

Grade	Nombre	%
NL	14	17,94
VO gr 1	16	20,51
VO gr 2	26	33,33
VO gr 3	22	28,2
Gastropathie	9	11,53
Total	78	100

- **Echographie abdominale :**

Tableau XXIV : Données de l'échographie.

Données	Nombre	%
Foie brillant	11	14,10
Foie dysmorphique	5	6,41
Hépatomégalie	8	10,25
Atrophie hépatique	5	6,41
Splénomégalie	37	47,43
Veine splénique dilatée	12	15,38
Veine porte augmentée	14	17,94
Thrombose porte	11	14,1
ascite	4	5,12
Total	78	100

2.1.16. Evaluation histologique :

La PBF a été réalisée chez 42 patients, dont deux par voie transjugulaire, et une par voie transcutanée qui est revenue blanche. Nous n'avons pas pu réaliser des PBF pour 37 malades pour atrophie hépatique et pour troubles de l'hémostase. Donc au total nous avons les résultats histologiques de 41 patients qui sont comme suit :

- **L'inflammation :**

Tableau XXV : Evaluation de l'inflammation.

Degré	Nombre	%
A1	27	34,61
A2	12	15,38
A3	2	2,56
Total	78	100

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **La fibrose :**

Tableau XXVI : Evaluation de la fibrose

Degré	Nombre	%
F1	5	6,41
F2	6	7,69
F3	16	20,51
F4	14	17,94
Total	78	100

- **La stéatose :** retrouvée chez 19 patients
Elle a été minime dans 7 cas, modérée dans 5 cas et sévère dans 7 cas.

2.1.17. Score des HAI : (score classique)

Tableau XXVII : Résultat du score.

Degré	Nombre	%
13	7	8,97
14	13	16,66
15	13	16,66
16	32	41,02
17	7	8,97
18	6	7,69
Total	78	100

Evolution :

Nos patients ont été mis sous traitement à base de corticoïdes à la dose d'1 mg/Kg/J et d'immunosuppresseurs à la dose de 2-2,5 mg/kg/j.

10 ont commencés leurs traitements en 2009, 9 en 2010, 9 en 2011, 13 en 2012, 24 en 2013 et 11 en 2014.

Nous leur avons recommandé les règles hygiéno-diététiques.

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 36,92 mois avec des extrêmes de 12 et de 72 mois.

Notons aussi qu'une malade de la série a bénéficié d'une greffe hépatique.

2.1.18. Plaquettes :

32 de nos malades ont eu une thrombopénie (41,02%).

2.1.19. Bilan hépatique :

Le TP après traitement et évolution a été retrouvé normal chez 38 patients par contre il était diminué chez 40 autres (51,28%).

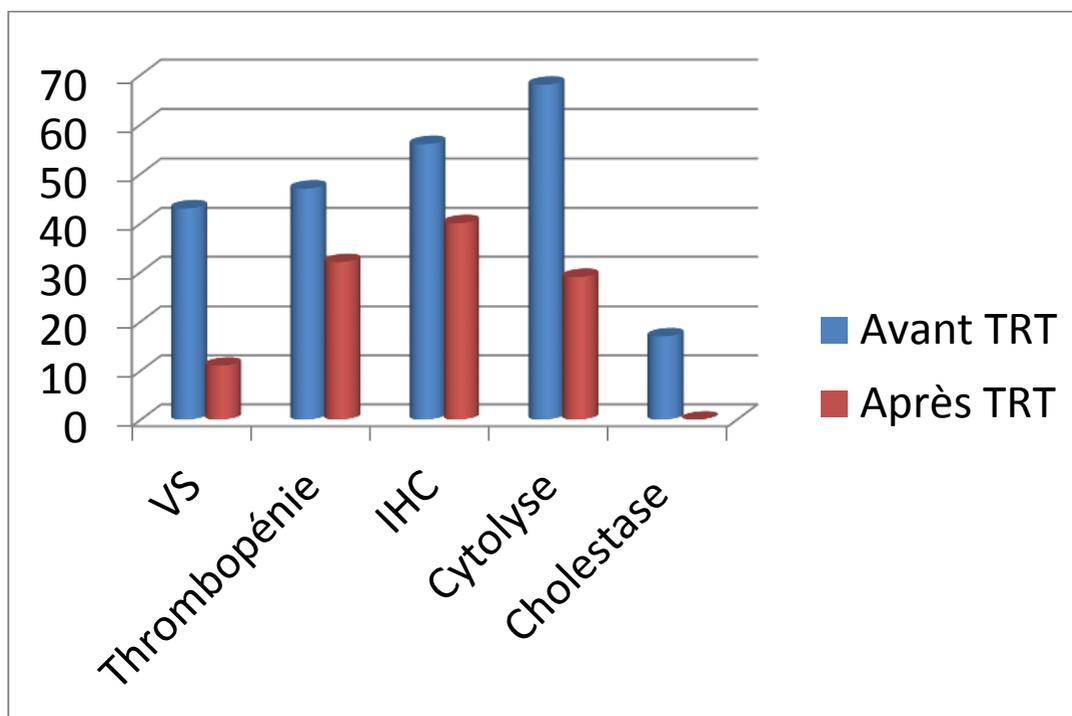
Pour la cytolysse : 7 de nos patients n'ont pas complètement normalisés leurs chiffres et la cytolysse est restée persistante chez 5 d'entre eux. Elle est devenue normale chez 49 patients (62,82%).

Pour la cholestase, tous nos patients ont baissés leurs chiffres.

CHAPITRE IV : RESULTATS

Notons aussi que les HAI type 2 ont 6 thrombopénies et 7 diminutions du TP sur un total de 9 patients.

Figure 21 : Evolution des paramètres biologiques après traitement.



2.1.20. La rémission :

Tableau XXVIII: la rémission.

Rémission	Nombre	%
Oui	48	61,53
Incomplète	22	28,2
Non	8	10,25
Total	78	100

2.1.21. Délai entre début de la consultation et le traitement :

Tableau XXIX : Délai entre début des consultations et le traitement.

Mois	Nombre	%
1	6	7,69
6	23	29,48
12	23	29,48
24	8	10,25
➤ 24	18	23,07
Total	78	100

Le délai moyen a été de 28,7 mois

CHAPITRE IV : RESULTATS

Notons qu'on a relevé 3 grossesses menées à terme après traitement et amélioration du bilan hépatique, chez des malades qui étaient jusque-là déclarées stériles.

2.2. CBP : **Epidémiologie :**

Nous avons colligé 64 patients, 58 séropositifs et 6 séronégatifs, elles ont été retenues selon les critères diagnostiques sus citées.

2.2.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé dans notre étude 62 femmes et 2 hommes ce qui nous fait un sexe ratio de 0,03.

Ceci montre une prédominance féminine majeure.

2.2.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de $51,92 \pm 12,74$ ans, avec des extrêmes de 28 à 77ans.

Le mode est situé vers 49 ans et la médiane est de 50 ans.

2.2.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge:

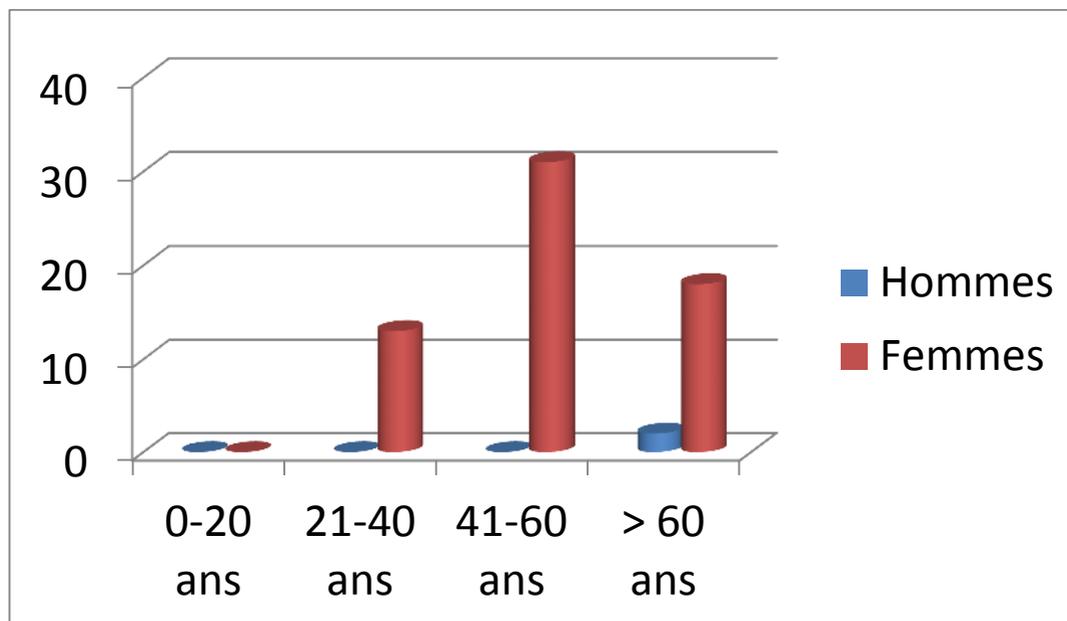
Tableau XXX : Répartition des patients porteurs de CBP selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	0	0
21- 40	13	20,31
41- 60	31	48,43
> 60	20	31,25

$p = 0.045$

On remarque que 48,43% des patients atteints de CBP sont âgés entre 41 et 60 ans et que 31,25% ont plus de 60 ans.

Figure 22 : Répartition selon le sexe et la tranche d'âge



Clinique :

2.2.4. Etude des antécédents des malades :

- Antécédents personnels :

Tableau XXXI : Antécédents personnels.

Maladie	Nbre	%
Diabète	18	28,12
HTA	9	14,06
Arthralgies	38	51,85
Synd sec	9	14,06
Thyroïdite	9	14,06
Cœliaque	11	17,18
Synd de Raynaud	11	17,18
Biermer	6	9,37
Polyarthrite rhumatoïde	5	7,81
Lupus	2	3,12
Psoriasis	1	1,56
Vitiligo	1	1,56
Sclérodermie	1	1,56
Infection urinaire	37	57,82
Hodgkin	1	1,56

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **Antécédents familiaux :**

Tableau XXXII : Antécédents familiaux.

Maladie	Nbre	%
CBP	8	12,5
Diabète	7	10,93
Synd Raynaud	3	4,68
Thyroïdite	4	6,25
Maladie cœliaque	1	1,56
Biermer	1	1,56
Addison	1	1,56

On a relevé dans notre série que chez 8 de nos patients il y avait un antécédent dans la famille de CBP, chez la sœur, la mère ou la fille.

2.2.5. Début des troubles : Le début des troubles a été estimé à 9,47 mois en moyenne.

Tableau XXXIII : Début des troubles.

Mois	Nbre	%
1	2	3,12
3	9	14,06
6	15	23,43
9	8	12,5
12	21	32,81
24	9	14,06
Total	64	100

2.2.6. Motif d'hospitalisation :

Tableau XXXIV : Motifs d'hospitalisation.

Motif	Nombre	%
Ictère	55	85,93
Cholestase anictérique	9	14,06
mélanodermie	21	32,81
prurit	61	95,31
xanthélasma	11	17,18
Ascite	3	4,68
asthénie	18	28,12
hépatomégalie	4	6,25
amaigrissement	3	4,68
Hémorragie digestive	8	12,5
Anémie	1	1,56
OMI	1	1,56
Total	64	100

CHAPITRE IV : RESULTATS

Le prurit et l'ictère ont été les motifs les plus fréquents de l'hospitalisation.

2.2.7. Evolution de l'état général :

Tableau XXXV : l'état général.

OMS	Nombre	%
0-1	33	51,56
2	20	31,25
3-4	11	17,18
Total	64	100

2.2.8. Evaluation du BMI (Body Mass Index) :

Tableau XXXVI : Evaluation du BMI.

BMI	Nombre	%
<20 (amaigrissement)	19	29,68
20-25 (NL)	26	40,62
25-30 (surpoids)	9	14,06
30- 40 (obésité)	10	15,62
Total	64	100

2.2.9. Signes généraux :

28,12% (n=18) avaient une asthénie, 4,68% (n=3) avaient un amaigrissement et 1,56% (n=1) avait une anémie.

2.2.10. Signes cliniques :

Tableau XXXVII : Signes cliniques.

Signes cliniques	Nombre	%
Cedemes	25	39,06
Synd H T P	46	71,87
Angiomes stellaires	19	29,68
Erythrose palmaire	14	21,87
Hépatomégalie	4	6,25
Total	64	100

Paraclinique :

2.2.11. Données du bilan standard :

Tableau XXXVIII : Données du bilan standard.

Paramètres	Nb	%
Anémie	12	18,75
Thrombopénie	19	29,68
VS accélérée	31	48,43
hyperglycémie	18	28,12
hypercholestérolémie	22	34,37
Hypertriglycéridémie	31	48,43

Le taux moyen de la VS accélérée est de $66,81 \pm 23,29$ mm 1ere heure ($p=0,02$).

2.2.12. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT** : les ASAT étaient normaux dans 23 cas (35,95%) et élevées dans 41 cas (64,06%)

Tableau XXXIX : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
NL	23	35,93
1,5x NL	3	4,68
2x NL	30	46,87
3xNL	4	6,25
4xNL	4	6,25

- **ALAT** : les ALAT étaient normaux dans 24 cas (32,82%) et élevées dans 40 cas (62,5%)

Tableau XL : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
NL	24	37,5
1,5x NL	6	9,37
2x NL	27	42,18
3xNL	4	6,25
4xNL	3	4,68

- **TP** : était normal chez 42 patients et diminué chez 22 patients (34,37%).
- **Bilirubine** : La bilirubine totale et conjuguée étaient élevées chez 24 de nos patients (37,5%) avec une moyenne de $36,76 \pm 4,01$ mg/l ($p=0,04$).
- **PAL** : les PAL étaient élevées et une moyenne a été estimée à $233,06 \pm 26,52$ UI/l ($p=0,05$).

CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau XLI : Taux des PAL.

Taux	Nombre	%
NL	22	34,37
2x NL	9	14,06
3xNL	20	31,25
4xNL	8	12,5
➤ 5x	5	7,81

- **GGT** : Une moyenne a été estimée a 121,37±14,16 UI/l (p=0,032).

Tableau XLII : Taux des GGT.

Taux	Nombre	%
NL	14	21,87
2x NL	24	37,5
3xNL	11	17,18
4xNL	4	6,25
5xNL	5	7,81
6xNL	6	9,37

2.2.13. L'électrophorèse des protéines : a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 56 patients (87,5%), avec une moyenne de 26,01g/l pour les séropositifs et de 30,02 g/l pour les séronégatifs. les IgM sont augmentés chez 43 patients (67,18%), avec une moyenne de 22,6 g/l pour les séronégatifs et de 18,8 g/l pour les séropositifs.

2.2.14. Bilan immunologique :

- **Anticorps anti mitochondries** : Les AC anti mitochondries ont été retrouvés chez 58 patients (90,62 %). chez 6 patients les anticorps étaient négatifs ; ces malades ont été retenus comme CBP séronégatives.
- **Autres auto-anticorps :**

Tableau XLIII : Autres auto AC

AC	Nbr	%
AAN	10	15,62
AC anti-gp210	10	15,62
AC anti SP100	8	12,5
AC anti transglutaminase	9	14,07
AC anti centromère	1	1,57
AC anti peroxydase	1	1,57
AC anti ribosome	1	1,57
AC anti thyroglobuline	1	1,57

Les AAN sont plus retrouvés chez les séronégatifs à 83,34% que chez les séropositifs.

2.2.15. Bilan morphologique :

- **FOGD :**

Tableau XLIV : Résultat de la FOGD.

Degré	Nombre	%
NL	12	18,75
VO gr 1	14	21,87
VO gr 2	22	34,37
VO gr 3	16	25
Gastropathie	9	14,06
Total	64	100

- **Echographie abdominale :**

Tableau XLV : Données de l'échographie.

Données	Nombre	%
Adénopathies satellites	12	18,75
Foie dysmorphique	3	4,68
Hépatomégalie	10	15,62
Atrophie hépatique	3	4,68
Splénomégalie	14	21,87
Veine splénique dilatée	12	18,75
Veine porte augmentée	12	18,75
Thrombose porte	10	15,62
Foie brillant	10	15,62
Ascite	8	12,5
Vésicule lithiasique	3	4,68
Total	64	100

2.2.16. Evaluation histologique :

La ponction biopsie du foie n'a été réalisée que chez 56 patients (87,5%), dont deux par voie transjugulaire. Chez 8 (12,5%) celle-ci n'a pu être faite pour un trouble de l'hémostase ou pour atrophie hépatique.

Tableau XLVI : Grades histologiques selon Scheuer

Grade	Nombre	%
1	10	15,62
2	18	28,12
3	16	25
4	12	18,75
Total	56	87,5

- **La stéatose :**

La stéatose a été retrouvée chez 17 malades Elle était minime dans 7 cas, modérée dans 6 cas, et sévère dans 4 cas.

Evolution :

Nos patients ont été mis sous traitement à base d'AUDC avec recommandations des règles hygiéno-diététiques. Les doses utilisées étaient de 3CP/j pour 15 malades, 4CP/j pour 39 et 5 CP/j pour 10.

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 47 mois avec des extrêmes de 12 et de 96 mois.

Le profil évolutif est le même pour les séronégatifs et séropositifs.

Le traitement a débuté chez 3 patients en 2009, 11 en 2010, 9 en 2011, 14 en 2012, 20 en 2013 et 6 en 2014.

2.2.17. Plaquettes :

43 de nos patients avaient un taux des plaquettes normal. 21 ont eu une thrombopénie (32,81%).

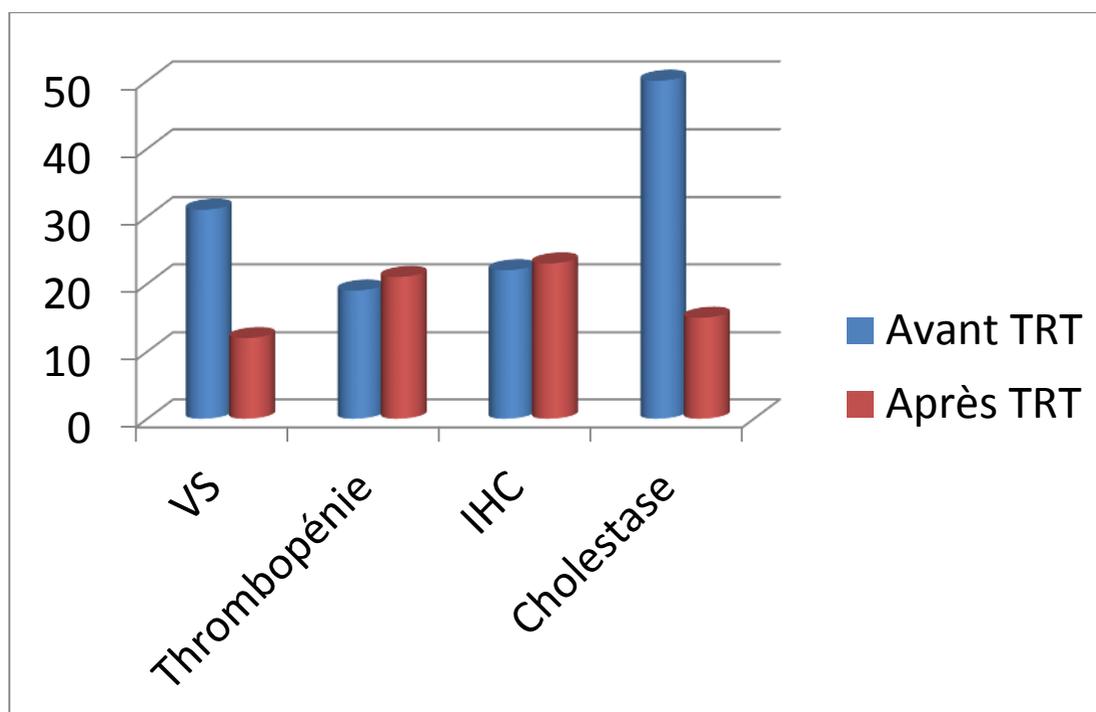
2.2.18. Bilan hépatique :

Le TP après traitement et évolution a été retrouvé normal chez 41 patients et diminué chez 23 autres (35,93%).

Pour la cytolysse : tous les patients ont normalisé leurs chiffres.

Pour la cholestase : 15 d'entre eux n'ont pas normalisés leurs chiffres, par contre elle est devenue normale chez 49 patients (76,56%).

Figure 23 : Evolution des paramètres biologiques après traitement.



2.2.19. DMO :

46 de nos patients ont une ostéopénie et 7 d'entre eux, un risque fracturaire élevé. La DMO moyenne du rachis était de $1,088 \pm 0,86$ /cm² avec un T score moyen de $-1,41 \pm 0,66$ DS et un Z score moyen de $-0,6 \pm 0,58$ DS ($p=0,047$).

La DMO moyenne du col du fémur était de $0,895 \pm 0,972$ /cm² avec un T score moyen de $-0,41 \pm 0,65$ DS et un Z score moyen de $-0,2 \pm 0,48$ DS ($p=0,027$).

2.2.20. Le score de la Mayo clinique :

Le score moyen de la mayo clinique était de : 5,79

2.2.21. Rémission :

Tableau XLVII : Taux de rémission.

Rémission	Nombre	%
Oui	32	50
Incomplète	22	34,37
Non	10	15,62
Total	64	100

2.2.22. Délai entre le début de la consultation et le traitement :

Tableau XLVIII : Délai entre la première consultation et le traitement

Durée	Nombre	%
< 6 mois	12	18,75
6-12 mois	29	45,31
> 12 mois	23	35,93
Total	64	100

Le délai moyen a été de 23,81 mois.

2.3. CSP :

Epidémiologie :

Nous avons colligé dans notre étude 18 patients suivis pour CSP.

2.3.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé 7 femmes et 11 hommes ce qui nous fait un sexe ratio de 1,57.

Donc le rapport de masculinité est de 157 %.

Ceci montre une prédominance masculine.

2.3.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de $39,11 \pm 16,13$ avec des extrêmes allant de 16 à 74 ans.

Le mode est situé vers 43 ans et la médiane est de 38 ans.

2.3.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge:

Tableau XLIX : Répartition des patients de la CSP selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	1	5,55
21- 40	8	44,44
41- 60	7	38,88
➤ 60	2	11,1

p = 0.021

On remarque que 44,44% des patients ont entre 21 et 40 ans et que 38,88 % ont entre 41 et 60 ans, donc il y a une prédominance des adultes jeunes.

2.3.4. L'âge moyen selon le sexe :

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de 39,81±17,96 ans avec des extrêmes allant de 22 à 74 ans. Le mode est situé vers 43 ans et la médiane est de 35 ans.

Pour les femmes :

La moyenne d'âge est de 38±14,04 ans avec des extrêmes allant de 16 à 54 ans. Le mode est situé vers 16 ans et la médiane est de 43 ans.

Tableau L : Etude de l'âge moyen selon le sexe dans la CSP.

Sexe	Moyenne (Ans)	Médiane (Ans)	Mode (Ans)
Homme	39,81	35	43
Femme	38	43	16

P= 0,05

Clinique :

2.3.5. Analyse des antécédents:

- **Antécédents personnels médicaux :**

Tableau LI : Antécédents personnels médicaux.

Maladie	Nbre	%
Crohn	6	33,33
RCH	6	33,33
Diarrhée chronique	1	5,55
Diabète	1	5,55

- **Antécédents personnels chirurgicaux :**

Tableau LII : Antécédents personnels chirurgicaux.

Maladie	Nbre	%
Appendicectomie	1	5,55
Fistule anale	1	5,55

Chez les deux patients le diagnostic de MICI a été posé ultérieurement.

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **Antécédents familiaux :**

Tableau LIII : Antécédents familiaux.

Maladie	Nbre	%
Diabète	3	16,66
HTA	2	11,11
Cœliaque	2	11,11
CHC	1	5,55

2.3.6. Analyse de l'obésité chez les malades :

Tableau LIV : Résultat du BMI.

Obésité	Nbre	%
Amaigrissement	10	55,55
Normal	5	27,77
Surpoids	3	16,66
Obésité	0	0
Obésité morbide	0	0
Total	18	100

2.3.7. Début des troubles :

En moyenne le début des troubles a été estimé à 9,67 mois.

Tableau LV: Début des troubles.

Mois	Nbre	%
1	2	11,11
3	2	11,11
6	4	22,22
12	7	38,88
24	1	5,55
➤ 24	2	11,11
Total	18	100

2.3.8. Motif d'hospitalisation :

Tableau LVI : Motifs d'hospitalisation.

Motif	Nombre	%
Ictère	14	77,77
Cholestase anictérique	4	22,22
Prurit	15	83,33
Fièvre, douleur, ictère	2	11,11
Hémorragie digestive	1	5,55
Diarrhées chroniques	1	5,55
RCH	1	5,55
Crohn	1	5,55
Total	18	100

2.3.9. Evolution de l'état général :

Tableau LVII : Etat général.

OMS	Nombre	%
0-1	9	50
2	5	27,77
3-4	4	22,22
Total	18	100

2.3.10. Signes généraux :

Tableau LVIII : Signes généraux.

SG	Nombre	%
Asthénie	16	88,88
Amaigrissement	14	77,77
Fièvre fluctuante	14	77,77
Total	18	100

L'asthénie a été très marquée ainsi que l'amaigrissement.

2.3.11. Signes cliniques :

Tableau LIX : signes cliniques.

Signes cliniques	Nombre	%
Douleur	9	50
Synd H T P	14	77,77
Synd IHC	7	38,88
Hépatomégalie	3	16,66
Total	18	100

On note que 77,77% sont au stade d'H T P.

Paraclinique :

2.3.12. Données du bilan standard :

Tableau LX : Données du bilan standard.

Paramètres	Nbr	%
Anémie	10	55,55
Thrombopénie	6	33,33
Hyperglycémie	4	22,22
hypercholestérolémie	9	50
hypertriglycéridémie	8	44,44

CHAPITRE IV : RESULTATS

La VS était accélérée et estimée en moyenne à $41,55 \pm 4,78$ mm la première heure ($p=0,03$).

2.3.13. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **PAL** : le taux des PAL était normal chez 6 patients par contre il était élevé chez 12 patients (66,66%)

Le taux moyen des PAL a été de $340 \pm 83,34$ UI /L ($p=0,007$)

Tableau LXI : Taux des PAL.

Taux	Nombre	%
NL	6	33,33
2x NL	3	16,66
3xNL	3	16,66
4xNL	1	5,55
6xNL	1	5,55
7xNL	1	5,55
9xNL	3	16,66

- **GGT** : les GGT étaient normaux chez 7 patients, et élevées chez 11 patients (61,11%)

Le taux moyen des GGT a été de $139,6 \pm 36,07$ UI /L ($p=0,001$)

Notons le caractère cholestatique de la CSP.

Tableau LXII : Taux des GGT.

Taux	Nombre	%
NL	7	38,88
2x NL	5	27,77
3xNL	3	16,66
4xNL	1	5,55
5xNL	1	5,55
7xNL	1	5,55

- **La bilirubine totale et conjuguée** : étaient augmentées chez 12 patients (66,66%).

Le taux moyen de la bilirubine totale a été de $56,16 \pm 16,99$ mg/L ($p=0,004$)

- **ASAT** : les ASAT étaient normaux chez 8 patients élevées chez 10 patients (55,55%).

Tableau LXIII : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
NL	8	44,44
2x NL	6	33,33
3xNL	2	11,11
4xNL	1	5,55
➤ 10x	1	5,55

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **ALAT** : les ALAT étaient normaux chez 9 patients et élevées chez 9 patients (50%)

Tableau LXIV : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
NL	9	50
2x NL	6	33,33
3xNL	1	5,55
5xNL	1	5,55
➤ 10x	1	5,55

- **TP** : était normal chez 8 patients et diminué chez 10 patients (55,55%) témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.

2.3.14. L'électrophorèse des protéines :

Tableau LXV : Données de l'électrophorèse de protéines.

AC	Nbr	%
γ globulines	8	44,44
β globulines	3	16,66
IgM	8	44,44

Le taux moyen des G globulines a été de $20,50 \pm 5,2$ g/L ($p=0,05$).

2.3.15. Bilan immunologique :

- **Auto anticorps** :

Tableau LXVI : Bilan immunologique.

AC	Nbr	%
P ANCA	11	61,11
ASCA	7	38,88
AC anti cardiolipine	1	5,56
AC anti phospholipide	1	5,56

Les PANCA et les ASCA sont très fréquents dans les MICI

2.3.16. Bilan morphologique :

- **FOGD** :

Tableau LXVII : Résultat de la FOGD des CSP.

Degré	Nombre	%
NL	6	33,33
VO gr 1	3	16,66
VO gr 2	4	22,22
VO gr 3	5	27,77
Gastropathie	2	11,11
Total	18	100

CHAPITRE IV : RESULTATS

Notons que 12 patients présentent un syndrome d'H T P endoscopique

- **Echographie abdominale :**

Tableau LXVIII : Données de l'échographie.

Données	Nombre	%
Dilatation des voies biliaires	18	100
Adénopathies	7	38,88
Foie brillant	2	11,11
Foie dysmorphique	2	11,11
Hépatomégalie	3	16,66
Atrophie hépatique	2	11,11
Splénomégalie	7	38,88
Veine splénique dilatée	6	33,33
Veine porte dilatée	5	27,77
Thrombose porte	4	22,22
ascite	1	5,55
Total	18	100

- **Bili IRM :**

La Bili IRM a retrouvé une cholestase sans obstacle avec des images de succession de sténoses et de dilatations des voies biliaires, parfois intra hépatiques, parfois extra hépatiques et parfois les deux.

Les localisations étaient intra ou extra hépatiques ou les deux.

Tableau LXIX : Résultats de la Bili-IRM.

Données	Nombre	%
voies biliaires intra hépatique	8	44,44
voies biliaires intra et extra hépatique	9	50
voies biliaires extra hépatique	1	5,55
atteinte de la vésicule biliaire	1	5,55
pancréatite	1	5,55
Total	18	100

- **Colonoscopie :**

Réalisée avec biopsies, elle a mis en évidence des signes de MICI associées dans 12 cas (66,67%).

Tableau LXX : Résultat de la colonoscopie des CSP.

Type	Nombre	%
NL	4	22,22
RCH	7	38,88
Crohn	5	27,77
Colite indéterminée	2	11,11
Total	18	100

2.3.17. Evaluation histologique :

- **Classification de Ludwig :**

Tableau LXXI : Résultat histologique.

Grade	Nombre	%
I	5	27,77
II	6	33,33
III	2	11,11
IV	5	27,77
Total	18	100

7 patients sont déjà à un stade avancé de la fibrose.

Evolution:

Nos patients ont été mis sous traitement à base d'AUDC, 1 en 2009, 2 en 2010, 2 en 2011, 1 en 2012, 9 en 2013 et 3 en 2014.

Les doses étaient de 3cp/j pour 6 patients, 4cp/j pour 9 autres, 5cp/j pour 2 autres et 6 CP/j pour 1 autre patient.

Des règles hygiéno-diététiques ont été recommandées.

Un suivi régulier a été fait et qui a été en moyenne de 30 mois, avec des extrêmes de 12 et de 72 mois.

2.3.18. Plaquettes :

7 de nos patients ont eu une thrombopénie (38,88%).

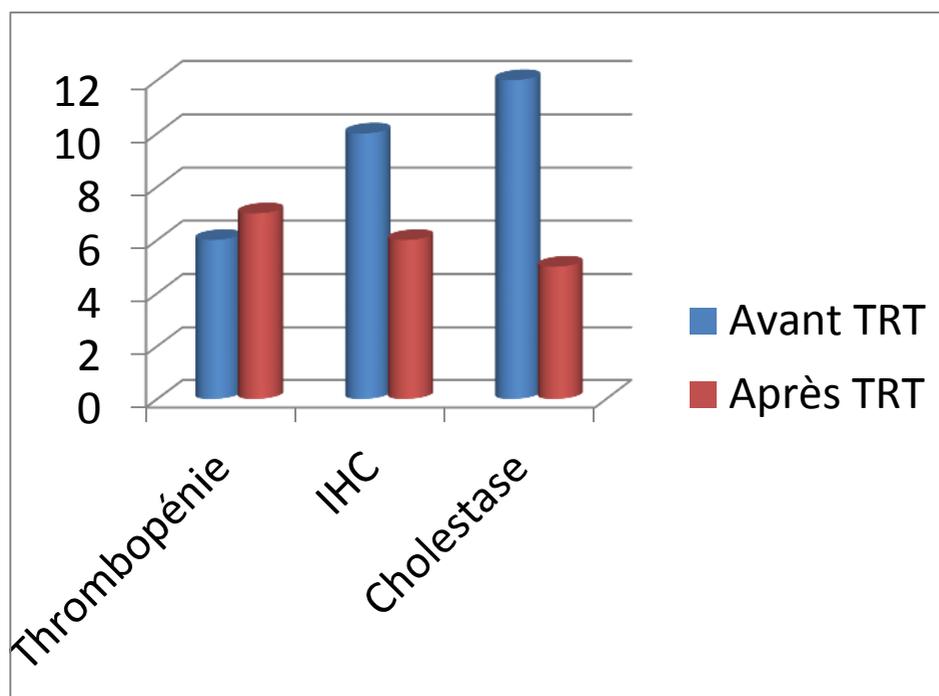
2.3.19. Bilan hépatique :

Le TP après traitement a été retrouvé normal chez 12 patients et diminué chez 6 autres (33,33%).

Pour la cytolysé, tous nos patients ont normalisé leurs chiffres.

Pour la cholestase, 13 patients ont baissé leurs chiffres, 5 d'entre eux ont continué à faire de la cholestase.

Figure 24: Evolution des paramètres biologiques après traitement .



2.3.20. Colonoscopie :

Tous nos patients ont été suivis par colonoscopie, nous avons relevé chez un d'entre eux une dysplasie sévère pour laquelle il a été opéré (colectomie).

2.3.21. DMO :

Tous nos patients ont été suivis par densitométrie osseuse, elle a été normale chez 12 d'entre eux par contre elle a révélé un risque fracturaire élevé chez 6 patients (33,33%).

2.3.22. Le Mayo-risk :

Le Mayo-risk a été calculé avec un taux moyen de 2,10.

Le risque était intermédiaire pour 10 patients, et très important pour 8 autres.

2.3.23. Rémission :

Tableau LXXII : Rémission.

Rémission	Nombre	%
Complete	9	50
Incomplète	5	27,77
Non	4	22,22
Total	18	100

Notons qu'une patiente a mené une grossesse à terme au cours du traitement.

2.4. OVERLAP SYNDROMES :

Epidémiologie :

Nous avons colligé 21 cas répartis comme suit :

- HAI /CBP première variante= 11malades (52,38%)
- HAI /CBP deuxième variante=9 malades (42,85%)
- HAI /CSP=1 malade (4,76%).

2.4.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé 20 femmes et 1hommequi lui, fait partie de la première variante, ce qui nous fait un sexe ratio de 0,05. Donc le rapport de masculinité est de 5 %.Ceci montre une nette prédominance féminine.

2.4.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de 45,19±16,53 avec des extrêmes de 16 à 72 ans. Le mode est situé vers 42 ans et la médiane est de 49 ans.

Cependant nous avons étudié chaque variante à part :

- Pour la première variante la moyenne d'âge est de 38,18±14,88 ans avec des extrêmes de 16 à 58 ans, le mode est situé vers 42 ans et la médiane est de 42 ans.
- Pour la deuxième variante la moyenne d'âge est de 52±16,04 ans avec des extrêmes de 22 à 72 ans, le mode est situé vers 22 ans et la médiane est de 64 ans.

2.4.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge:

Tableau LXXIII : Répartition selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	2	9,52
21- 40	5	23,8
41- 60	9	42,85
➤ 60	5	23,8

P=0,039

On remarque que 42,85% des patients ont entre 40 et 59 ans et que 23,8 % ont plus de 60 ans.

Tableau LXXIV : Répartition des patients selon la tranche d'âge dans les deux variantes.

Tranche d'âge	Overlapsynd 1ere variante		Overlapsynd 2eme variante	
	Nombre	%	Nombre	%
0- 20	2	9,52	0	0
21- 40	3	14,28	2	9,52
41- 60	6	28,57	3	14,28
➤ 60	0	0	4	19,04
Total	11	52,38	9	42,85

P=0,023

CHAPITRE IV : RESULTATS

On note que pour les deux variantes la majorité des patients sont âgés entre 41 et 60 ans.

Clinique :

2.4.4. Antécédents des malades :

- **Antécédents personnels :**

Tableau LXXXIII : Antécédents personnels.

Maladie	Nbre	%
Arthrite	9	42,85
Diabète	3	14,28
Thyroïdite	7	33,33
Cœliaque	5	23,8
Polyarthrite Rhum	5	23,8
Sclérodermie	2	9,52
Synd sec	2	9,52
Anémie hémolytique	2	9,52
Lupus	1	4,76
Synd Raynaud	1	4,76

- **Antécédents familiaux :**

Tableau LXXV : Antécédents familiaux.

Maladie	Nbre	%
Diabète	2	9,52
Thyroïdite	2	9,52
Maladie cœliaque	1	4,76
Polyarthrite Rhum	1	4,76

2.4.5. Début des troubles :

Tableau LXXVI : Débuts des troubles.

Mois	Nbre	%
1	4	19,04
6	7	33,33
12	5	23,80
24	5	23,80
Total	21	100

Le début des troubles a été estimé à 12,6 mois en moyenne.

2.4.6. Motif d'hospitalisation :

Tableau LXXVII : motifs d'hospitalisation.

Motif	Nombre	%
Cytolyse	7	33,33
Ascite	1	4,76
Ictère	4	19,04
Cholestase anictérique	2	9,52
Hémorragie digestive	2	9,52
Anémie	3	14,28
Edèmes des mb inférieur	4	19,04
Total	21	100

Nous avons colligé dans cette série un cas d'hépatite fulminante

2.4.7. Evolution de l'état général :

Tableau LXXVIII : Etat général.

OMS	Nombre	%
0-1	8	39,04
2	8	39,04
3-4	5	23,8
Total	21	100

L'état général a été altéré dans 23,8% des cas.

2.4.8. Evaluation du BMI (Body Mass Index) :

Le BMI moyen a été estimé a $24,05 \pm 5,32$ pour la première variante et a $21,59 \pm 6,03$ pour la deuxième ($p=0,002$).

Tableau LXXIX : BMI.

BMI	Nombre	%
<20	6	28,57
20-25 (NL)	8	38,09
25-30 (surpoids)	6	28,57
Total	21	100

On note que l'amaigrissement a été observé dans 28,57% des cas.

2.4.9. Signes généraux :

52,38% (n=11) avaient une asthénie et 14,28% (n=3) avaient une anémie.

2.4.10. Signes cliniques :

Tableau LXXX : Signes cliniques.

Signes cliniques	Nombre	%
Ictère	9	42,85
Prurit	7	33,33
Mélanodermie	3	14,28
Xanthélasma	1	4,76
Synd H T P	12	57,14
Angiomes stellaires	6	28,57
Erythrose palmaire	6	28,57
Hépatomégalie	2	9,52
Total	21	100

Paraclinique :

2.4.11. Bilan standard :

Tableau LXXXI : Données du bilan standard.

Données	Nbr	%
Anémie	6	28,57
Thrombopénie	1	4,76
VS accélérée	13	61,90
Hyperglycémie	1	4,76
hypercholestérolémie	7	33,33
hypertriglycémie	9	42,85

VS accélérée a été calculée avec une moyenne de $65,77 \pm 9,3$ mm 1ere H ($p=0,008$), le cholestérol avec une moyenne de 1,96 g/L et les triglycérides avec une moyenne de 2,29 g/L.

2.4.12. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT** : les ASAT étaient normales chez 4 patients (19,05%) et élevées chez 17 patients (80,95%)
Le taux moyen a été estimé à 124,19 UI/L pour la première variante et a 168,78 UI/L pour la deuxième. ($p=0,052$)

Tableau LXXXII : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
NL	4	19,04
2x NL	6	28,57
3xNL	5	23,8
4xNL	3	14,28
8xNL	3	14,28

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **ALAT** : les ALAT étaient normaux chez 4 patients (19,05%) et élevées chez 17 patients (80,95%)
Le taux moyen a été estimé à 148,91 UI/L pour la première variante et a 140,53 UI/L pour la deuxième. (p=0,047)

Tableau LXXXIII : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
NL	4	19,04
2x NL	8	38,09
3xNL	4	19,04
4xNL	1	4,76
8xNL	3	14,28

- **TP** : Le TP était normal chez 16 patients (76,19%) et diminué chez 5 patients (23,80%) témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.
- **Bilirubine** : totale et conjuguée étaient élevées chez 11 de nos patients (52,38%).
- **PAL** : Le taux moyen a été estimé à 252,72 UI/L pour la première variante et a 309,78 UI/L pour la deuxième (p=0,018).

Tableau LXXXIV : Taux des PAL.

Taux	Nombre	%
NL	4	19,04
2x NL	8	38,09
3xNL	3	14,28
4x NL	5	23,8

- **GGT** : Le taux moyen a été estimé à 128,81 UI/L pour la première variante et a 237,77 UI/L pour la deuxième (p=0,036).

Tableau LXXXV : Taux des GGT.

Taux	Nombre	%
NL	5	23,8
2x NL	6	28,57
3xNL	4	19,04
4xNL	3	14,28
8xNL	3	14,28

2.4.13. L'électrophorèse des protéines :

Tableau LXXXVI : L'électrophorèse des protéines

Paramètres	Nombre	%
globuline	15	71,42
IgM	9	81,81

La moyenne des gammaglobulines est de $21,73 \pm 4,8$ g/l pour la première variante et de $20,18 \pm 3,7$ g/l pour la deuxième ($p=0,042$). Les IgM sont élevées que dans la première variante. Dans le cas de l'overlap HAI/CSP les IgG sont augmentés à plus de 3 x la normale.

2.4.14. Bilan immunologique :

- **Anticorps anti mitochondries** : les anticorps anti mitochondries ont été retrouvés chez les 11 patients de la première variante (100 %). chez les 9 patients de la deuxième variante les anticorps anti mitochondries sont négatifs.
- **Autres auto anticorps** :
 - AAN : les AAN ont été retrouvés chez 4 patients (44,44%) de la deuxième variante, et chez 5 patients de la première variante mais à des titres très faibles.

Chez les malades de la deuxième variante on a objectivé :

Tableau LXXXVII : Résultat des Anticorps

AC	Nombre	%
AC anti transglutaminase	1	4,77
AC anti LKM1	3	14,29
AC anti DNA	1	4,77
AC anti ML	8	38,1

Dans le cas de l'overlap HAI/CSP les P ANCA sont augmentés.

2.4.15. Bilan morphologique :

- **FOGD :**

Tableau LXXXVIII : Résultat de la FOGD.

Grade	Nombre	%
NL	8	38,09
VO gr 1	6	28,57
VO gr 2	3	14,28
VO gr 3	2	9,52
Gastropathie	2	9,52
Total	21	100

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **Echographie abdominale :**

Tableau LXXXIX : Données de l'échographie.

Données	Nombre	%
Foie dysmorphique	3	14,28
Hépatomégalie	5	23,8
Atrophie hépatique	1	4,76
Splénomégalie	14	66,66
Veine splénique dilatée	5	23,8
Veine porte dilatée	5	23,8
Foie stéatosique	3	14,28
Thrombose porte	1	4,76
Ascite	1	4,76
Lithiase vésiculaire	1	4,76
Total	21	100

- **Colonoscopie :**

Dans le cas de l'Overlap HAI/CSP nous avons retrouvé une colite indéterminée.

- **La Bili-IRM :**

Dans le cas de l'Overlap HAI/CSP nous avons retrouvé des sténoses courtes donnant un aspect irrégulier des voies biliaires intra hépatiques type 2 et des voies extra hépatiques hépatique type 2 selon la classification de Majoie.

2.4.16. Evaluation histologique :

La ponction biopsie du foie a été réalisée chez 20 patients (95,23%), chez 1 patient (4,76%) la PBF était contre-indiquée pour trouble de l'hémostase et pour atrophie hépatique.

- **Variante 1:**elles sont considérées histologiquement comme une HAI.

L'activité :

Tableau XC : Degré de l'activité dans la première variante.

Grade	Nombre	%
A1	1	9,09
A2	7	63,63
A3	3	27,27
Total	11	100

CHAPITRE IV : RESULTATS

La fibrose :

Tableau XCI : Degré de la fibrose dans la première variante.

Grade	Nombre	%
F1	0	0
F2	3	27,27
F3	7	63,63
F4	1	9,09
Total	11	100

- **Variante 2 :** Chez les patients de la variante 2 elles sont considérées histologiquement comme une CBP pour cela on les a classées selon la classification de Scheuer

Tableau XCII : Grade histologique dans la 2eme variante.

Grade	Nombre	%
1	0	0
2	2	22,22
3	3	33,33
4	3	33,33
Total	9	100

- **HAI/CSP :** la PBF faite a retrouvé un stade II avec des lésions inflammatoires lympho-plasmocytaires avec nécrose porto porte et prolifération ductulaire.

Evolution :

Nos patients ont été mis sous traitement à base de corticoïdes, les immunosuppresseurs ont été utilisés chez 5 et l'AUDC chez 18 autres. Ils ont débuté leur traitement comme suit : 2010 = 5, 2011 = 2, 2012 = 3, 2013 = 6, 2014 = 5

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 38,29 mois, avec des extrêmes de 12 et de 72 mois.

2.4.17. Plaquettes :

Un de nos patients a eu une thrombopénie (4,76%).

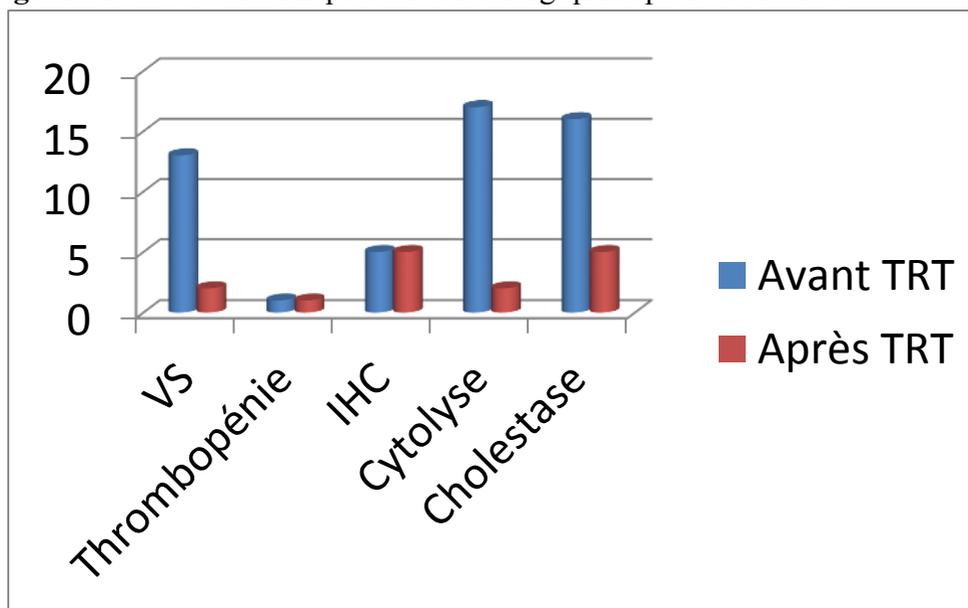
2.4.18. Bilan hépatique :

Le TP après traitement a été retrouvé normal chez 16 patients et diminué chez 5 autres (23,8%).

Pour la cytolysse, 2 patients n'ont pas normalisé leurs chiffres, et elle est devenue normale chez 19 autres (90,48%).

Pour la cholestase, 5 patients n'ont pas normalisé leurs chiffres, et elle est devenue normale chez les autres (76,19%).

Figure 25 : Evolution des paramètres biologiques après traitement.



2.4.19. Diminution de la stéatose à l'échographie :

La stéatose qui était présente chez 3 patients a disparu au bout de 12 mois en moyenne.

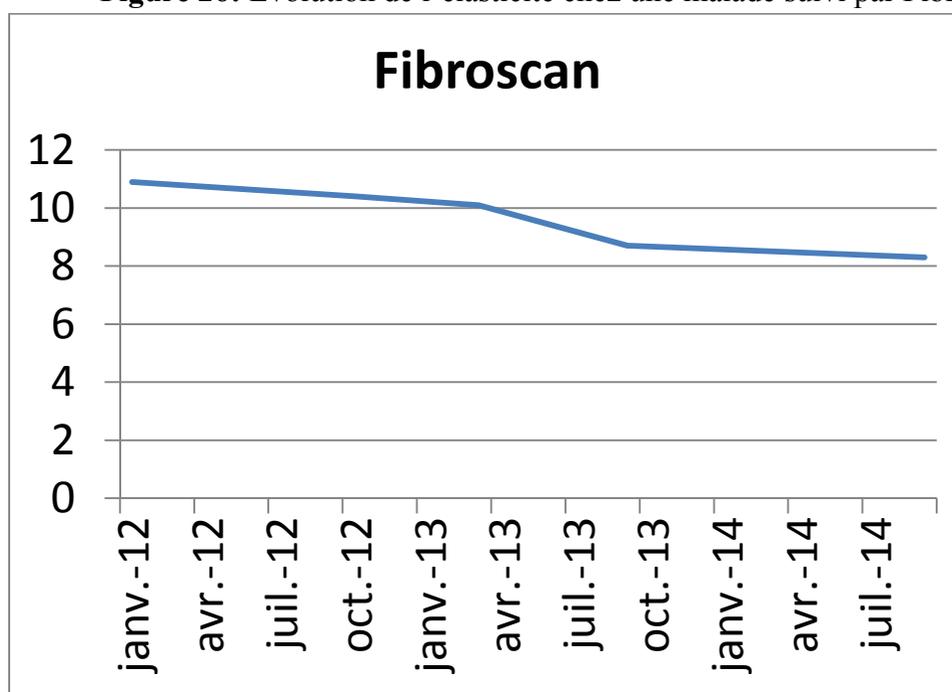
2.4.20. DMO :

7 patients ont présenté une ostéopénie avec risque fracturaire élevé.

2.4.21. L'élastométrie :

Quatre patients ont été suivis par Fibroscan.

Figure 26: Evolution de l'élasticité chez une malade suivie par Fibroscan.



2.4.22. Rémission :

Tableau XCIII : Rémission.

Rémission	Nombre	%
parfaite	14	66,66
Incomplète	6	28,57
Non	1	4,76
Total	21	100

Pour le cas HAI/CSP il y a une persistance de la cytolyse et de la cholestase, par contre le cas de l'hépatite fulminante, a répondu favorablement.

2.4.23. Délai entre la première consultation et le début du traitement :

Le délai moyen a été de 16,38 mois.

Tableau XCIV : Délai entre la première consultation et le début du traitement

Délai en mois	Nombre	%
1	2	9,52
6	1	4,76
12	12	57,14
24	3	14,28
36	2	9,52
48	1	4,76
Total	21	100

2.5. MALADIE DE WILSON :

Epidémiologie :

Nous avons colligé dans notre série 6 patients atteints de la maladie de Wilson.

2.5.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé dans notre étude 3 femmes et 3 hommes (sexe ratio = 1). Donc le rapport de masculinité est de 100 %.

2.5.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de 21,33± 7,14 avec des extrêmes de 16 à 34 ans. Le mode est situé vers 16 ans et la médiane est de 19 ans.

2.5.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge: On remarque que 100% de la série ont moins de 39ans. Donc c'est une maladie qui est l'apanage des sujets jeunes.

CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau XCV : Répartition des maladies de Wilson selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	3	50
21- 40	3	50

P=0,00075

2.5.4. L'âge moyen selon le sexe :

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de 20,33 avec des extrêmes allant de 16 à 25 ans.

Pour les femmes :

La moyenne d'âge est de 22 avec des extrêmes allant de 16 à 32 ans.

Clinique :

2.5.5. Antécédents des malades :

- **Antécédents personnels :**

Tableau XCVI : Antécédents personnels.

Maladie	Nbre	%
Diabète	1	16,66
Anémie hémolytique	2	33,33
B Thalassémie	1	16,66

- **Antécédents familiaux :**

Tableau XCVII : Antécédents familiaux.

Maladie	Nbre	%
Maladie de Wilson	4	66,66
Diabète	1	16,66
Neuroblastome	1	16,66

2.5.6. Début des troubles :

Tableau XCVIII : Début des troubles.

Mois	Nombre	%
12	2	33,33
24	2	33,33
36	2	33,33
Total	6	100

La moyenne des débuts des troubles est de 24 mois

2.5.7. Motif d'hospitalisation :

Tableau XCIX : Motifs d'hospitalisation.

Motif	Nombre	%
Ascite	3	50
Ictère	2	33,33
Hémorragie digestive	2	33,33
Anémie	2	33,33
Hépatomégalie	1	16,66
Total	6	100

2.5.8. Evaluation de l'état général :

Tableau C : L'état général.

OMS	Nombre	%
0-1	2	33,33
2	2	33,33
3-4	2	33,33
Total	6	100

2.5.9. Evaluation du BMI (Body Mass Index) : Le BMI moyen a été estimé à 26,36±6,5 (p=0,018)

Tableau CI : Le BMI.

BMI	Nombre	%
20-25 (NL)	2	33,33
25-30 (surpoids)	2	33,33
30- 40 (obésité)	2	33,33
Total	6	100

2.5.10. Signes généraux :

100% des patients (n=6) avaient une asthénie et 33,33% (n=2) avaient un prurit.

2.5.11. Signes cliniques :

Tableau CII : Signes cliniques hépatiques.

Signes cliniques	Nombre	%
Splénomégalie	2	33,33
Circulation veineuse Collatérale	2	33,33
Angiomes stellaires	4	66,66
Erythrose palmaire	4	66,66
Hépatomégalie	1	16,66
Total	6	100

2.5.12. Signes cliniques extra hépatiques :

Tableau CIII : Signes cliniques extra hépatiques.

Signes cliniques	Nombre	%
Ophtalmique		
anneau KF	6	100
cataracte	0	0
rétinopathie	1	16,66
Neurologique		
dystonie	5	83,33
ataxie	2	33,33
sd Park	1	16,66
tremblements	4	66,66
choréo-athétose	3	50
dysarthrie	0	0
épilepsie	1	16,66
pseudo-démence	0	0
ophtalmoplégie	0	0
Psychologique		
troubles de la personnalité	1	16,66
Troubles du comportement	3	50
dépression	3	50
Anxiété	3	50
délire/hallucinations	0	0
Hématologique		
anémie hémolytique	5	83,33
Cardiaque		
arythmie	0	0
cardiomyopathie	2	33,33
Mort subite	1	16,66
Endocrinienne		
aménorrhée	3	50
gynécomastie	1	16,66
Retard pubertaire	1	16,66
Néphrologique		
tubulopathie	1	16,66
hématurie	5	83,33
Snd néphrotique	3	50
Rhumatologique		
ostéoporose	2	33,33
ostéomalacie	0	0
Arthralgies	6	100
Coloration des lunules	6	100
Total	6	100

Paraclinique :

2.5.13. Données du bilan standard :

Tableau CIV : Données du bilan standard

paramètres	Nombre	%
Anémie	2	33,33
Thrombopénie	6	100
VS accélérée	3	50
hyperglycémie	3	50
Insuffisance rénale	3	50
Hypercholestérolémie	2	33,33

Le taux moyen de la VS est de $48,17 \pm 15,4$ mm 1ere heure ($p=0,01$).

2.5.14. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT :** les ASAT étaient normales chez 3 patients et élevées chez 3 autres (50%)

Tableau CV : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
NL	3	50
3xNL	1	16,66
4xNL	2	33,33

- **ALAT :** les ALAT étaient normaux chez 3 patients et élevées chez 3 autres (50%), mais à des taux minimes de 2 fois la normale.

Tableau CVI : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
NL	3	50
2x NL	3	50

- **TP :** le TP était normal chez 1 patient par contre il était diminué chez 5 patients (83,33%) témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.
- **La cholestase :** les PAL étaient élevés chez les 6 patients (100%) avec une moyenne de $236,16 \pm 56,9$ UI/L ($p=0,008$), les Gamma GT chez les 6 patients avec une moyenne de $97 \pm 18,71$ UI/L ($p=0,003$) et les bilirubines totales chez les 6 patients avec une moyenne de $50 \pm 9,19$ mg/L ($p=0,002$); cependant seulement 4 avaient des bilirubines conjuguées élevées, les deux autres en avaient la partie non conjuguée la plus élevée expliquée par une hémolyse.

2.5.15. Bilan cuprique :

- **Curémie** : la cuprémie est normale chez 2 patients, diminuée chez un autre, et augmentée chez 3 autres patients. Le taux moyen a été estimé à 28,1 mmol/L.
- **Cuprurie** : la cuprurie est augmentée chez nos 6 patients (100%) ; le taux moyen a été estimé à 122 ug/J
- **Ceruloplasmine** : la ceruloplasmine est diminuée chez nos 6 patients (100%) ; le taux moyen a été estimé à 19%.

2.5.16. L'électrophorèse des protéines : L'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 5 patients (83.33%), avec une moyenne de $37,35 \pm 2,28$ g/L ($p=0,046$).

2.5.17. Bilan morphologique :

- **FOGD** :

Tableau CVII : Résultats de la FOGD.

Grade	Nombre	%
NL	0	0
VO gr 1	0	0
VO gr 2	5	83,33
VO gr 3	1	16,66
Gastropathie	2	33,33
Total	6	100

- **Echographie abdominale** :

Tableau CVIII : Résultats de l'échographie.

Paramètres	Nombre	%
Foie dysmorphique	1	16,66
Hépatomégalie	1	16,66
Atrophie hépatique	1	16,66
Splénomégalie	5	83,33
Veine splénique dilatée	4	66,66
Veine porte dilatée	4	66,66
Thrombose porte	3	50
ascite	4	66,66
Total	6	100

- **Le fond d'œil** : l'anneau de Kayser-Fleischer a été objectivé chez les 6 patients (100%).

CHAPITRE IV : RESULTATS

- **Echographie cardiaque :** L'échographie cardiaque a été normale chez 4 patients, par contre elle a retrouvé une hypertrophie du ventricule gauche chez un patient et un syndrome d'HTAP chez un autre.
- **IRM cérébrale :** L'IRM cérébrale a été normale chez un malades, mais elle a montré un hyper signal en T2 au niveau des noyaux gris centraux chez 5 patients (83,33%).

2.5.18. Evaluation histologique :

Nos 6 patients ont bénéficié d'une PBF dont 2 par voie transjugulaire.

La stéatose a été retrouvée chez deux patients et les corps de Mallory chez 5 autres.

Le dosage pondéral du cuivre n'a pu être fait.

- **Activité :**

Tableau CIX : Degré d'activité.

Grade	Nombre	%
A1	2	33,33
A2	4	66,66
A3	0	0
Total	6	100

- **La fibrose :**

Tableau CX : Degré de fibrose.

Grade	Nombre	%
F1	0	25,9
F2	0	0
F3	4	66,66
F4	2	33,33
Total	6	100

La stéatose : elle était présente chez 3 patients

Evolution :

Nos patients ont été mis sous traitement à base de D pénicillamine, avec recommandation des règles hygiéno-diététiques. Une patiente a débuté le traitement en 2009, 2 en 2012 et 3 en 2013. Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 22 mois avec des extrêmes de 12 et de 36 mois.

2.5.19. Score de Nazer :

Tableau CXI : Score de Nazer.

Score	Nombre	%
1	2	33,33
2	1	16,66

CHAPITRE IV : RESULTATS

3	1	16,66
4	1	16,66
6	1	16,66
Total	6	100

2.5.20. Enquête génétique :

L'enquête génétique n'a pu être faite que chez une patiente, chez qui elle a retrouvé 2 oncles maternels qui sont porteurs symptomatiques du gène ATP7B et la mère et un deuxième oncle porteur asymptomatique.

2.5.21. Plaquettes :

Chez 2 patients une amélioration du taux de plaquettes a été notée et chez les 4 autres (66,66%) la thrombopénie est persistante.

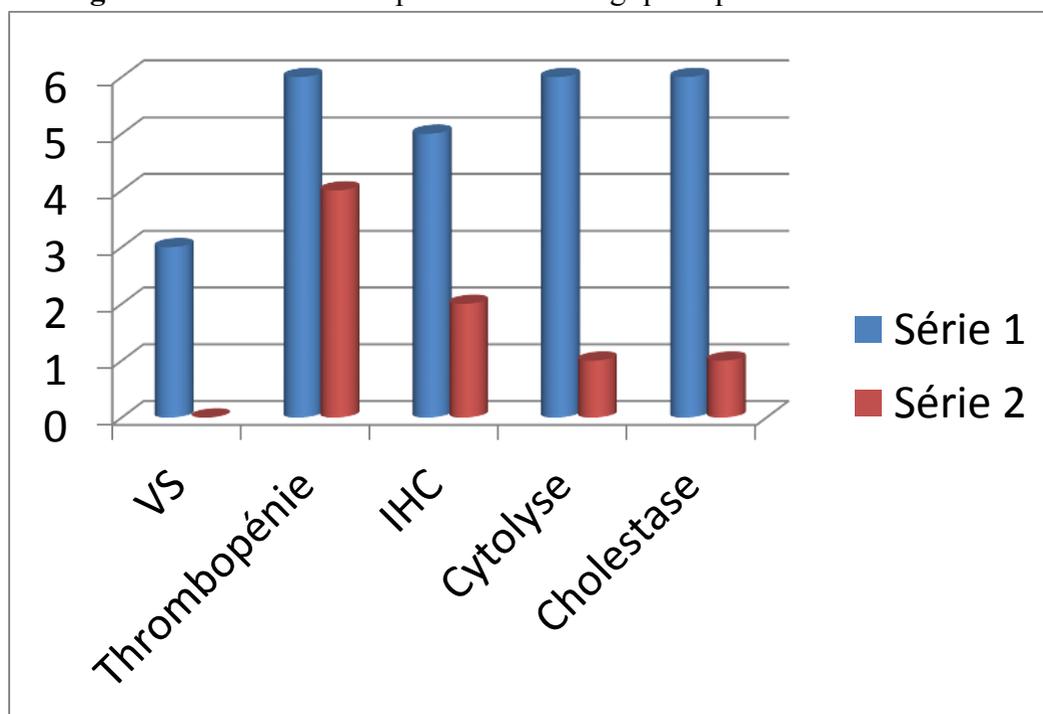
2.5.22. Le bilan hépatique :

Le TP après traitement a été retrouvé normal chez 2 patients et diminué chez 2 autres (66,66%).

Pour la cytolysse, 1 seul d'entre eux n'a pas normalisé ses chiffres, elle est devenue normale chez les autres patients.

Pour la cholestase, chez nos 6 patients qui présentaient une cholestase, 1 d'entre eux n'a pas normalisé ses chiffres.

Figure 27: Evolution des paramètres biologiques après traitement



2.5.23. La rémission :

Tableau CXII : Rémission.

Rémission	Nombre	%
Oui	3	50
Incomplète	2	33,33
Non	1	16,66
Total	6	100

L'évolution a été bonne chez 3 patients (50 %) et mauvaise chez 3 autres (50%).

2.5.24. Délai entre la première consultation et le traitement :

Tableau CXIII : Délai entre début des consultations et le traitement

Stade	Nombre	%
< 6 mois	0	0
6-12 mois	3	50
> 12 mois	3	50
Total	6	100

Le délai moyen a été de 29,16 mois

2.6. HEMOCHROMATOSE :

Epidémiologie :

Nous avons colligé dans notre étude 5 patients atteints d'hémochromatose.

2.6.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons colligé dans notre étude 2 femmes et 3 homme (sexe ratio de 1,5).
Donc le rapport de masculinité est de 150 %.

2.6.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge est de $50,2 \pm 20,84$ avec des extrêmes allant de 19 à 73 ans. Le mode est situé vers 19 ans et la médiane est de 52 ans.

2.6.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge:

Tableau CXVI : Répartition selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	1	20
21- 40	0	0
41- 60	2	40
> 60	2	40

$p = 0.00575$

On note que la majorité des patients de notre série, sont âgés de plus de 40 ans.

2.6.4. L'âge selon le sexe :

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de 38 avec des extrêmes de 19 à 52 ans.

Pour les femmes :

Les deux femmes de notre série ont plus de 60 ans, l'une est âgée de 64 ans et l'autre est âgée 73 ans.

Les âges dans cette pathologie sont bipolaires selon le sexe, tardive chez les femmes et précoce chez les hommes.

Clinique :

2.6.5. Antécédents des malades :

- **Antécédents personnels :**

Tableau CXV:Antécédents personnels .

Maladie	Nbre	%
Diabète	4	80
HTA	2	40
Thyroïdite	1	20
Anémie hémolytique	1	20
PR	1	20

- **Antécédents familiaux :**

Tableau CXVI : Antécédents Familiaux .

Maladie	Nbre	%
Diabète	1	20
Hémochromatose	2	40

Nous avons noté chez deux de nos patients l'existence du diagnostic d'hémochromatose déjà posé chez la famille la plus proche.

2.6.6. Evaluation du BMI: Le BMI moyen a été estimé à $21,74 \pm 3,65$ ($p=0,0018$)

Tableau CXVII : Résultat de l'évaluation du BMI.

BMI	Nbre	%
Amaigrissement	2	40
Normal	2	40
Surpoids	1	20
Obésité	0	0
Obésité morbide	0	0
Total	5	100

2.6.7. Début des troubles :

Tableau CXVIII : Début des troubles.

Mois	Nbre	%
12	2	40
24	1	20
36	2	40
Total	5	100

La moyenne du début des troubles a été estimée à 23,2 mois.

2.6.8. Symptomatologie inaugurale :

Tableau CXIX : Symptômes inauguraux.

symptômes	Nombre	%
Arthropathie	5	100
ostéoporose	4	80
Crise de pseudo goutte	3	60
Mélanodermie	5	100
Diabète	3	60
Total	5	100

2.6.9. Evaluation de l'état général :

Tableau CXX: L'état général.

Etat général	Nombre	%
0-1	2	40
2	2	40
3-4	1	20
Total	5	100

2.6.10. Signes généraux :

L'asthénie était présente chez 4 de nos patients.

2.6.11. Signes cliniques :

Tableau CXXI : Signes cliniques hépatiques.

Signes cliniques	Nombre	%
Ascite	3	60
Hépatomégalie	4	80
Synd H T P	5	100
Synd d'IHC	3	60
Total	5	100

2.6.12. Signes cliniques extra-hépatiques :

Tableau CXXII : Signes cliniques extra hépatiques.

S Clin	Nombre	%
Mélanodermie	5	100
Ichtyose	1	20
arthropathie	5	100
Ostéoporose	4	80
Pseudo crise de goutte	4	80
Troubles du rythme cardiaque	2	40
Insuffisance cardiaque	4	80
Diabète	4	80
Hypogonadisme	0	0
Hypothyroïdie	1	20
Hyperparathyroïdie	0	0
Insuffisance surrénalienne		
Diminution de la libido	0	0
Impuissance	2	40
Atrophie testiculaire	1	33,33
Ménopause précoce	0	0
	2	100
Total	5	100

Paraclinique :

2.6.13. Données du bilan standard :

Tableau CXXIII : Données du bilan standard.

Paramètres	Nombre	%
Anémie	1	20
Thrombopénie	3	60
VS accélérée	2	40
Hyperglycémie	4	80

Le cholestérol était normal chez tous les malades de notre série ainsi que les triglycérides.

2.6.14. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT :** les ASAT étaient élevés chez les 5 patients ; le taux moyen a été estimé à 52 UI/L

Tableau CXXIV : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
2x NL	3	60
3xNL	1	20
4xNL	1	20

- **ALAT** : les ALAT étaient élevés chez les 5 patients ; le taux moyen a été estimé à 95,4 UI/L.

Tableau CXXV : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
2x NL	3	60
3xNL	1	20
4xNL	1	20

- **TP** : Le TP était normal chez 4 patients et diminué chez 1 patient (20%) témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.
- **La cholestase** : les PAL étaient élevés chez 4 patients avec une moyenne de 169,6 UI/L, les Gamma GT chez 4 patients avec une moyenne de 84,6 UI/L et les bilirubines chez 4 patients.

2.6.15. Bilan sérique :

- **Fer sérique** : Le fer sérique était augmenté chez les 5 patients avec une moyenne de 167,2 ug/100ml.
- **Ferritinémie** : La ferritinémie était augmentée chez les 5 patients avec une moyenne 3259 ug/L.
- **Saturation de la transferrine** : La saturation de la transferrine était augmentée chez les 5 patients avec une moyenne de 60%.

2.6.16. L'électrophorèse des protéines : nous avons noté une augmentation des gammaglobulines chez 2 patients (40 %), la moyenne a été estimée à 25,20 g/l. Chez un patient il y avait une augmentation des IgG ainsi que des IgA.

2.6.17. L'étude génétique : L'étude génétique n'a été possible que chez 2 patients et a montré la mutation du gène C282Y

2.6.18. Bilan morphologique :

- **FOGD** :

Tableau CXXVI : Résultat de la FOGD.

Grade	Nombre	%
NL	0	0
VO gr 1	2	40
VO gr 2	2	40
VO gr 3	1	20
Gastropathie	1	20
Total	5	100

- **Echographie abdominale :**

Tableau CXXVII : Données de l'échographie.

Données	Nombre	%
Foie brillant	4	80
Foie dysmorphique	1	20
Hépatomégalie	1	20
Atrophie hépatique	1	20
Splénomégalie	3	60
Veine splénique dilatée	2	40
Veine porte dilatée	2	40
Thrombose porte	2	40
Ascite	2	40
Nodules hépatiques	3	60
Total	5	100

- **IRM hépatique :**

L'IRM centrée sur le foie a retrouvé un hypo signal en T2 témoignant d'une surcharge hépatique en fer chez nos 5 patients et a objectivé chez deux, des nodules hépatiques chez qui le diagnostic de CHC a été posé.

- **L'ECG :**

A objectivé des troubles du rythme chez 3 patients et un trouble de la conduction chez 1 autre.

- **L'échographie cardiaque :**

L'échographie cardiaque a mis en évidence une cardiomyopathie chez 2 de nos patients et une insuffisance cardiaque chez 4 autres (80 %).

- **Radiographie du squelette :**

La radiographie du squelette a mis en évidence un pincement vertébral avec une ostéoporose chez 4 patients et une chondrocalcinose chez 3 autres.

2.6.19. Evaluation histologique :

- **activité:**

Tableau CXXVIII : Degré de l'activité.

Grade	Nombre	%
A1	2	40
A2	3	60
A3	0	0
Total	5	100

- **La fibrose :**

Tableau CXXIX : Degré de la fibrose.

Grade	Nombre	%
F1	0	0
F2	1	20
F3	2	40
F4	2	40
Total	5	100

Toutes les PBF ont retrouvé une concentration en fer. Cependant le dosage pondéral du fer sur biopsie n'a pu être fait par défaut technique.

- **La stéatose :** La stéatose était présente chez 4 patients.

Evolution :

Tous nos patients ont été soumis à la phlébotomie, avec recommandation des règles hygiéno-diététiques.

La phase d'induction a été de 3 mois pour un patient, de 8 mois pour 3 autres et de deux ans pour le dernier patient. La phlébotomie était pratiquée à un rythme d'une fois par semaine.

Pour la phase d'entretien elle a été d'une fois par mois pour 3 patients et d'une fois tous les 3 mois pour les 2 autres.

Un suivi régulier était fait avec une moyenne de 40 mois ; les extrêmes étaient de 24 et de 72 mois.

2.6.20. Plaquettes :

1 patient a eu une thrombopénie, les autres présentent toujours un taux de plaquettes normal.

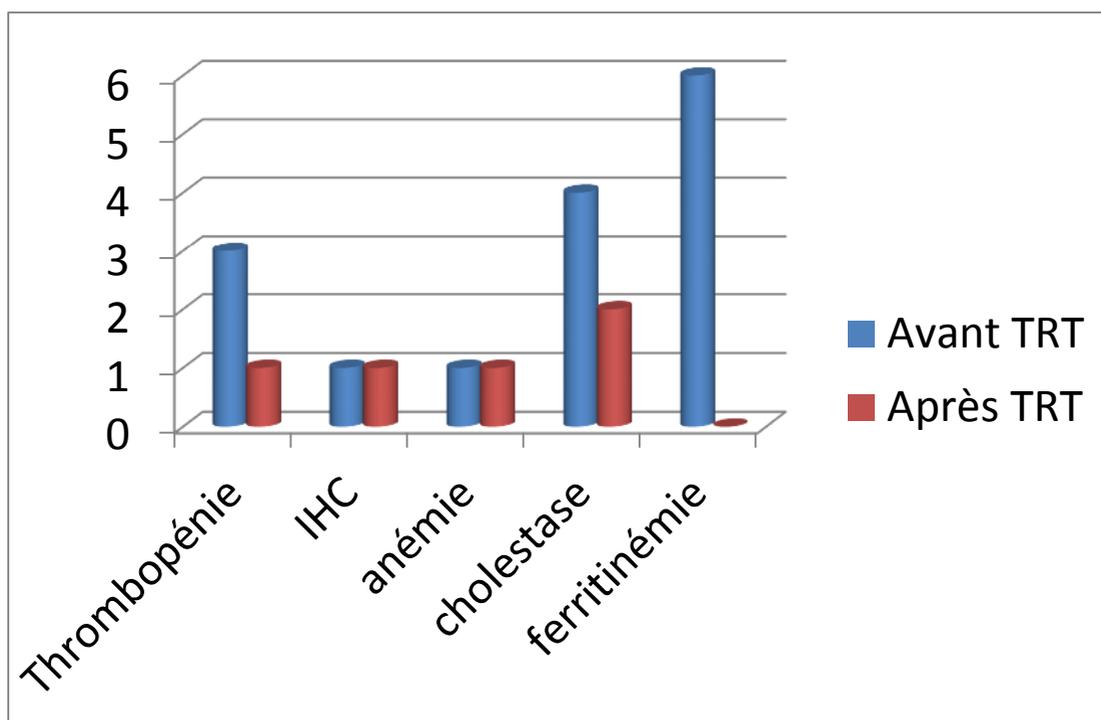
2.6.21. Bilan hépatique :

Le TP après traitement et évolution a été retrouvé normal chez 4 patients et diminué chez 1 autre.

Pour la cytolysse, chez nos 5 malades qui cytolysaient, 2 d'entre eux n'ont pas normalisé leurs chiffres, elle est devenue normale chez les 3 autres.

Pour la cholestase, chez nos 4 malades qui faisaient une cholestase, 2 d'entre eux n'ont pas normalisés leurs chiffres, elle est devenue normale chez les 2 autres.

Figure 28: Evolution des paramètres biologiques après traitement.



2.6.22. Bilan sérique :

- La FNS : faite une fois par mois a été normale chez 4 patients, un seul continuait à faire de l'anémie.
- La ferritinémie : faite tous les 3 mois a révélé une diminution de son taux chez les 5 patients (100%)
- Le coefficient de saturation de la transferrine : nous avons constaté une amélioration et une baisse pour les 5 patients.

2.6.23. La rémission :

Tableau CXXX : Rémission.

Rémission	Nombre	%
Parfaite	1	20
Incomplète	2	40
Non	2	40
Total	5	100

L'évolution a été bonne chez 3 patients (60 %) et mauvaise chez 2 autres (40%).

Tableau CXXXI : Amélioration clinique.

Amélioration	Oui	Non
Diabète	4	1
asthénie	5	0
mélanodermie	4	1
Troubles sexuels	1	4
Arthropathies	1	4
Total	5	100

2.7. NASH SYNDROME :

Epidémiologie :

Nous avons colligé 27 patients suivis pour un NASH syndrome.

2.7.1. Répartition des patients selon le sexe :

Concernant le sexe, nous avons colligé 15 femmes et 12 hommes (sexe ratio = 0,8). Donc le rapport de masculinité est de 80 %. Ceci montre une légère prédominance féminine.

2.7.2. Répartition des patients selon l'âge :

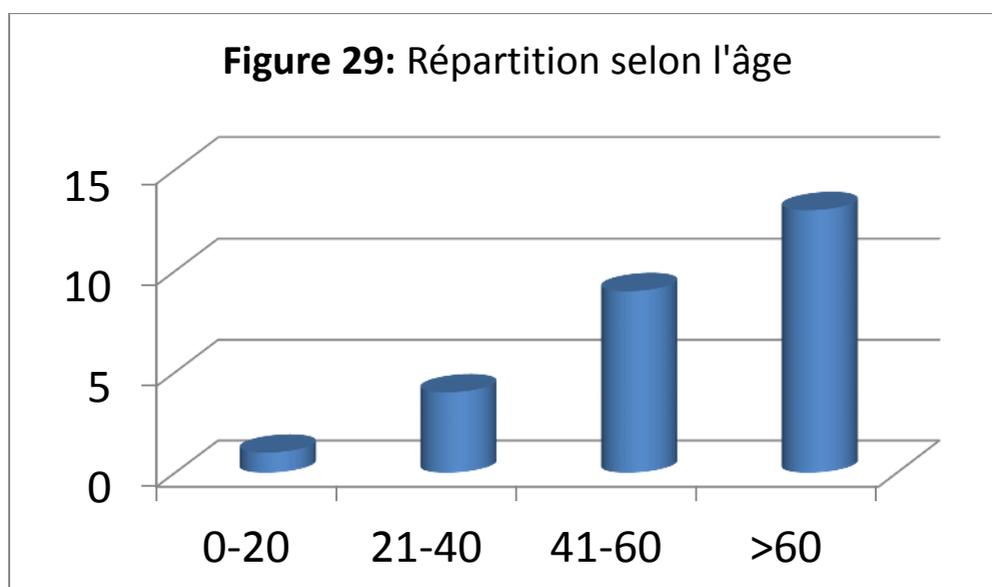
La moyenne d'âge est de 54,68± 15,18, avec des extrêmes de 17 à 79 ans. Le mode est situé vers 60 ans et la médiane est de 57 ans.

2.7.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge:

Tableau CXXXII : Répartition selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
0- 20	1	3,7
21- 40	4	14,8
41- 60	9	33,3
➤ 60	13	48,1

On note que 33,3% des patients de notre série sont âgés entre 41 et 60 ans et que 48,1 % ont plus de 60 ans, ce qui signifie une prédominance des sujets âgés.



2.7.4. L'âge moyen selon le sexe :

Pour les hommes :

La moyenne d'âge est de 51,58 avec des extrêmes allant de 17 à 79 ans.

Le mode est situé vers 17 ans et la médiane est de 50,7 ans.

Pour les femmes :

La moyenne d'âge est de 57,23 avec des extrêmes allant de 35 à 72 ans.

Le mode est situé vers 72 ans et la médiane est de 62 ans.

Tableau CXXXIII : L'âge moyen selon le sexe

Sexe	Moyenne (Ans)	Médiane (Ans)	Mode (Ans)
Homme	51,58	50,7	17
Femme	57,23	62	72

Clinique :

2.7.5. Antécédents des malades :

- **Antécédents personnels :**

Tableau CXXXIV : Antécédents personnels.

Antécédents	Nombre	%
Diabète	23	85,2
HTA	17	63
Dyslipidémie	14	51,85
Synd métabolique	8	29,62
Thyroidite	2	7,4
Psoriasis	1	3,7
Prise de Cordarone	3	11,11

- **Antécédents familiaux :**

Tableau CXXXV : Antécédents familiaux.

Maladie	Nombre	%
Diabète	1	3,7
Maladie cœliaque	1	3,7

2.7.6. Début des troubles :

Tableau CXXXVI : Début des troubles.

Mois	Nombre	%
1	3	11,11
3	1	3,7
6	8	29,62
12	14	51,85
24	1	3,7
Total	27	100

Le début des troubles a été estimé à 8,86 mois en moyenne.

2.7.7. Motif d'hospitalisation :

Tableau CXXXVII : Motifs d'hospitalisation.

Motif	Nombre	%
Cytolyse	8	29,62
Ascite	8	29,62
Ictère	4	14,81
Cholestase anictérique	3	11,11
Hémorragie digestive	2	7,4
Anémie	1	3,7
Œdèmes des mb<	1	3,7
Total	27	100

2.7.8. Evaluation de l'état général :

Tableau CXXXVIII : L'état général.

OMS	Nombre	%
0-1	14	51,85
2	10	37,03
3-4	3	11,11
Total	27	100

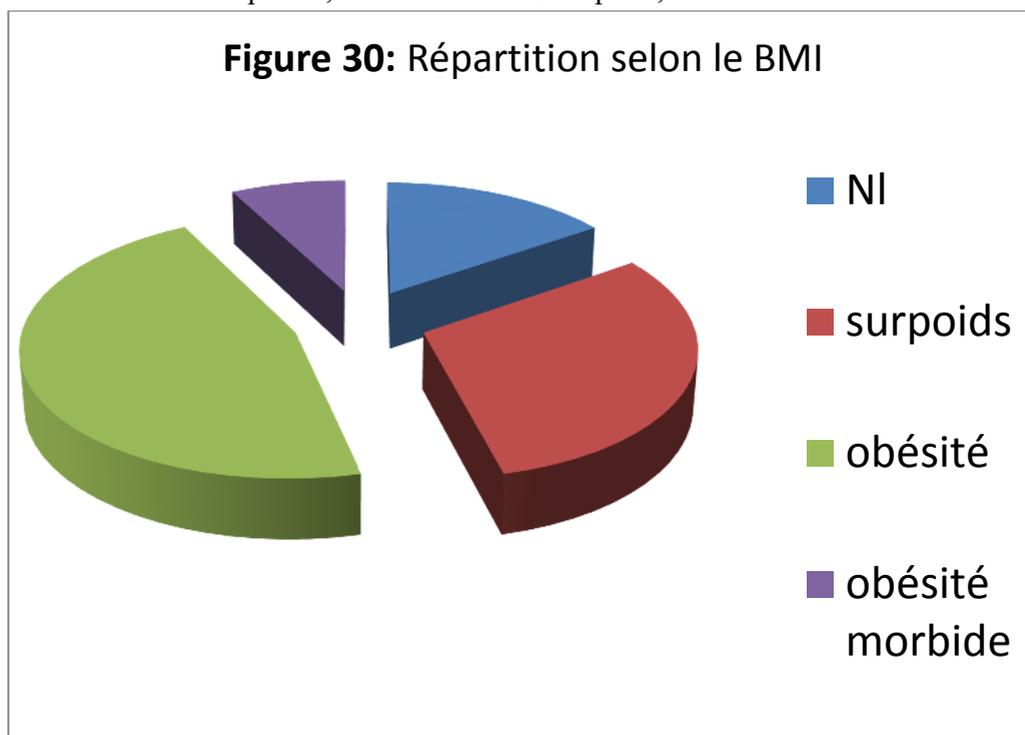
2.7.9. Evaluation du BMI (Body Mass Index) : Lepoids moyen a été estimé à 84,88± 11,06 Kg (p=0,044). Le BMI moyen a été estimé à 30,86± 5,07 Kg/M2 (p=0,038).

CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau CXXXIX : Le BMI.

BMI	Nombre	%
20-25 (NL)	4	14,81
25-30 (surpoids)	8	29,62
30- 40 (obésité)	13	48,14
>40 (obésité morbide)	2	7,4
Total	27	100

On constate que 48,14% sont obèses et que 7,4% ont une obésité morbide.



2.7.10. Signes généraux :

Tableau CXL : Signes généraux.

Signes généraux	Nombre	%
Asthénie	25	92,59
Malaise	14	51,85
Gêne abdominale	16	59,25
Total	27	100

2.7.11. Signes cliniques :

Tableau CXLI : Signes cliniques.

S Clin	Nombre	%
Douleur	19	70,37
Synd H T P	18	66,66
Synd IHC	14	51,85
Hépatomégalie	13	48,14
Total	27	100

Paraclinique :

2.7.12. Données du bilan standard :

Tableau CXLII : Données du bilan standard.

Paramètres	Nombre	%
anémie	9	33,33
thrombopénie	11	40,7
VS accélérée	8	31,6
hyperglycémie	23	85,19
Hypercholestérolémie	13	48,14
Hypertriglycéridémie	17	63

Le taux moyen de la glycémie a été estimé à 1,73 g/L, celui de la cholestérolémie a été de 2,13 g/l, et celui de la triglyceridémie a été de 2,27 g/l.

2.7.13. Exploration fonctionnelle hépatique :

- **ASAT** : les ASAT étaient normaux chez 15 patients et élevées chez 12 autres (44,44%) ; le taux moyen a été estimé à 62,12±8,1 UI/L.

Tableau CXLIII : Taux des ASAT.

Taux	Nombre	%
NL	15	55,55
2x NL	7	25,9
3xNL	3	11,1
4xNL	2	7,4

(p=0,022).

- **ALAT** : les ALAT étaient normaux chez 13 patients et élevées chez 14 autres (51,85%).

Le taux moyen des ALAT a été estimé à 60,71±7,6 UI/L

CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau CXLIV : Taux des ALAT.

Taux	Nombre	%
NL	13	51,85
2x NL	9	33,33
3xNL	3	11,1
4xNL	2	7,4

(p=0,041).

- **TP** : était normal chez 16 patients et diminué chez 11 autres (40,74%), témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.
- **La cholestase** : les PAL étaient élevés chez 9 patients, les Gamma GT et les bilirubines chez 8 autres.

Le taux moyen des PAL a été estimé à $132,08 \pm 23,3$ UI/L (p=0,04).

Le taux moyen des Gamma GT a été estimé à $50,22 \pm 12,8$ UI/L (p=0,01).

2.7.14. L'électrophorèse des protéines : L'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 6 patients (22.22%) ; le taux moyen a été estimé à $20,32 \pm 7,1$ g/L (p=0,044)

2.7.15. Bilan morphologique :

- **FOGD** :

Tableau CXLV : Résultats de la FOGD.

Degré	Nombre	%
NL	9	33,3
VO gr 1	4	14,8
VO gr 2	7	25,9
VO gr 3	7	25,9
Gastropathie	2	7,4
Total	27	100

- **Echographie abdominale** :

Tableau CXLVI : Résultats de l'échographie.

Paramètres	Nombre	%
Foie brillant	21	77,77
Foie dysmorphique	5	18,5
Hépatomégalie	4	14,8
Atrophie hépatique	3	11,1
Splénomégalie	2	7,4
Veine porte augmentée	5	18,5
Thrombose porte	4	14,82
ascite	1	3,7
Total	27	100

2.7.16. Evaluation histologique :

On a réalisé la PBF chez les 27 patients.

- **Stéatose :**

Tableau CXLVII : Degré de la stéatose.

Degré	Nombre	%
<5	4	14,8
5-33	10	37
33-66	10	37
>66	3	11,1
Total	27	100

- **Ballonisation :**

Tableau CXLVIII : Degré de la ballonisation.

Degré	Nombre	%
Absente	2	7,4
Un peu	15	55,55
Beaucoup	10	37
Total	27	100

- **L'inflammation :**

Tableau CXLIX : Degré de l'inflammation.

Degré	Nombre	%
<2 Foyers	9	33,33
2-4 Foyers	12	44,44
>4 Foyers	6	22,22
Total	27	100

- **La fibrose :**

Tableau CL : Degré de la fibrose.

Degré	Nombre	%
F1	7	25,9
F2	10	37
F3	4	14,8
F4	6	22,22
Total	27	100

Evolution :

Nos patients ont été mis sous traitement et sous régime avec recommandation des règles hygiéno-diététiques.

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 28 mois, les extrêmes sont de 12 et de 48 mois.

2.7.17. Perte de poids :

16 de nos patients ont perdu du poids (59,3 %).

2.7.18. Plaquettes :

18 patients (66,7%) ont eu une thrombopénie.

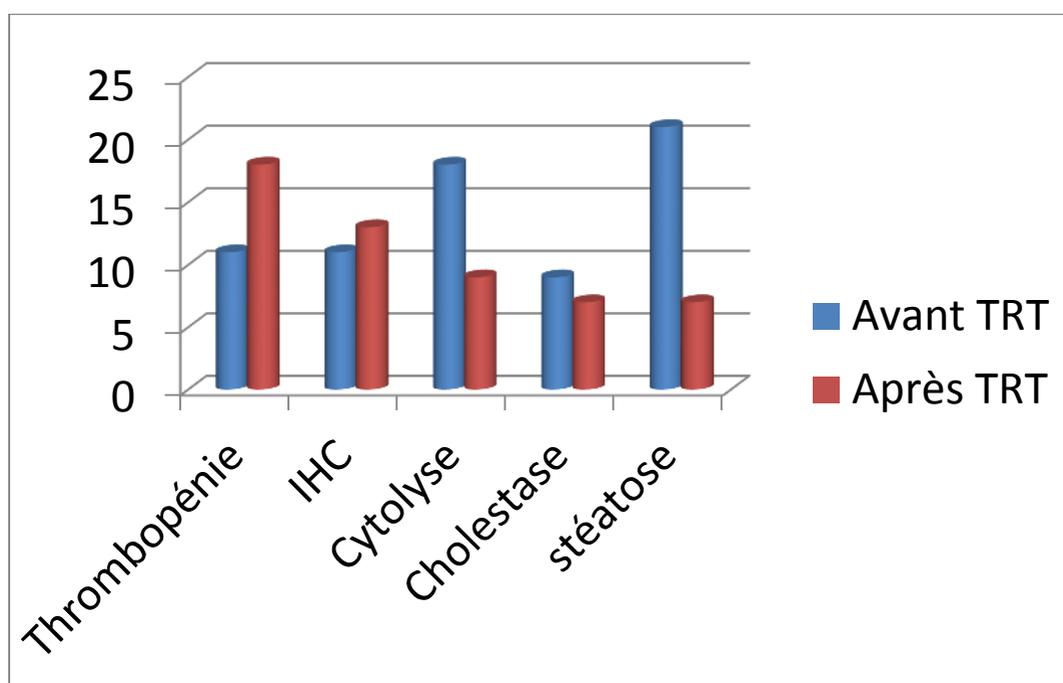
2.7.19. Bilan hépatique :

Le TP après traitement et évolution a été retrouvé normal chez 14 patients et diminué chez 13 autres (48,1%).

Pour la cytolyse : chez nos 14 malades qui cytolysaient, 7 d'entre eux n'ont pas normalisé leurs chiffres, elle est devenue normale chez seulement 7 patients (25,93%).

Pour la cholestase : chez nos 9 malades qui faisaient une cholestase, 7 d'entre eux n'ont pas normalisé leurs chiffres, elle est devenue normale chez seulement 2 patients (7,41%).

Figure 31 : Evolution des paramètres biologiques et échographique après traitement.



2.7.20. Diminution de la stéatose à l'échographie :

La stéatose qui était présente chez 21 patients, a diminué chez 14, et est encore présente chez 7 patients.

2.7.21. La rémission :

Tableau CLI : Rémission.

Rémission	Nombre	%
Oui	17	62,9
Incomplète	7	25,9
Non	3	11,1
Total	27	100

2.7.22. Délai entre le début des symptômes et le traitement :

Tableau CLII : Délai entre début des symptômes et le traitement

Délai	Nombre	%
< 6 mois	0	0
6-12 mois	9	33,33
> 12 mois	18	66,66
Total	27	100

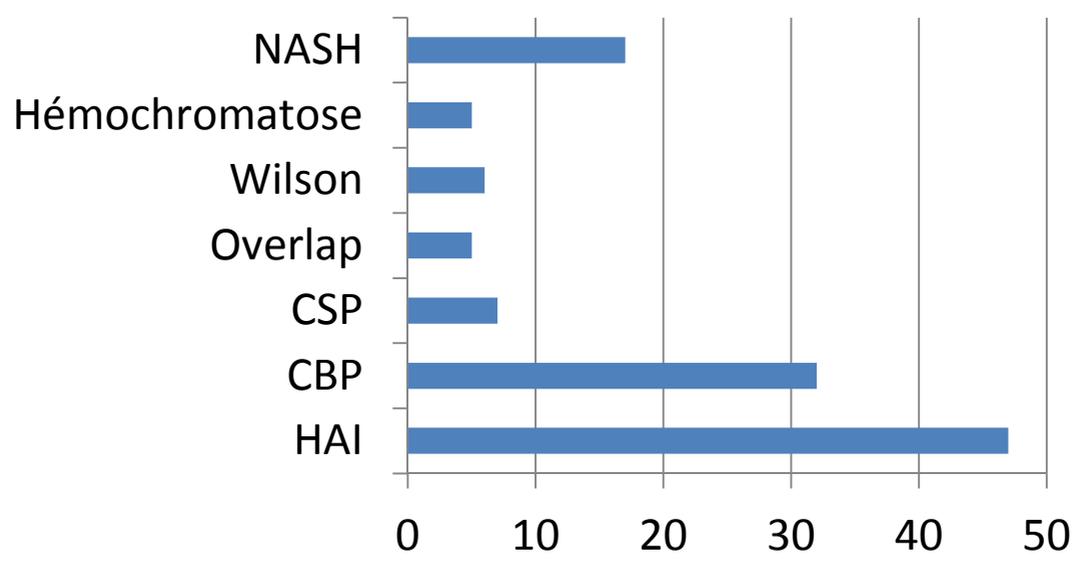
3. ELEMENTS PREDICTIFS DE LA CIRRHOSE :

Dans notre série nous avons relevé 119 cas de cirrhose ce qui représente 54,33% qui sont repartis selon l'étiologie.

Tableau CLIII : Répartition en fonction de l'étiologie de la cirrhose.

Etiologie	Nombre
HAI	47
CBP	32
CSP	7
Overlap syndrome	5
Wilson	6
Hémochromatose	5
NASH	17
Total	119

Figure 32: Répartition des cirrhoses selon l'étiologie

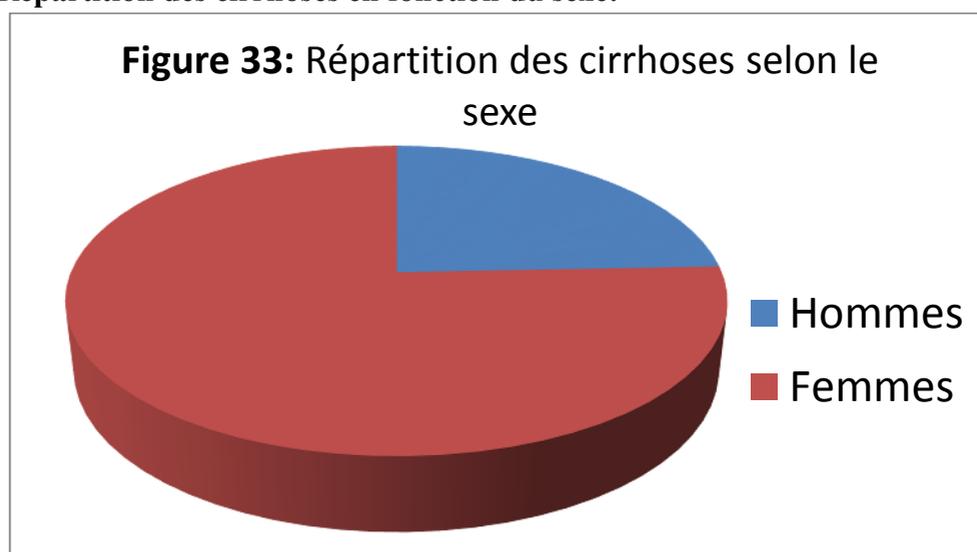


- **Répartition des cirrhoses en fonction du stade de childpugh:**
Tableau CLIV : Répartition des cirrhoses selon Child-Pugh.

Stade	Nombre
A	19
B	50
C	50
Total	119

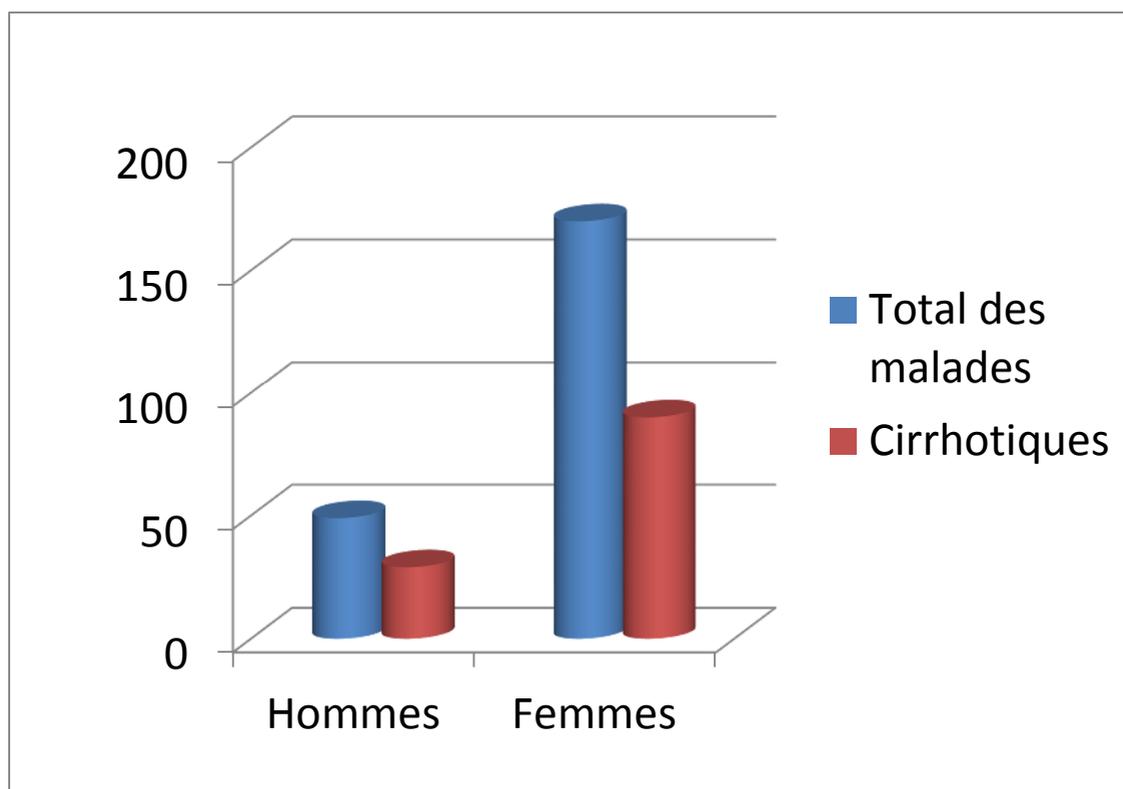
On constate que 50 patients sont au stade B et que 50 autres sont au stade C de Child pugh.

- **Répartition des cirrhoses en fonction du sexe:**



Ils sont repartis selon le sexe de comme suit :
90 femmes et 29 hommes.

Figure 34 : Répartition des cirrhotiques et des non cirrhotiques selon le sexe



- Pour les hommes sur 49 cas, 29 sont au stade de la cirrhose, ce qui représente 59,18%, et 13,24% de tous les cas de la série.
- Pour les femmes sur 170 cas 90 sont au stade de la cirrhose, ce qui représente 52,94%, et 41,04% de tous les cas de la série.

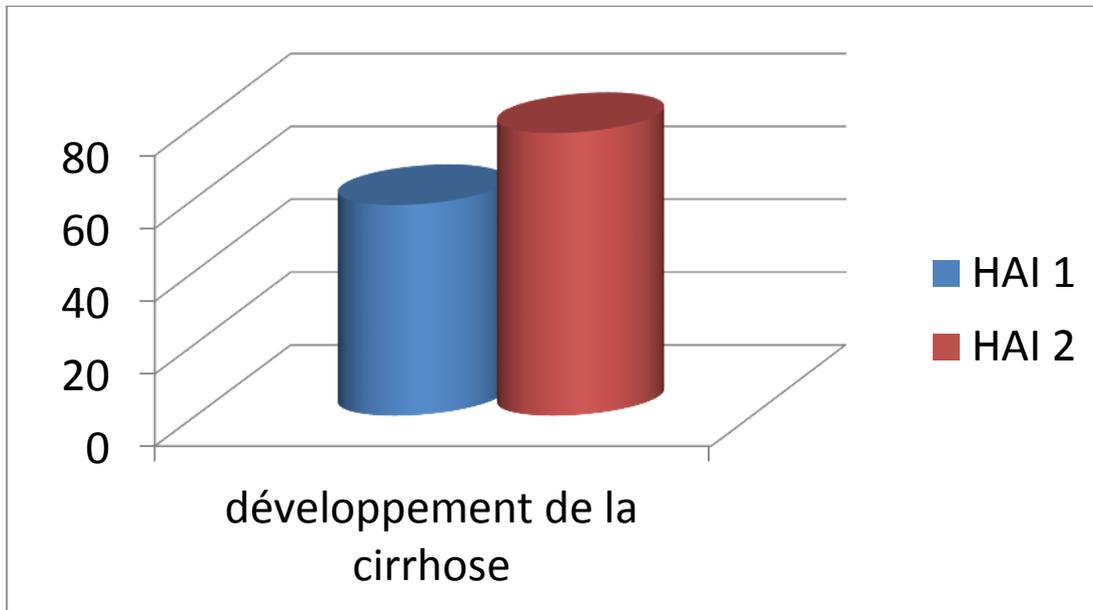
3.1. Cirrhoses post HAI:

Après suivi des patients, 47 étaient au stade de cirrhose et sont classés selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLV : Classement des cirrhotiques post HAI selon Child Pugh

Stade	Nombre	%
A	7	8,97
B	22	28,2
C	18	23,07
Total	47	60,25

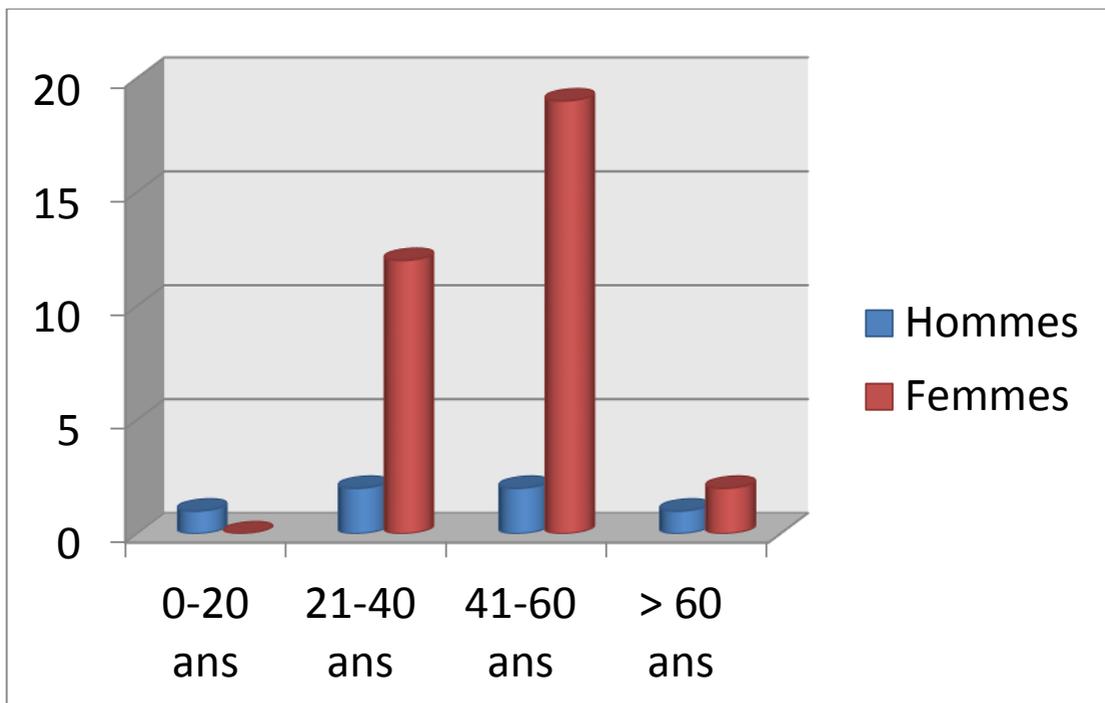
Figure 35 : Développement de la cirrhose en fonction du type d'HAI



58% des HAI de type 1 ont développé une cirrhose.

77,77% des HAI de type 2 ont développé une cirrhose.

Figure 36: Proportion des cirrhotiques post HAI type 1 couplée au sexe et à la tranche d'âge.



$P=0,037$

Nous avons relevé 39 cirrhoses dans cette catégorie.

Les femmes étaient au nombre de 33 (47,82%) des HAI type 1.

CHAPITRE IV : RESULTATS

Les hommes étaient au nombre de 6 (8,69%) des HAI type 1.

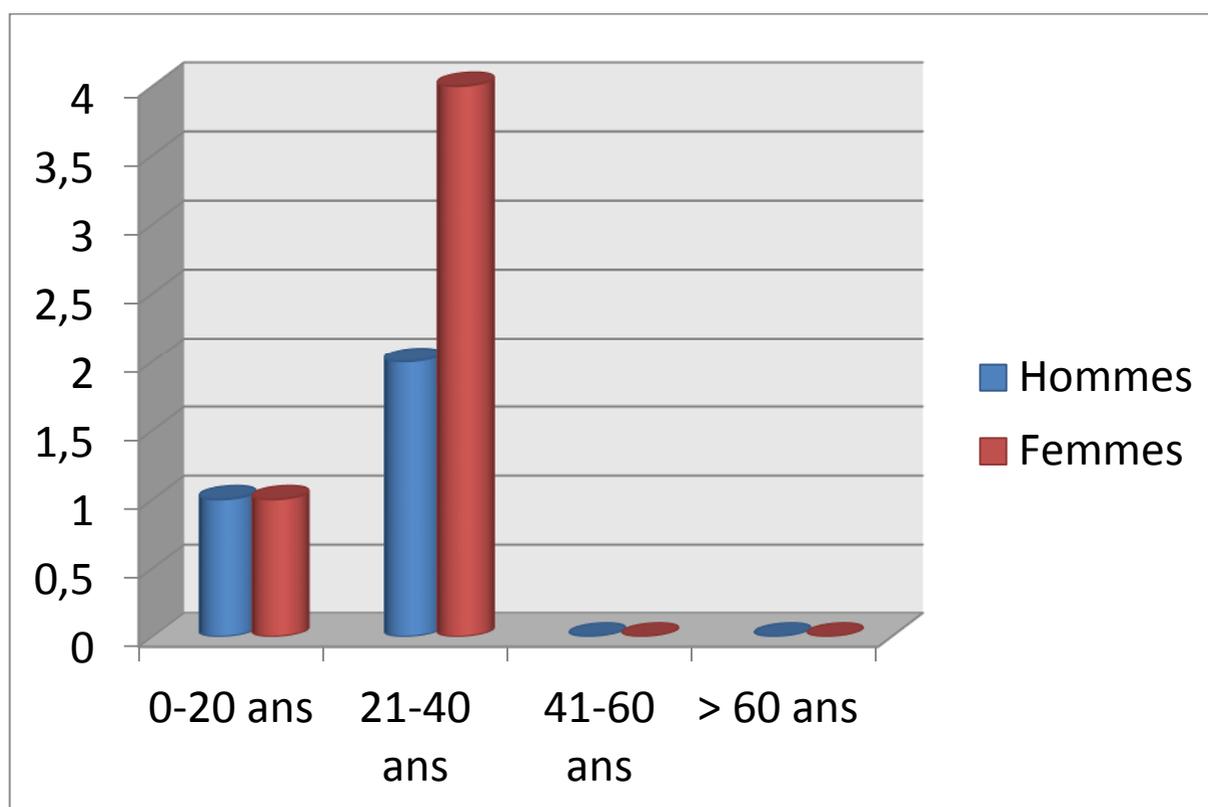
Entre 0-20 ans il y avait 1 homme et aucune femme

Entre 21-40 ans il y avait 2 hommes et 12 femmes

Entre 41-60 ans il y avait 2 hommes et 19 femmes

➤ 60 ans il y avait 1 homme et 2 femmes

Figure 37 : Proportion des cirrhotiques post HAI type 2 couplée au sexe et à la tranche d'âge



$P=0,041$

Nous avons relevé 8 cirrhoses dans cette catégorie.

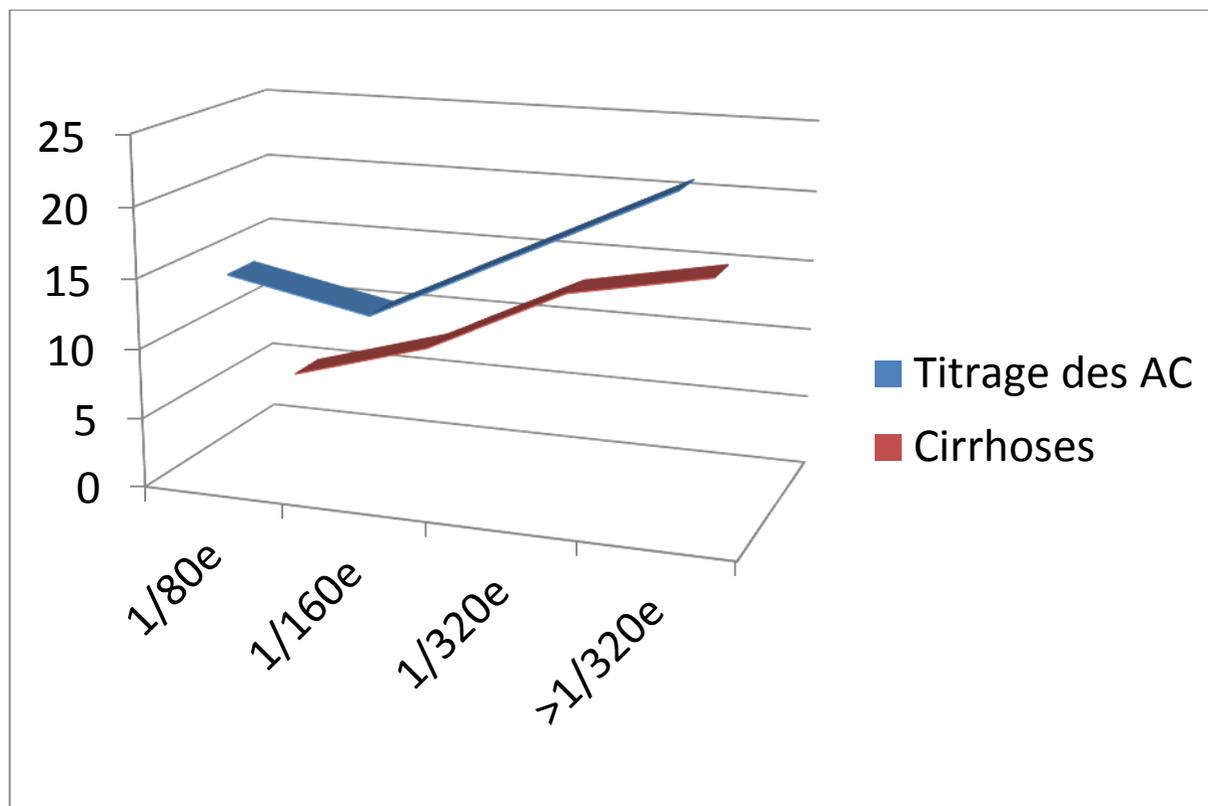
Les femmes étaient au nombre de 5 (55,55%) des HAI type 2.

Les hommes étaient au nombre de 3 (33,33%) des HAI type 2.

Entre 0-20 ans il y avait 1 homme et une femme.

Entre 21-40 ans il y avait 2 hommes et 4 femmes.

Figure 38 : Proportion des cirrhotiques post HAI couplée au titrage des AC.



P=0,028

Le titrage des auto-AC chez les 69 patients séropositifs était comme suit :

- 1/80 dans 15 cas
- 1/160 dans 13 cas
- 1/320 dans 18 cas
- >1/320 dans 23 cas

Chez les patients cirrhotiques, le titrage des auto-AC était comme suit :

- 1/80 chez 5 cas
- 1/160 chez 8 cas
- 1/320 chez 13 cas
- > 1/320 chez 15 cas

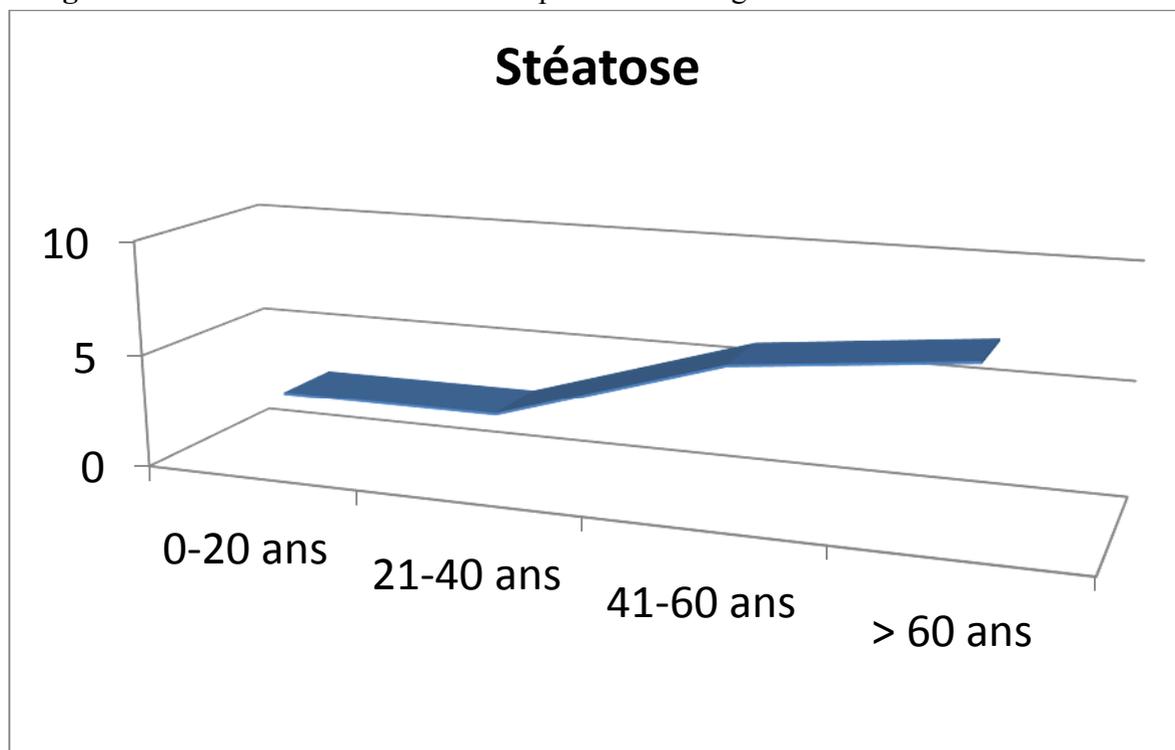
CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau CLVI : Etude des facteurs de risque de développement de cirrhose post HAI couplé à la tranche d'âge.

	0-20 ans	21-40 ans	41-60 ans	> 60 ans
Nombre	3	16	18	10
Hommes %	1,29	5,13	5,13	3,85
Femmes %	2,58	15,39	17,95	9
ALAT (UI/L)	367	187	181	233
Bilirubine (mg/dl)	28	17	11	19
Albumine (g/l)	38	40	35	34
γ globuline%	100	87,5	94,45	90
AC + %	100	87,5	100	90
F3-F4	3	9	10	8

Ce tableau indique que le degré de fibrose augmente avec l'âge.

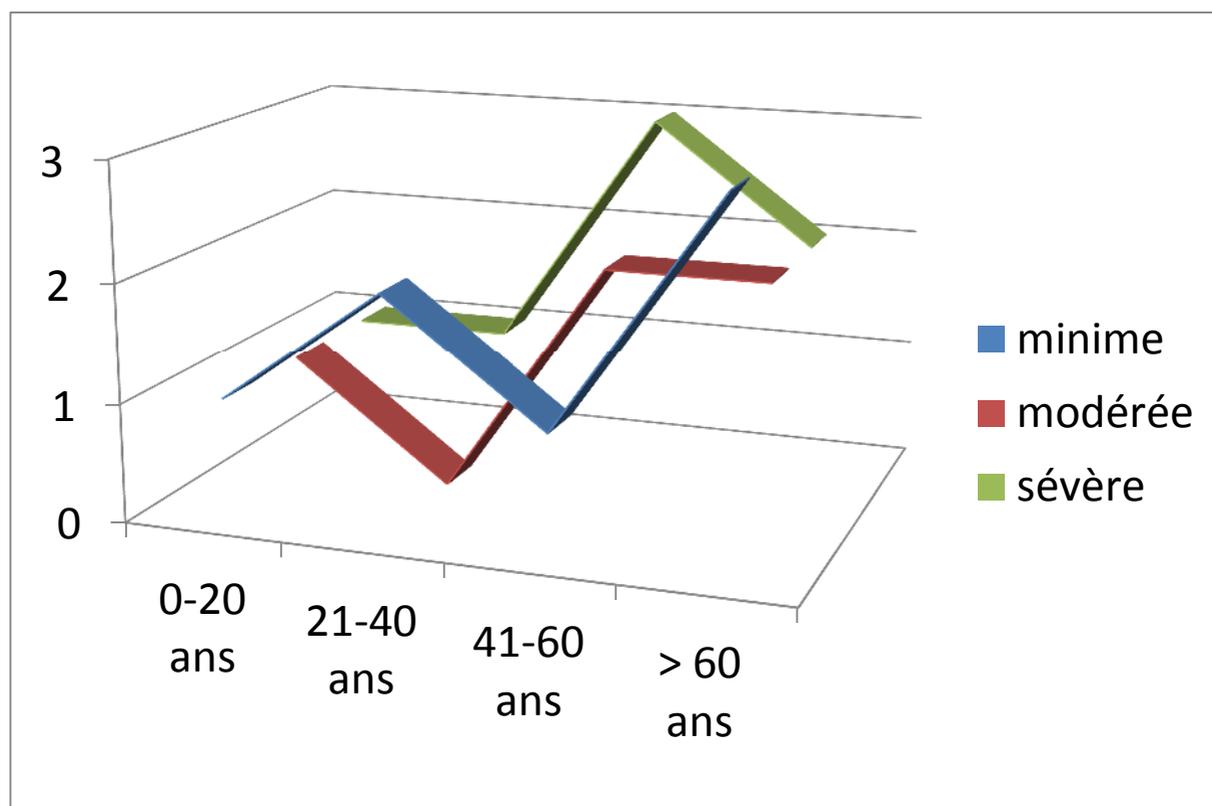
Figure 39 : Nombre de cas de stéatose par tranche d'âge.



3 patients avaient une stéatose entre 0- 20 ans, 3 entre 21-40 ans, 6 entre 41- 60 ans et 7 > 60 ans.

CHAPITRE IV : RESULTATS

Figure 40 : Etude du degré de stéatose en fonction de la tranche d'âge



P=0,05

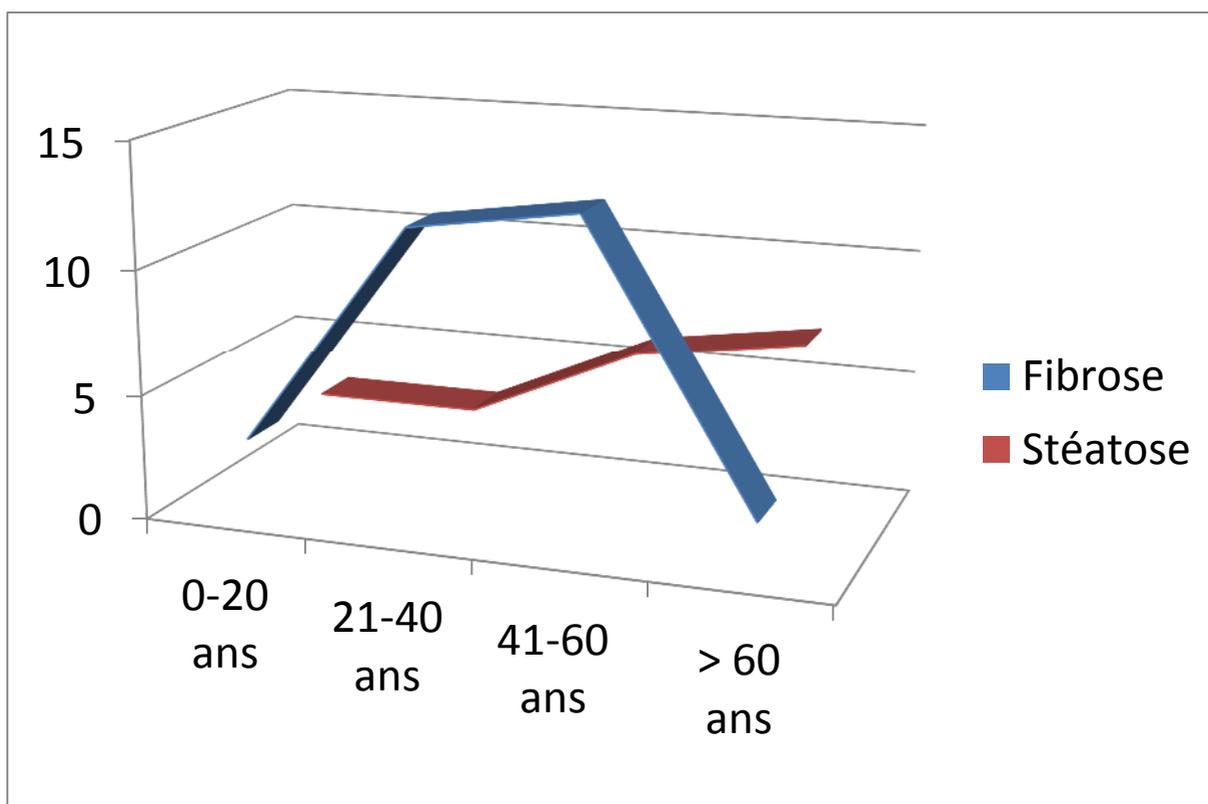
Entre 0-20 ans il y a 1 stéatose minime, 1 modérée et 1 sévère.

Entre 21-40 ans il y a 2 stéatoses minimales, 0 modérée et 1 sévère.

Entre 41-60 ans il y a 1 stéatose minime, 2 modérées et 3 sévères.

➤ 60 ans il y a 3 stéatoses minimales, 2 modérées et 2 sévères.

Figure 41 : Etude de la fibrose couplée à la stéatose et à la tranche d'âge



P=0,08

La fibrose est importante chez les 21-40 et 41-60 ans, quant à la stéatose elle est plus importante chez les sujets âgés de plus de 60ans.

3.2. Cirrhose biliaire primitive:

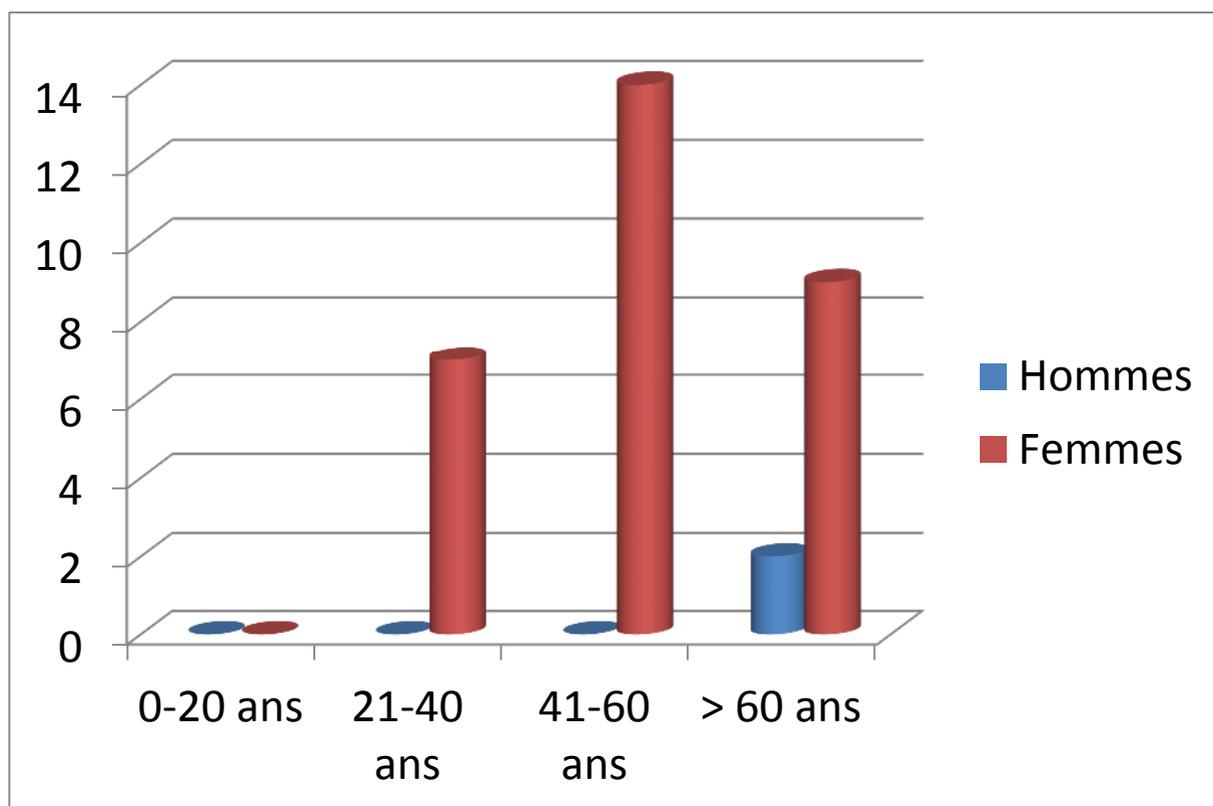
32 étaient au stade de cirrhose classées selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLVII : Cirrhoses post CBP selon Child-pugh.

Stade	Nombre	%
A	7	10,93
B	12	18,75
C	13	20,31
Total	32	50

Les 2 patients de sexe masculin étaient au stade de cirrhose classés Child C.

Figure 42 : Cirrhoses post CBP couplée au sexe et à la tranche d'âge.



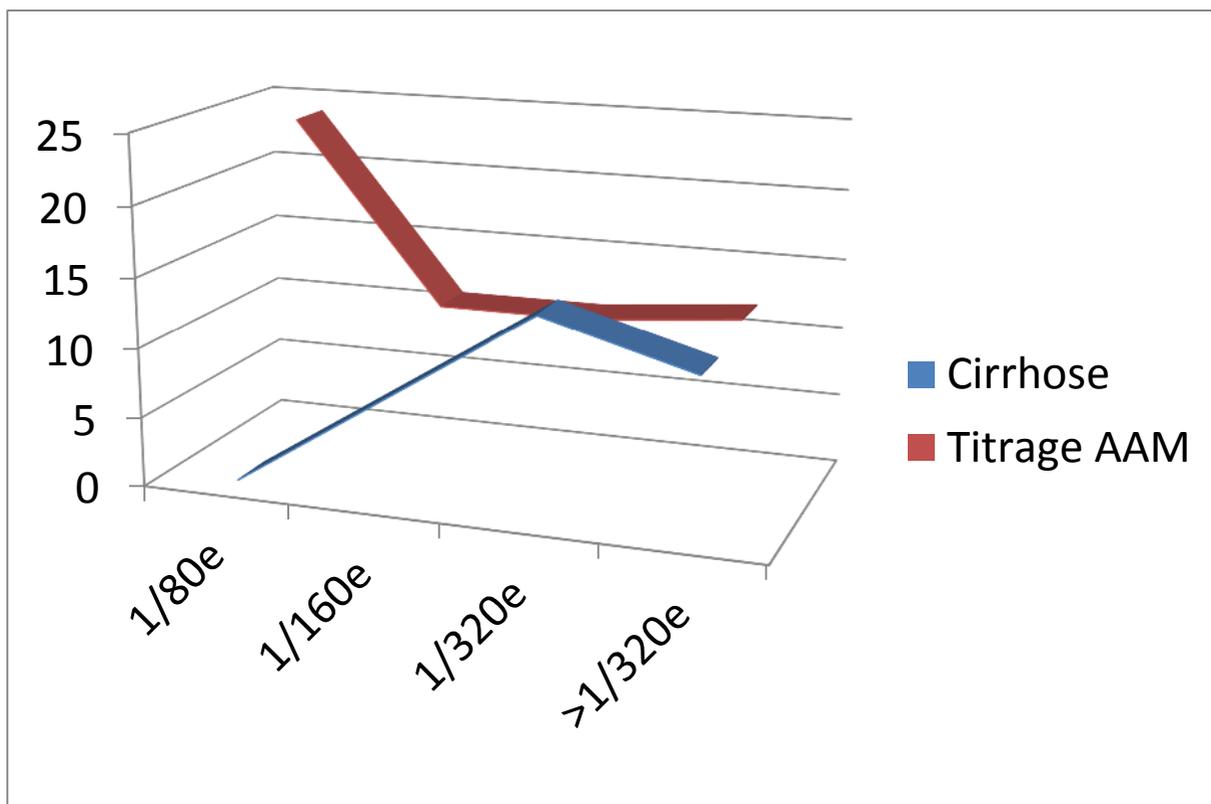
P=0,022

Nous avons noté 7 femmes dans la tranche 21- 40ans, 14 femmes dans la tranche 41-60ans et dans la tranche de plus de 60ans figurent 9 femmes et 2 hommes.

Le P est significatif.

CHAPITRE IV : RESULTATS

Figure 43 : Proportion des Cirrhoses post CBP couplée au titrage des AAM.

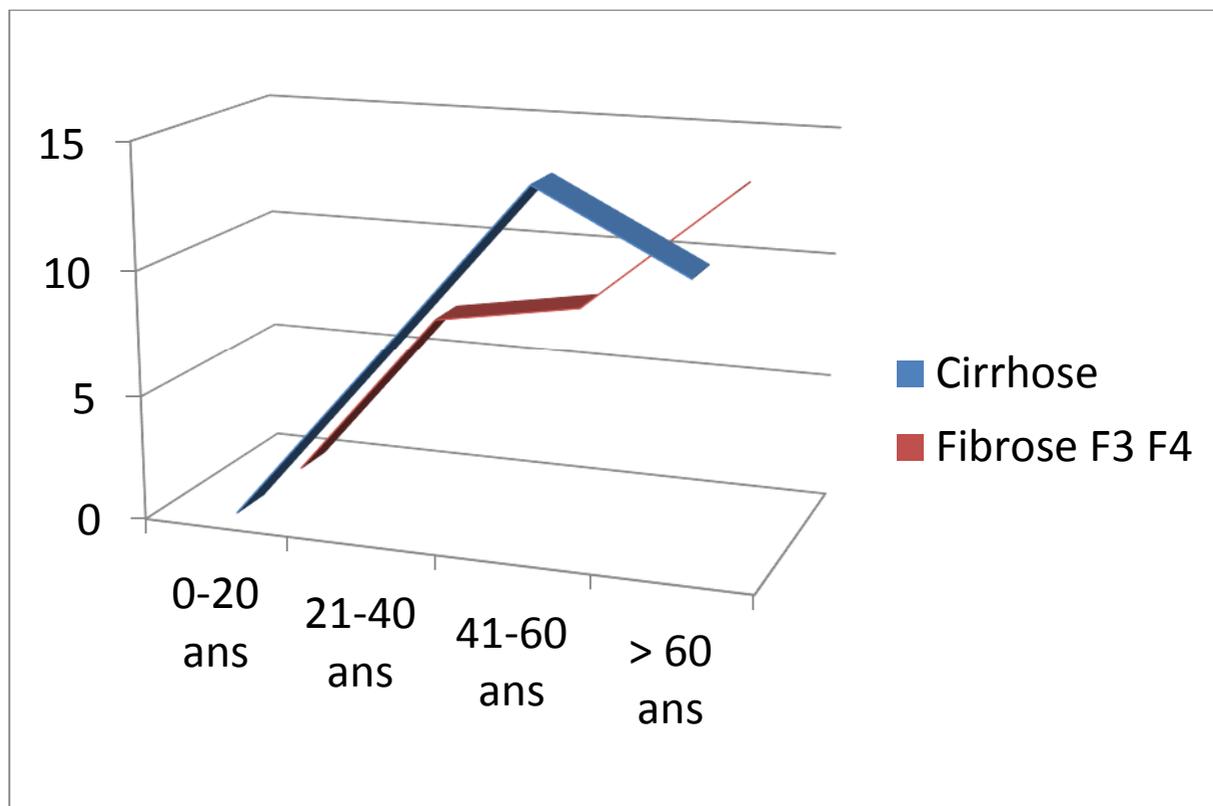


P=0,09

24 patients avaient un titrage à 1/80, 11 à 1/160, 11 à 1/320 et 12 avaient un titrage > 1/320.

Le P est non significatif.

Figure 44 : Degré de la fibrose, en fonction de la tranche d'âge.

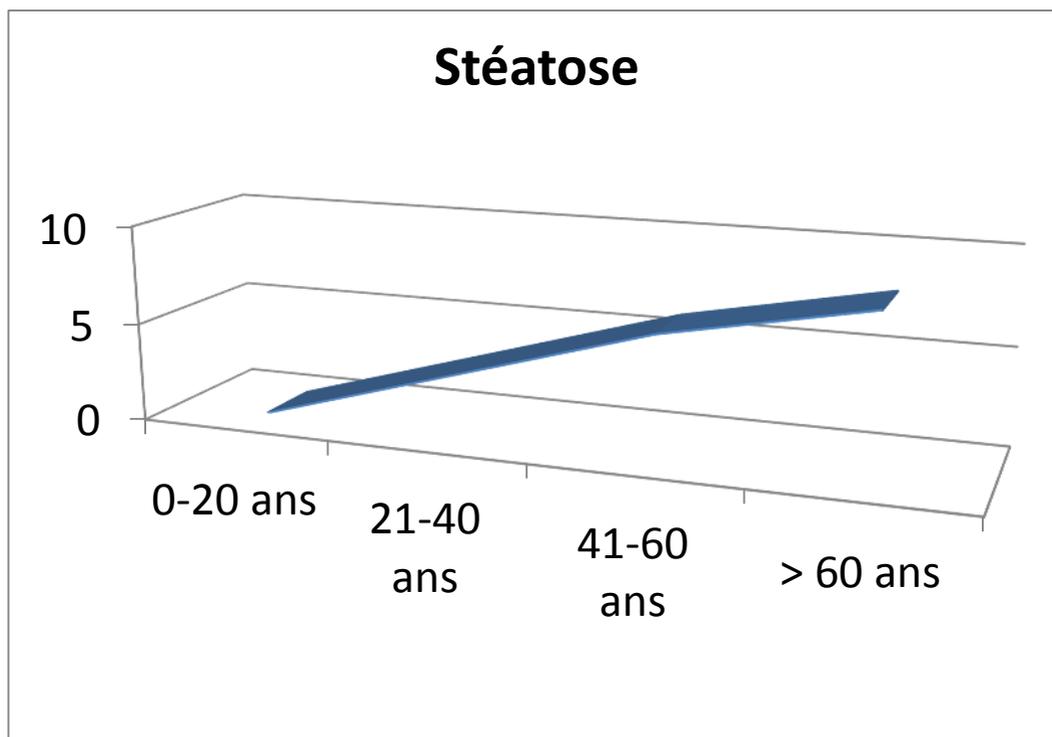


$P=0,00042$

Une fibrose (F3-F4) a été notée dans 7 cas (21-40 ans), 8 cas (41-60 ans) et 13 cas chez les patients âgés de plus de 60 ans.

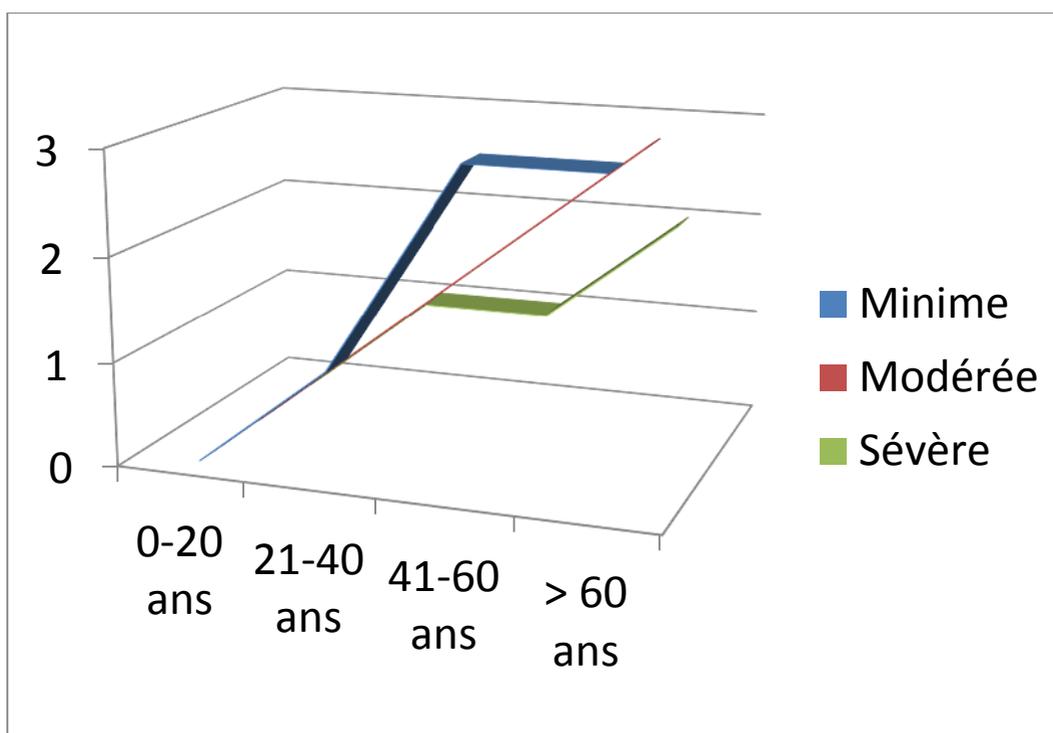
Le P est très significatif.

Figure 45 : Stéatose en fonction de la tranche d'âge.



la stéatose a été retrouvée chez 3 patients (21-40 ans), chez 6 patients (41-60 ans) et chez 8 patients âgés de plus de 60 ans.

Figure 46 : Degré de la stéatose en fonction de l'âge.



P=0,025 (est significatif)

CHAPITRE IV : RESULTATS

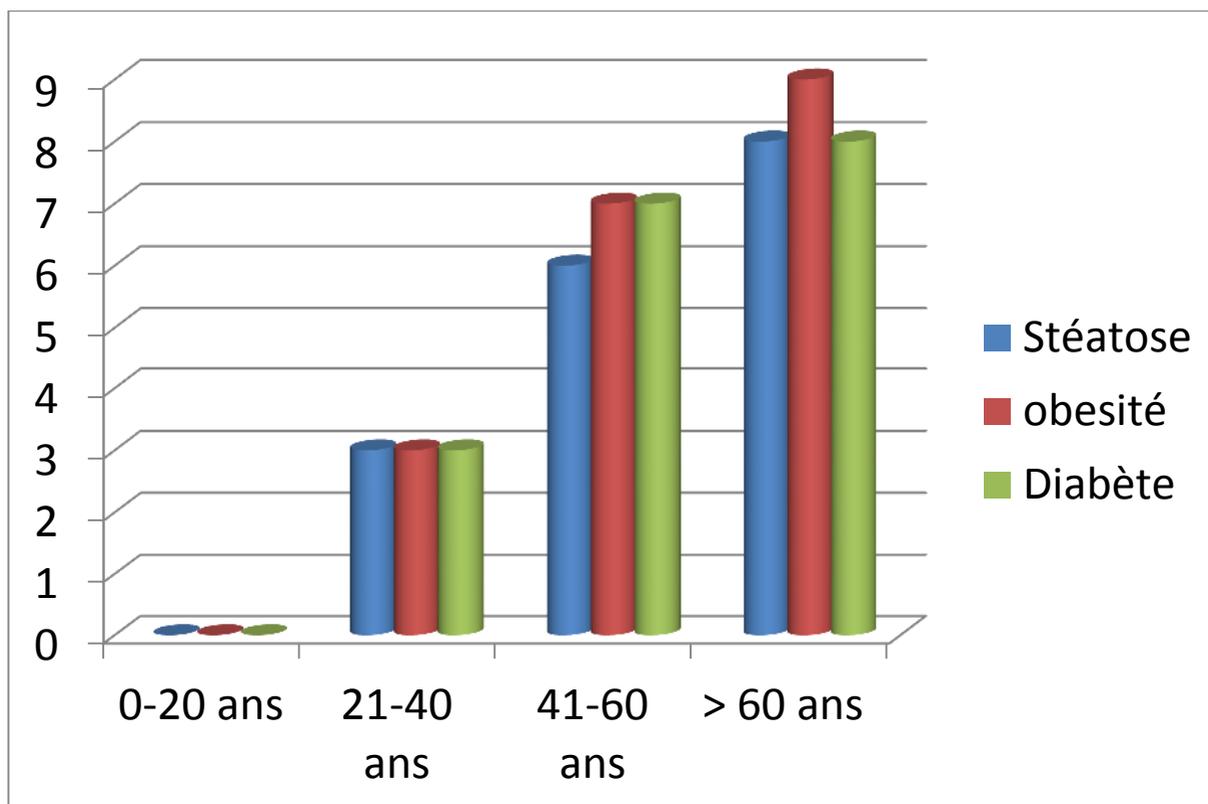
Le degré de stéatose était reparti comme suit :

Tranche d'âge 21-40 ans : 3 stéatoses (1 minime, 1 modérée et 1 sévère)

Tranche d'âge 41-60 ans : 6 stéatoses (3 minimes, 2 modérées et 1 sévère)

Tranche d'âge > 60 ans : 8 stéatoses (3 minimes, 3 modérées et 2 sévères).

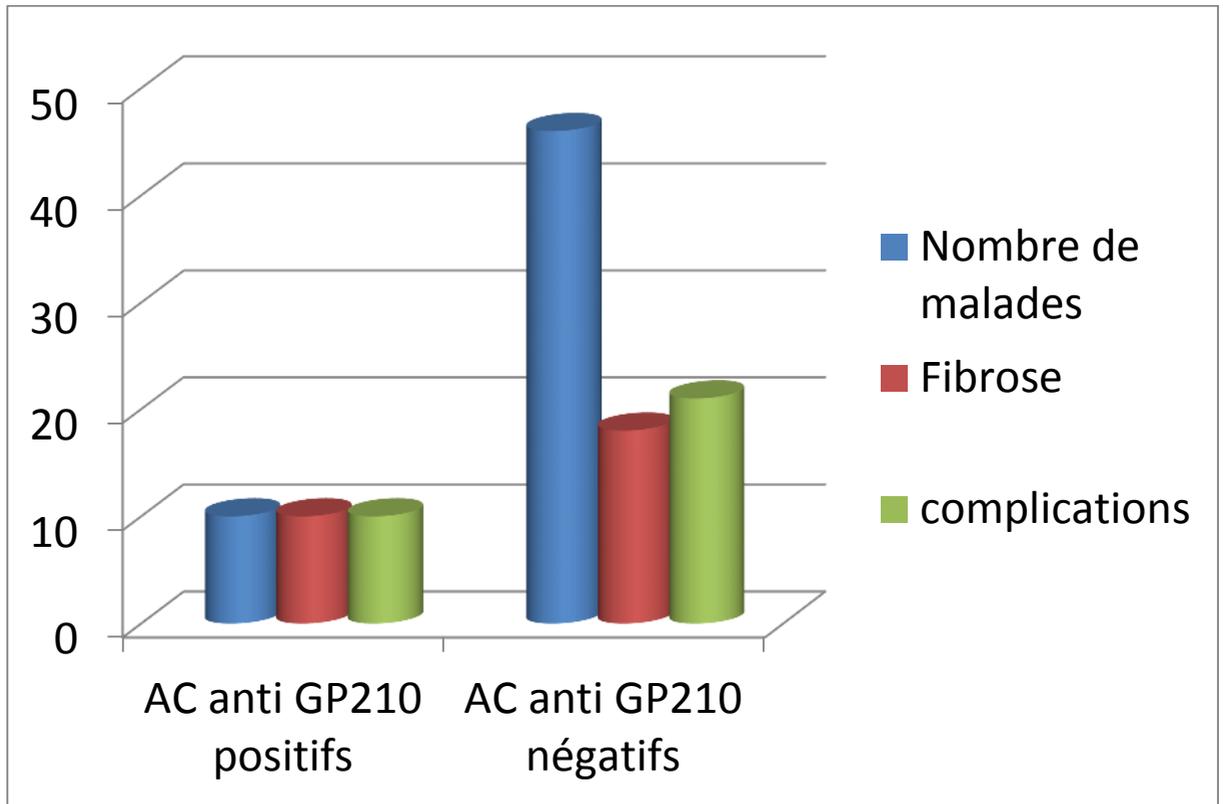
Figure 47 : Stéatose couplée à une BMI élevée et à la présence de diabète par tranche d'âge.



P=0,034

Plus l'âge augmente plus le degré de la stéatose, l'obésité et le diabète augmentent.

Figure 48: AC anti GP210 positif en fonction de la fibrose F3 F4 et des complications.

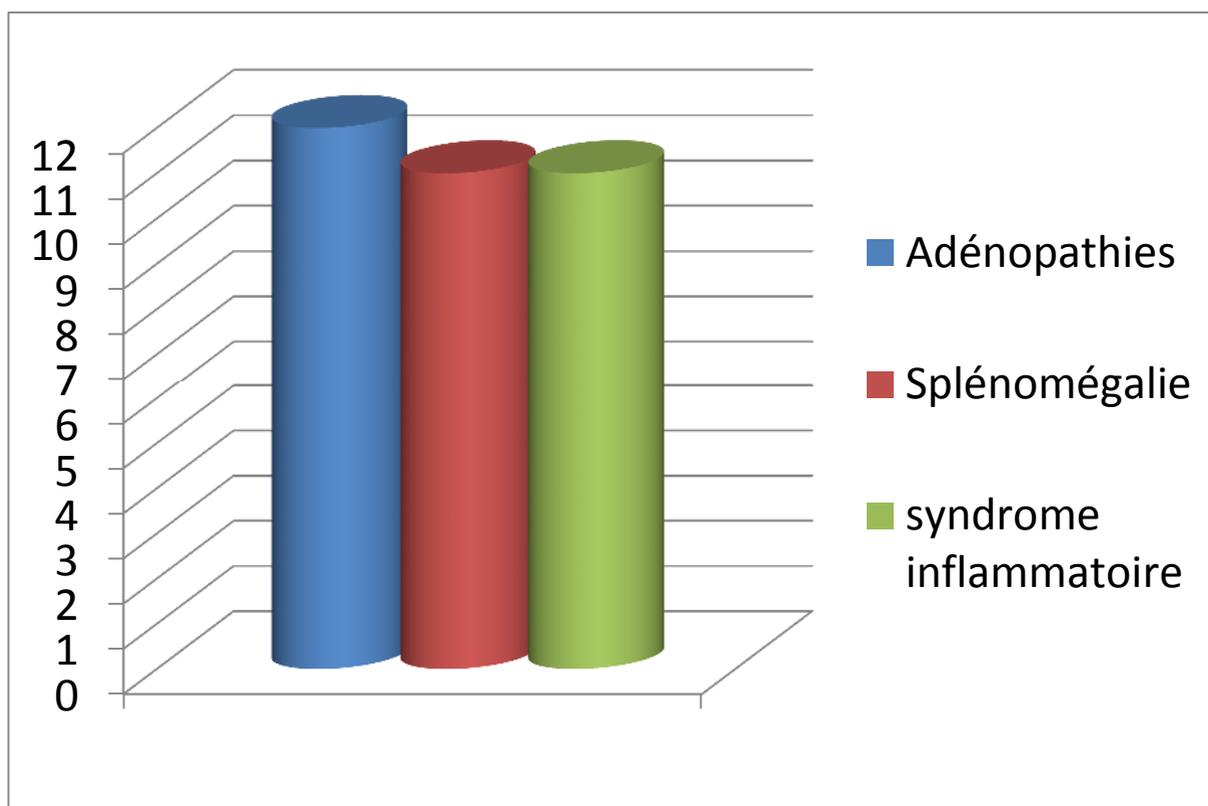


P=0,027

Sur les 10 patients avec AC anti GP210 positif, 10 ont une fibrose évoluée et les 10 ont présenté des complications type hémorragie digestive, ascite et encéphalopathie hépatique.

Sur les 46 restants des patients chez qui on a pu réaliser une PBH, 18 avaient une fibrose évoluée et 21 ont présenté des complications.

Figure 49 : Etude du groupe avec des adénopathies satellites.



P=0,04

Nous avons colligé 12 patients avec des adénopathies satellites périhépatiques (18,75%).

Le nombre variait entre 1 et 3 avec une taille moyenne de 8 – 32 mm de diamètre.

La splénomégalie était retrouvée plus fréquemment dans le groupe de CBP avec adénopathies (p=0,02).

La présence d'adénopathies était associée à un syndrome inflammatoire marqué : VS moyenne = 49,7±6,9 mm 1ere heure (p=0,04).

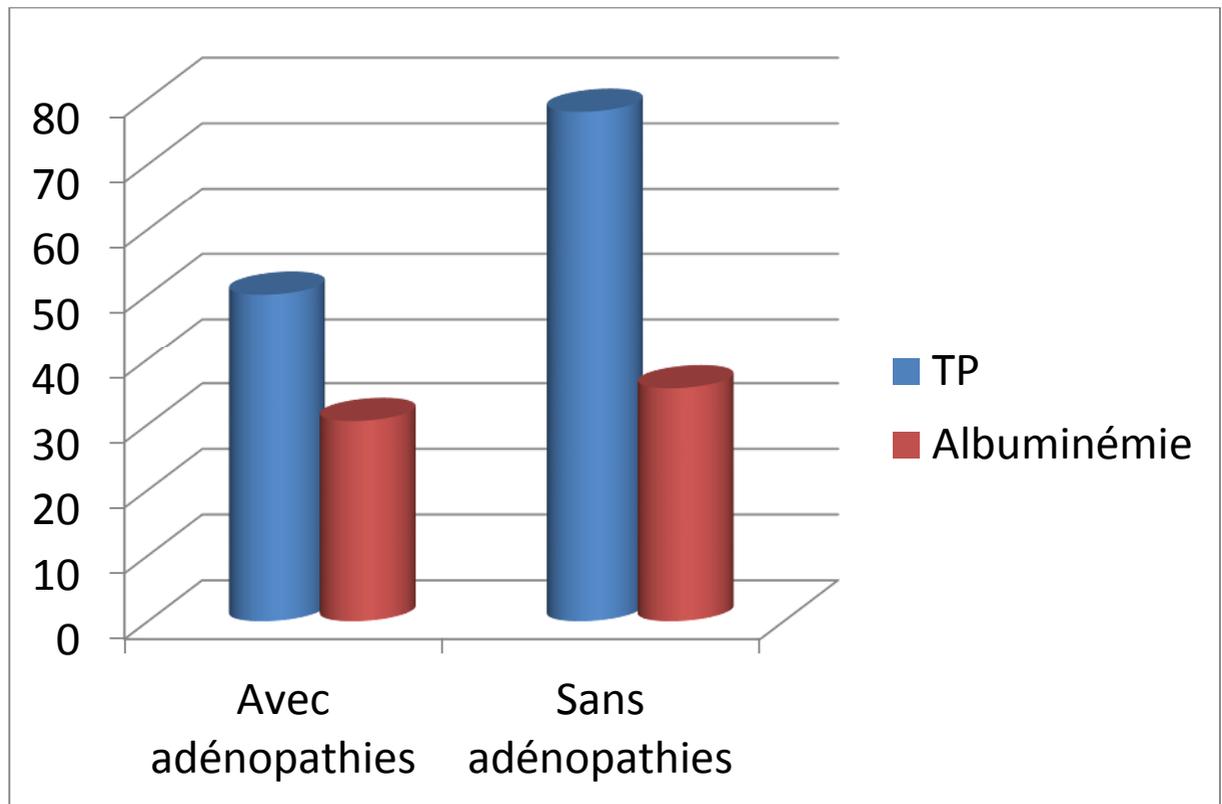
Une hypoalbuminémie a été notée avec un taux moyen de 30,5±6,5 g/L versus 35,9± 6,8 (p=0,04).

Le TP associé à cette catégorie était bas avec un taux moyen de 50%±17,16 versus 78%±13,16 (p=0,003).

Les chiffres des gammaglobulines étaient comparables dans les deux sous groupes, avec ou sans adénopathies.

Pour ce qui est de la cholestase, la bilirubine était comparable entre la cohorte avec ou sans adénopathies, mais pour ce qui est des PAL, le taux moyen était plus bas dans la cohorte avec adénopathies estimé a 658±214,8 UI/L versus 1214,43± 642,5 UI/L (p=0,025).

Figure 50: Etude du TP et de l'albuminémie dans la cohorte avec adénopathies perihépatique et dans la cohorte sans adénopathies.



P=0,0218

Dans la cohorte avec adénopathies les chiffres du TP et de l'albumine sont plus bas que ceux sans adénopathies.

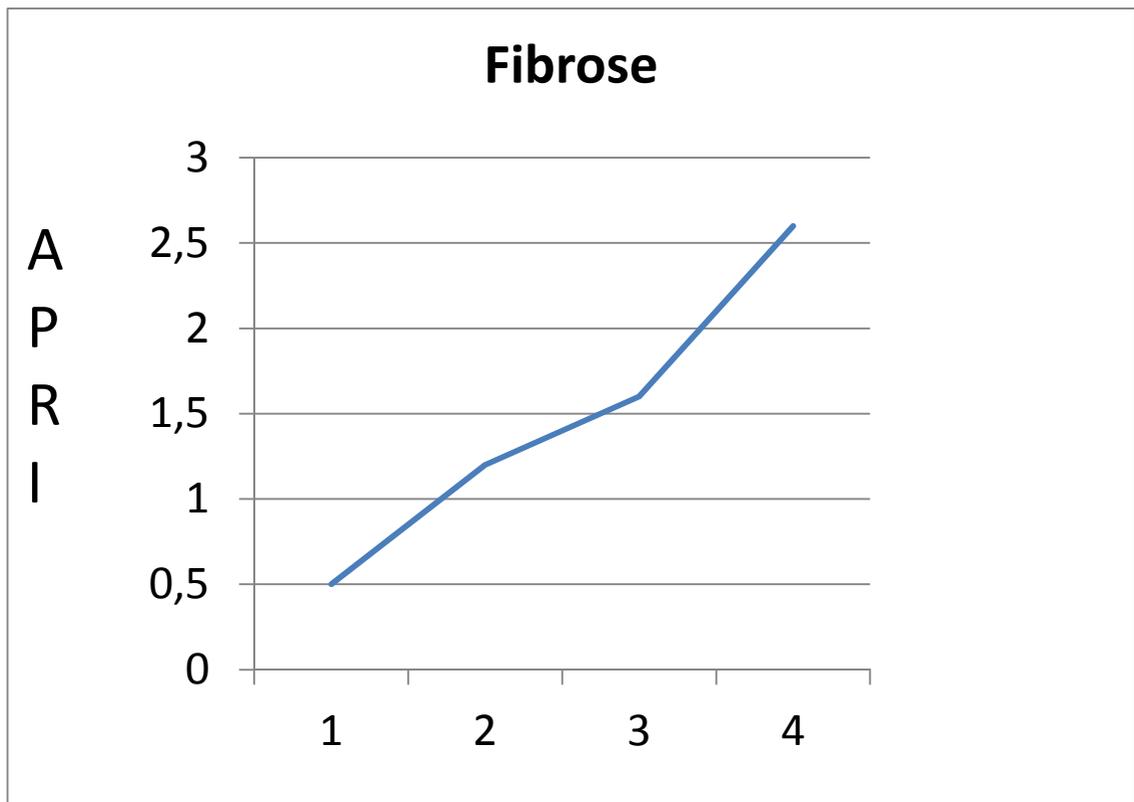
Pour évaluer la fibrose et les stades de la CBP nous avons corrélé ces derniers à plusieurs paramètres et marqueurs biochimiques tel que :

- Le taux des ALAT
- Le taux des ASAT
- Le Rapport ASAT/ALAT
- Le rapport ALAT/Cholestérol
- Le rapport ASAT/Cholestérol
- Le taux de la bilirubine
- Le taux des PAL
- Le taux des GGT
- Le score APRI : ASAT/Plaquettes ratio index

Deux de ces derniers sont revenus positifs et significatifs, le taux de la bilirubine et le score APRI.

Le score APRI, représente le nombre de fois supérieur à la normale des ASAT x 100 / plaquettes (10⁹), le taux moyen était de 1,2

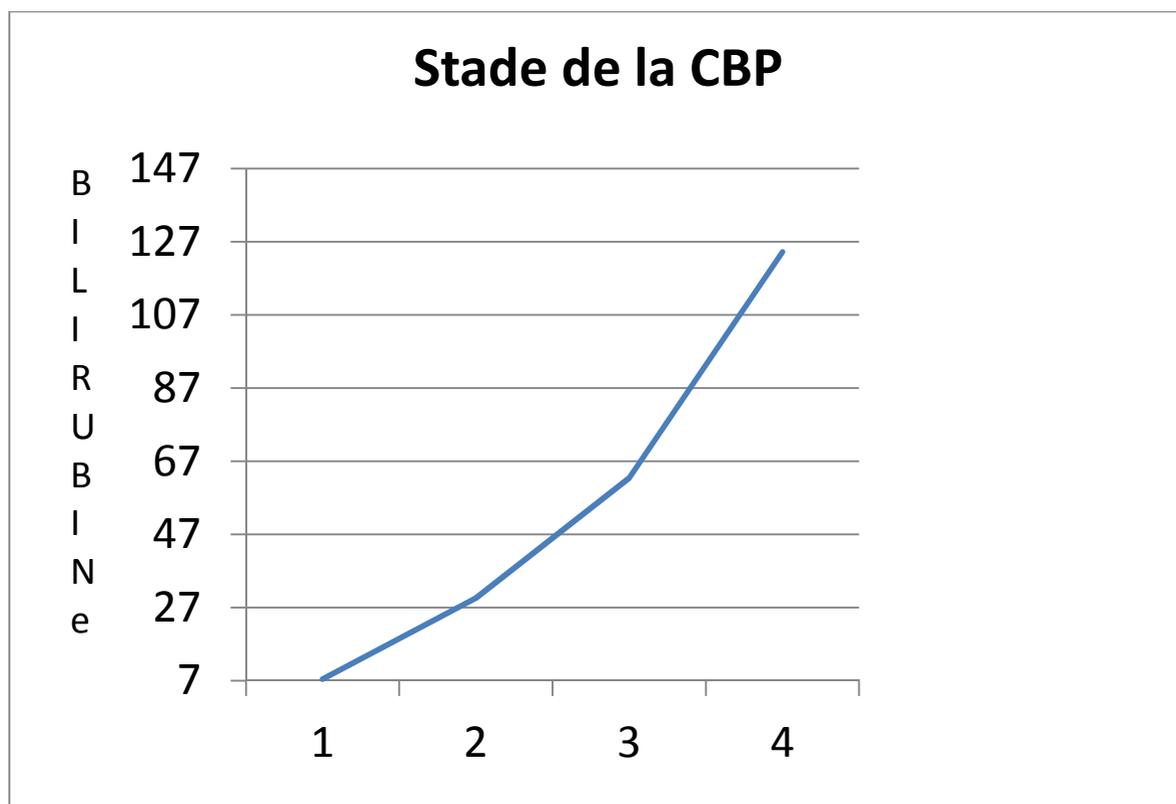
Figure 51: Corrélation entre la fibrose et le score APRI.



$P=0,001$

Plus la fibrose était importante plus le score APRI l'était aussi.

Figure 52: Corrélation entre le taux de bilirubine et le stade de la CBP.



P=0,0042

Pour le stade 1 de la PBF, le taux moyen de la bilirubine était de 7,41±1,78 mg/L

Pour le stade 2 de la PBF, le taux moyen de la bilirubine était de 29,6±4,58 mg/L

Pour le stade 3 de la PBF, le taux moyen de la bilirubine était de 62,35±17,25 mg/L

Pour le stade 4 de la PBF, le taux moyen de la bilirubine était de 124,25±33,2 mg/L

Plus le stade de la CBP était important plus le taux de la bilirubine l'était.

3.3. Cirrhose post CSP :

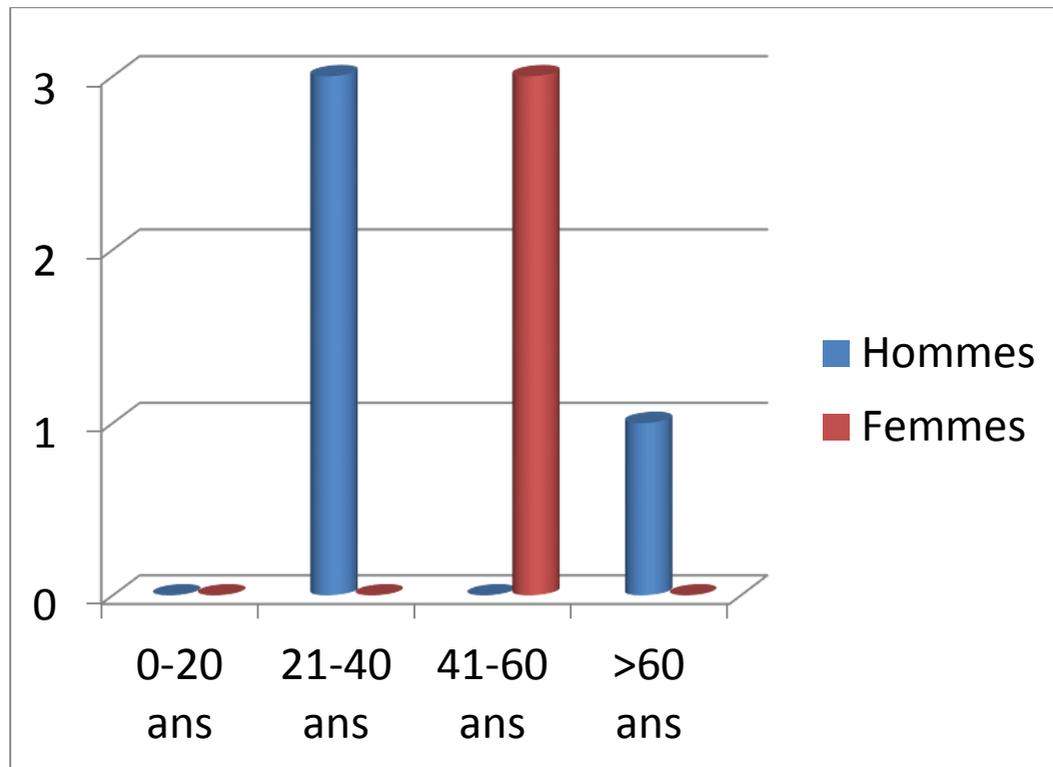
Après suivi des patients atteints de CSP, 7 sont au stade de cirrhose, ils étaient classés selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLVIII : Cirrhoses post CSP selon Child-pugh.

Stade	Nombre	%
A	1	5,65
B	2	11,11
C	4	22,22
Total	7	38,88

CHAPITRE IV : RESULTATS

Figure 53 : Cirrhoses post CSP en fonction du sexe et de la tranche d'âge.

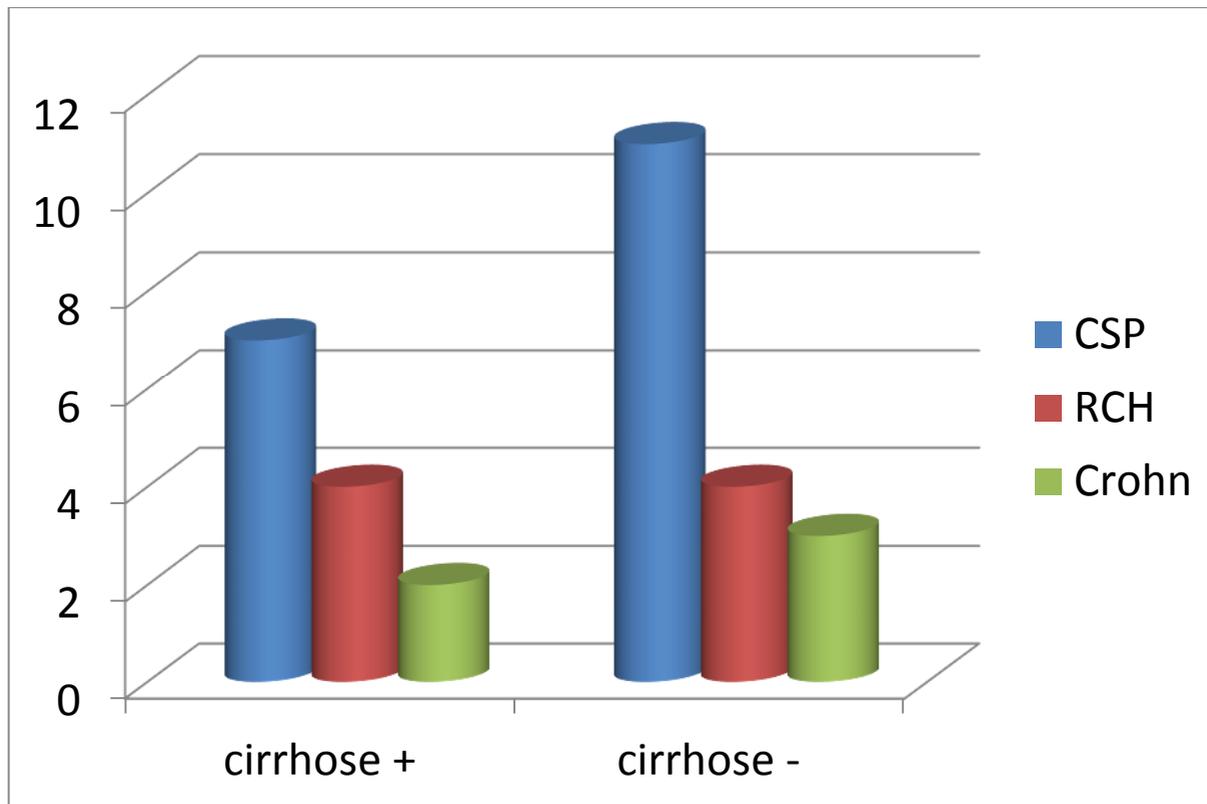


Entre 21-40 ans nous avons relevé 3 hommes

Entre 21-40 ans nous avons relevé 3 femmes

Entre 21-40 ans nous avons relevé 1 homme

Figure 54 : MICI associées aux cirrhoses post CSP.

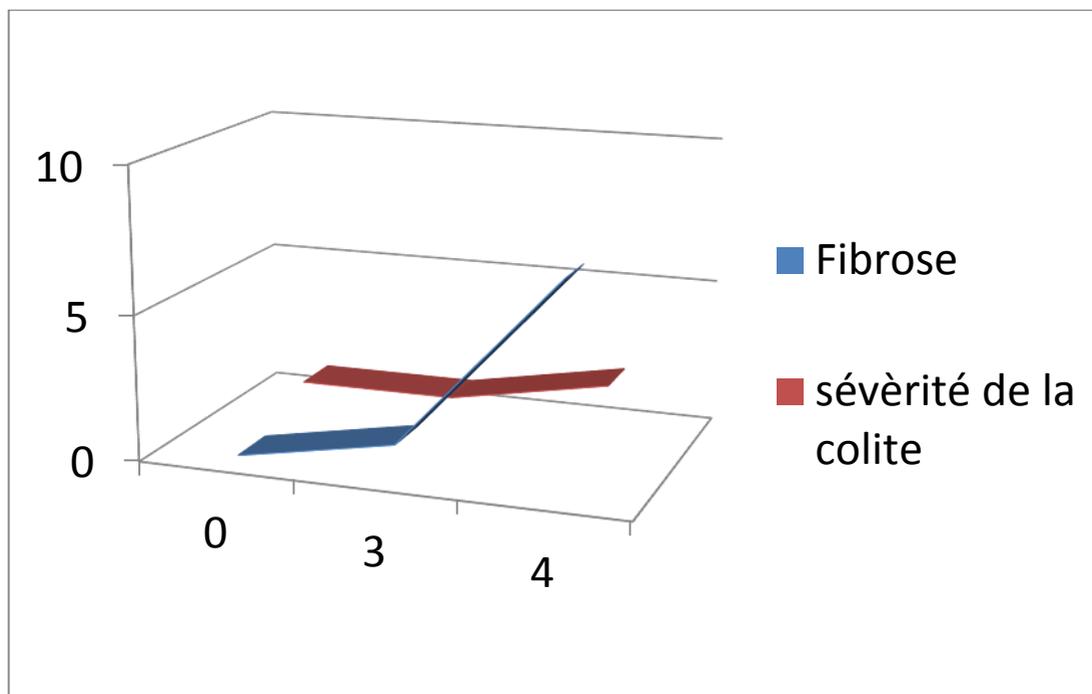


P=0,065

Nous avons noté 6 cas de MICI (4 RCH et 2 maladies de Crohn) chez les 7 patients cirrhotiques.

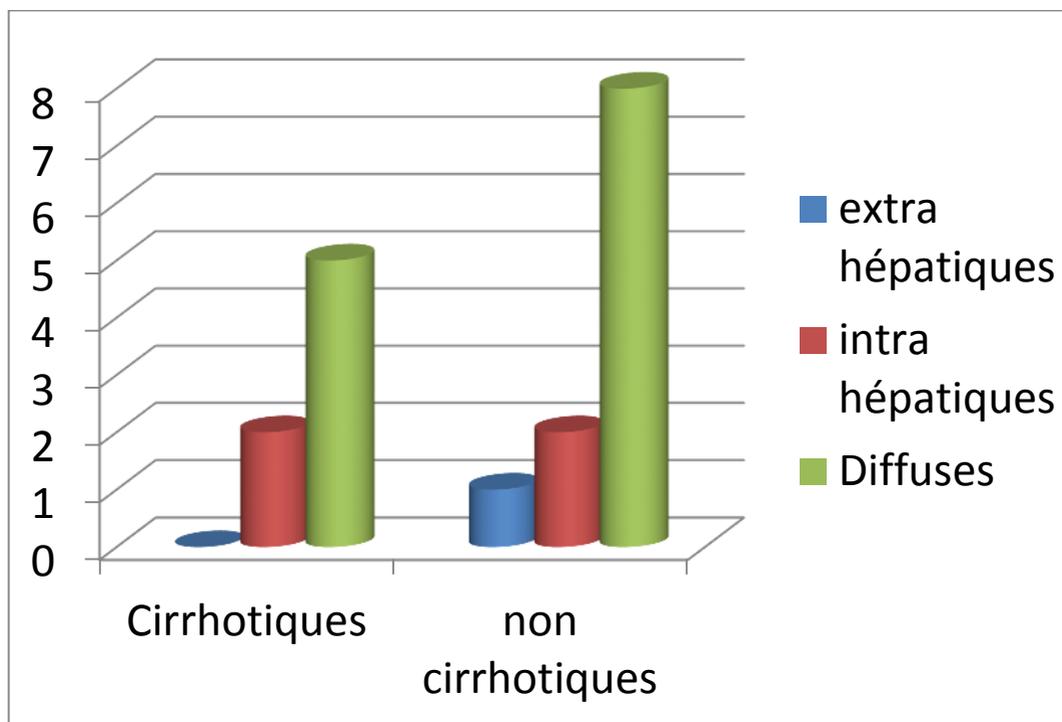
Chez les non cirrhotiques (11 cas) il a été relevé 7 cas qui avaient une MICI (4 cas de RCH et 3 cas de maladie de Crohn).

Figure 55 : sévérité de la colite et fibrose.



Une colite sévère est survenue chez 3 patients qui avaient une fibrose marquée.

Figure 56 : Topographie des lésions biliaires chez les cirrhotiques.

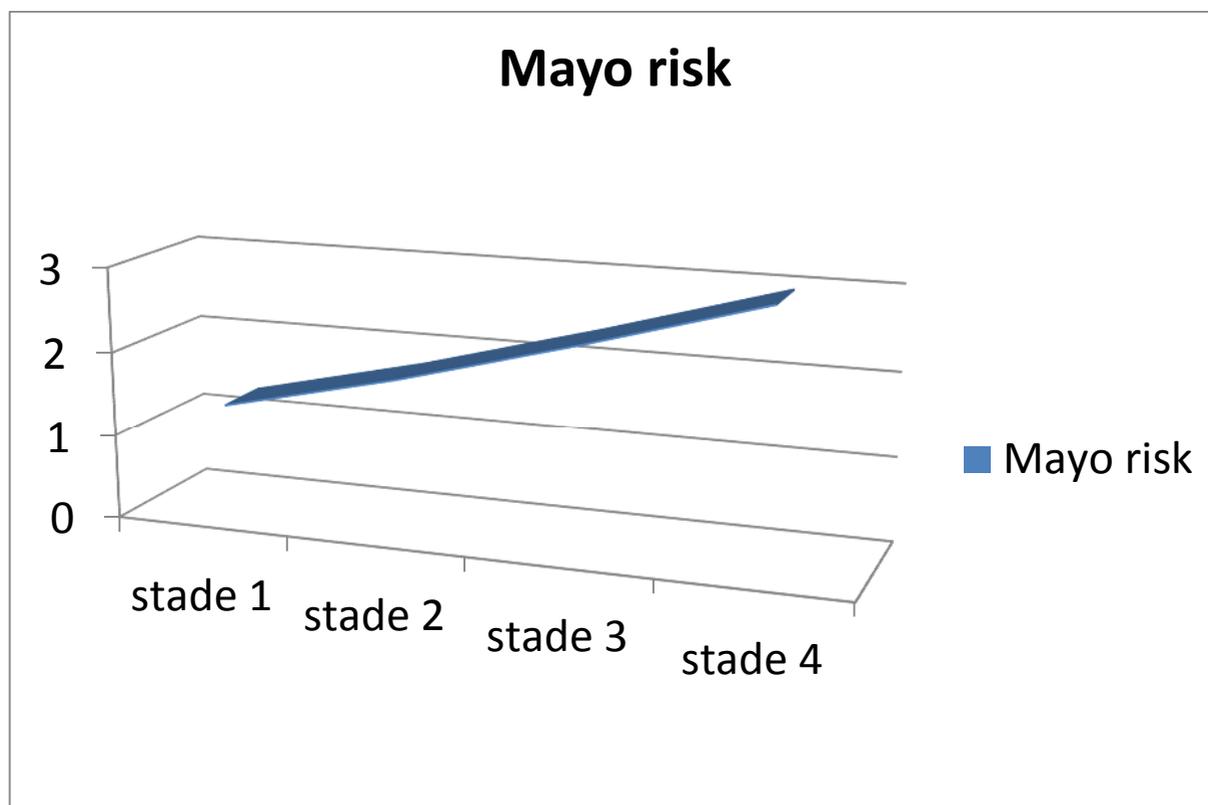


$P=0,082$

Chez les patients cirrhotiques, les lésions biliaires étaient intra hépatiques dans 2 cas et diffuses dans 5 cas.

Chez les patients non cirrhotiques les lésions étaient intra hépatiques dans 2 cas extra hépatique dans 1 cas et diffuses dans 8 cas.

Figure 57 : Etude de la cirrhose par rapport au mayo-risk.



Pour le stade 1 la moyenne du mayo risque était égal à: 1,31

Pour le stade 2 la moyenne du mayo risque était égal à: 1,8

Pour le stade 3 la moyenne du mayo risque était égal à: 2,37

Pour le stade 4 la moyenne du mayo risque était égal à: 2,98.

3.4. Overlap syndrome au stade de cirrhose:

Parmi les patients atteints, 5 étaient au stade de cirrhose.

Tableau CLIX : Classement des cirrhotiques post Overlap syndrome selon Child-pugh.

Stade	Nombre	%
A	1	4,76
B	2	9,52
C	2	9,52
Total	5	23,8

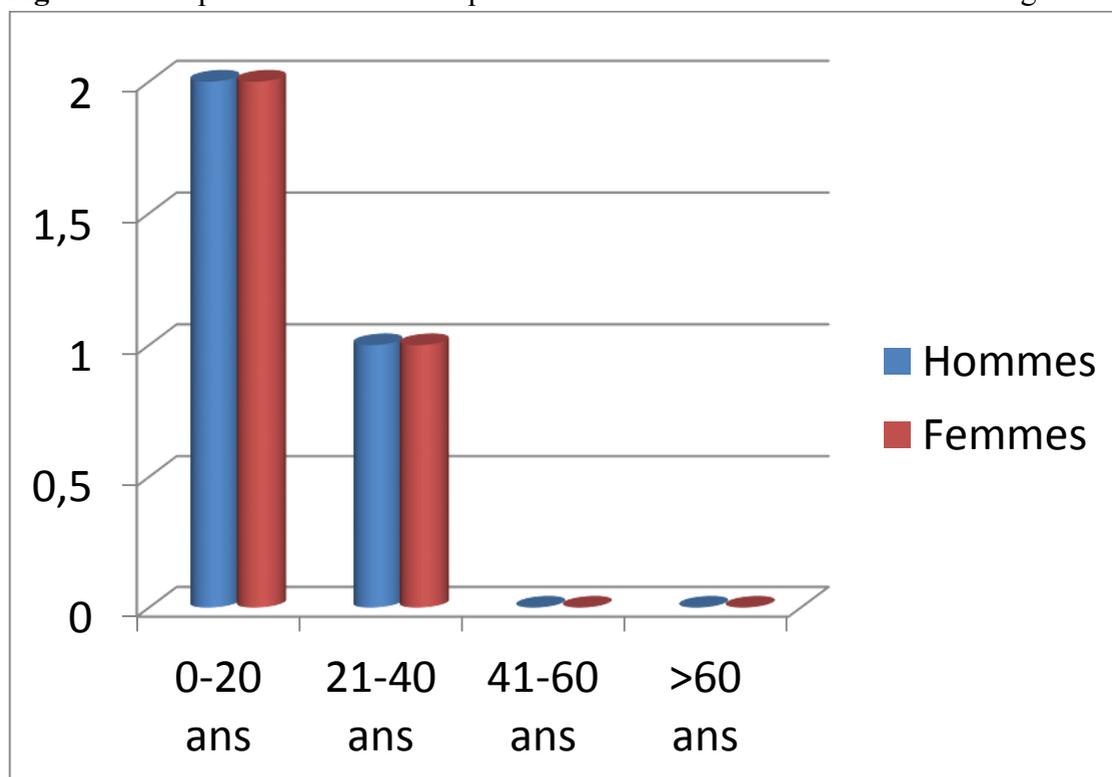
3.5. Maladies de Wilson au stade de cirrhose:

Parmi les patients atteints de la maladie de Wilson, 6 étaient au stade de cirrhose répartis selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLX: Répartition des cirrhoses post Wilson selon Child-pugh.

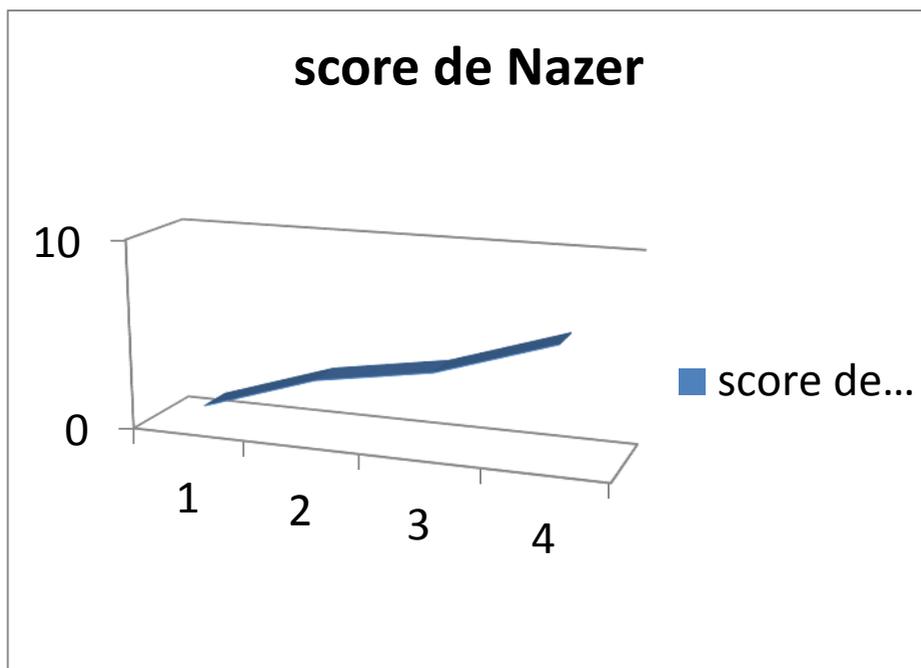
Stade	Nombre	%
A	0	0
B	3	50
C	3	50
Total	6	100

Figure 58 : Répartition des cirrhotiques en fonction du sexe et de la tranche d'âge.



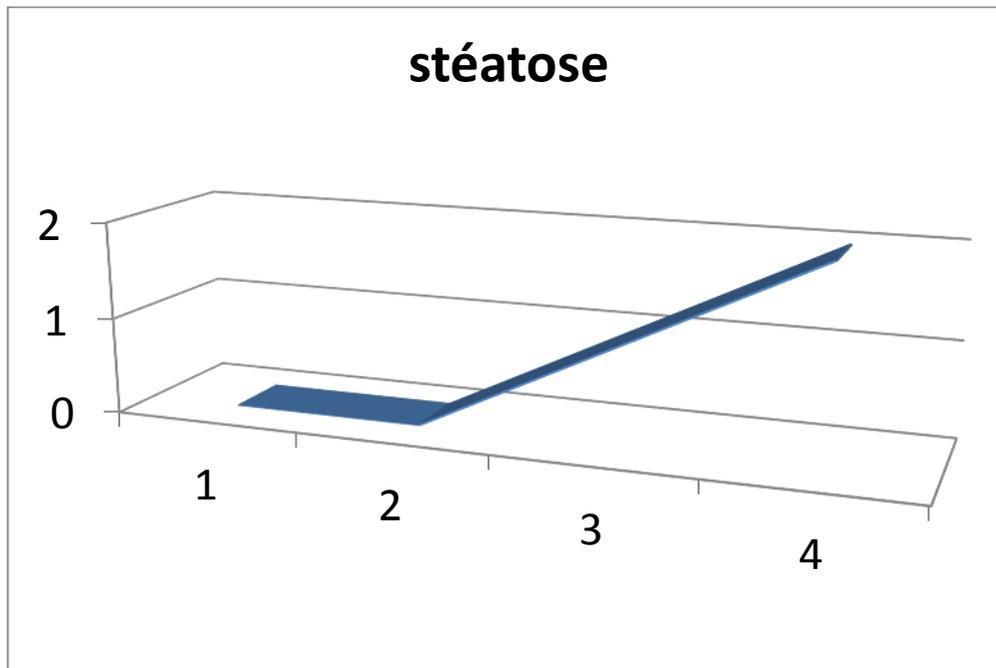
Nous avons colligé 2 hommes et 2 femmes dans la tranche d'âge de 0-20 ans, 1 homme et 1 femme dans la tranche de 21-40 ans.

Figure 59: Etude du score de Nazeren fonction de la fibrose.



Nous relevons que, plus la fibrose est importante plus le score de Nazer est élevé.

Figure 60: Etude de la stéatose couplée à la fibrose.



Sur les 3 patients qui avaient une stéatose 1 était au stade F3 et deux en F4.

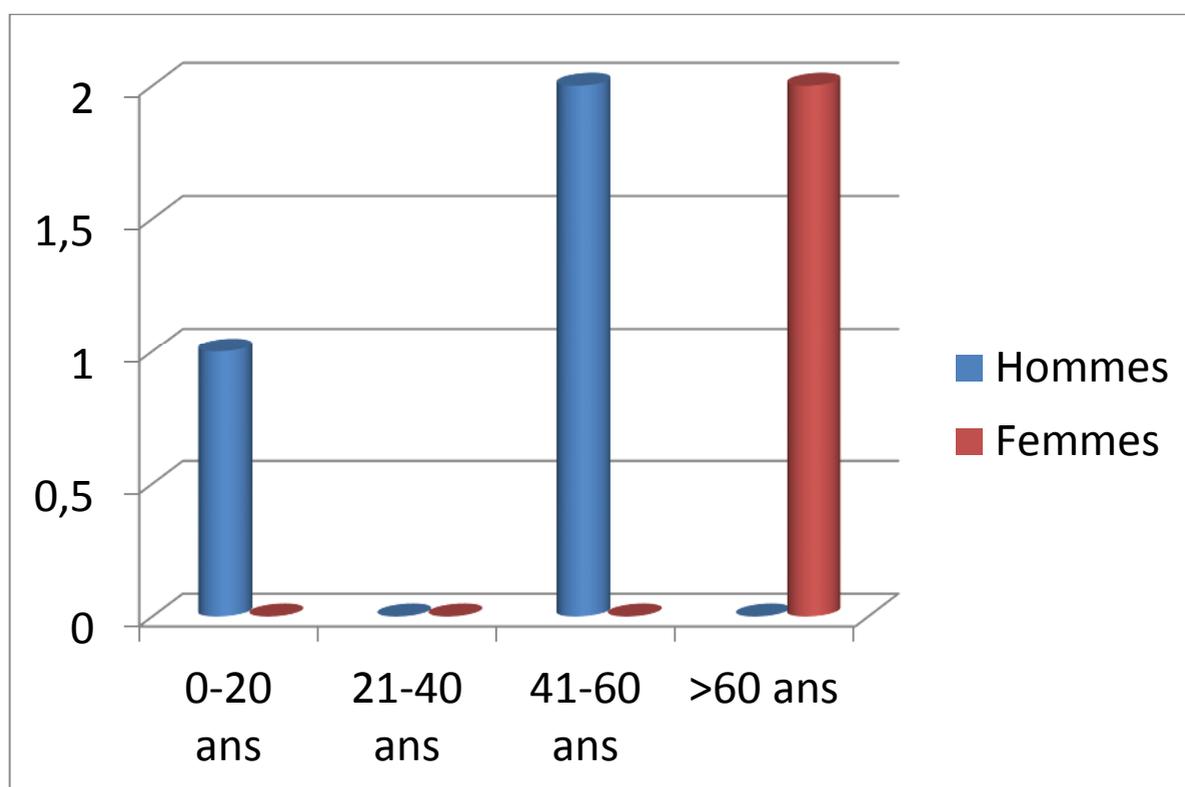
3.6. Hémochromatose au stade de cirrhose:

Parmi les patients suivis pour Hémochromatose, 5 étaient au stade de cirrhose et classés selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLXI : Classement des cirrhotiques post hémochromatose selon Child-pugh.

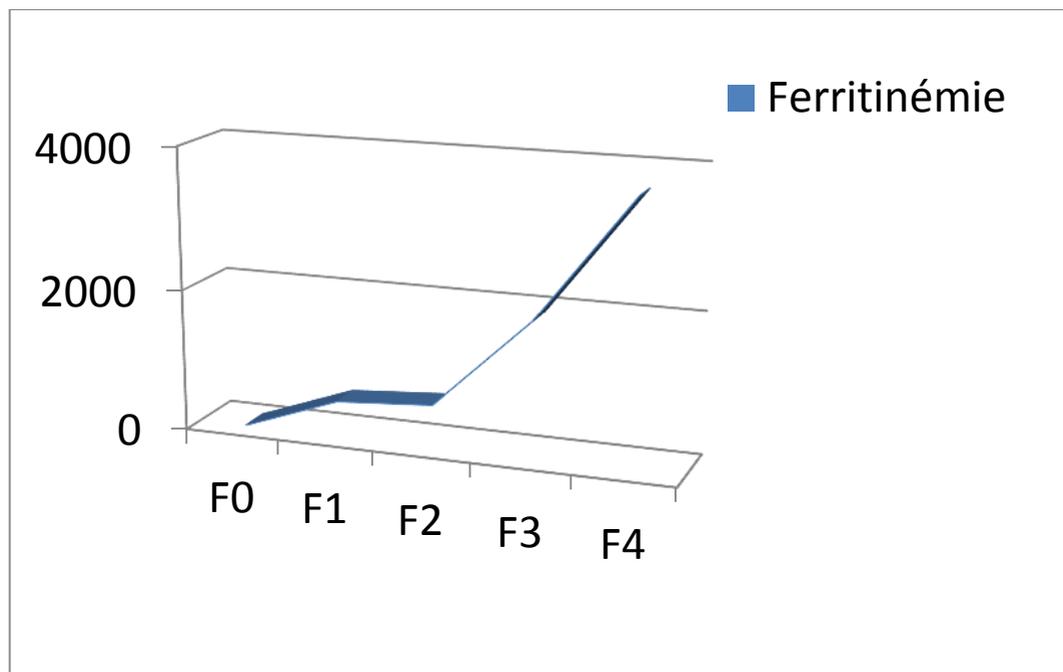
Stade	Nombre	%
A	1	20
B	2	40
C	2	40
Total	5	100

Figure 61: Répartition des cirrhoses post hémochromatose en fonction du sexe et de la tranche d'âge.



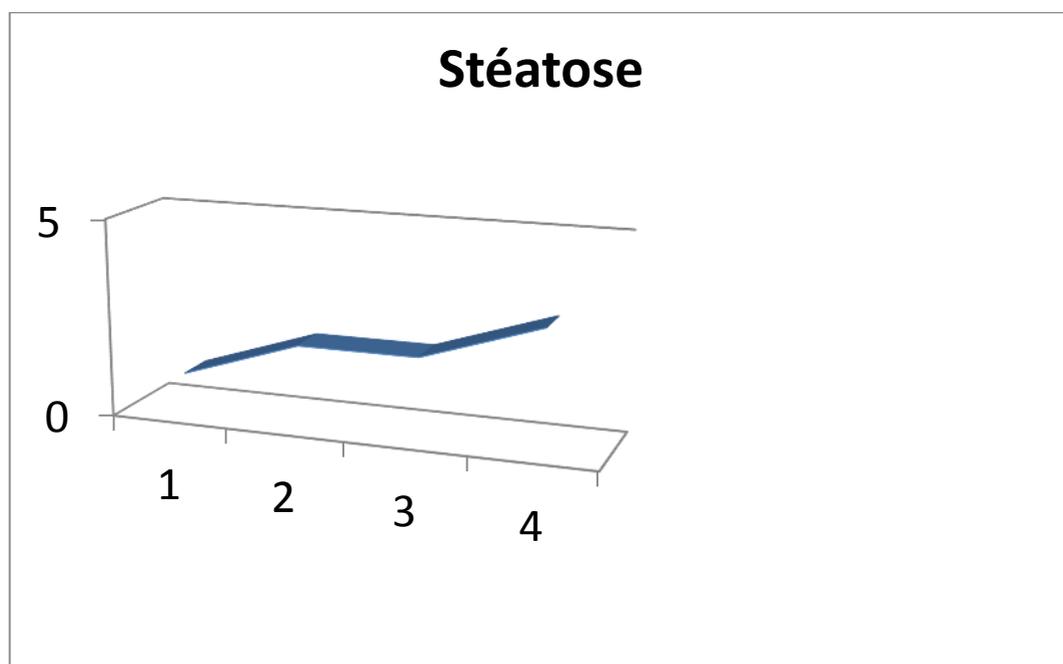
Nous avons colligé 1 homme dans la tranche 0-20 ans, 2 hommes dans la tranche 41-60 ans et 2 femmes âgées de plus de 60 ans.

Figure 62: Taux de la ferritinémie en fonction du degré de la fibrose.



Le taux de ferritinémie augmente en fonction du degré de fibrose.

Figure 63: Stéatose couplée à la fibrose.



Plus la stéatose était importante plus la fibrose l'était aussi.

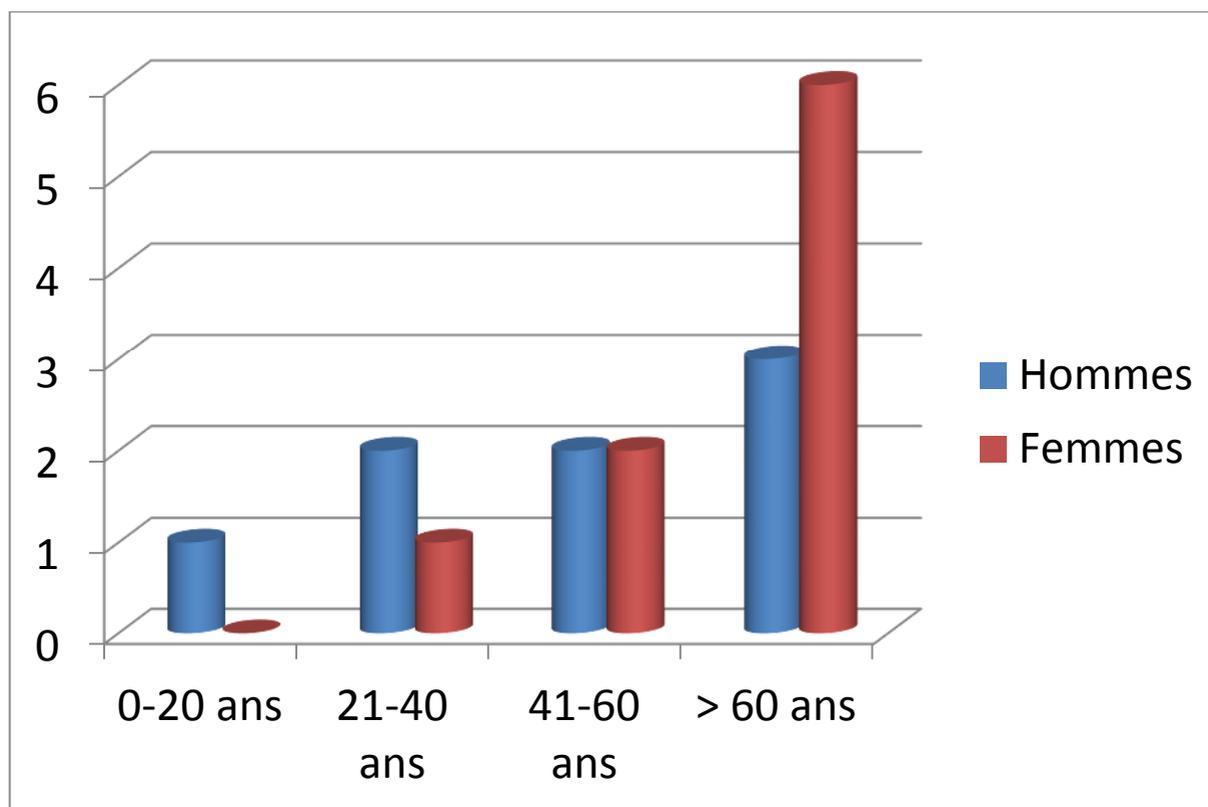
3.7. NASH au stade de cirrhose:

Parmi les patients atteints de NASH, 17 étaient au stade de cirrhose et étaient classés selon la classification de Child-Pugh comme suit :

Tableau CLXII : Répartition des cirrhoses post NASH selon Child-pugh.

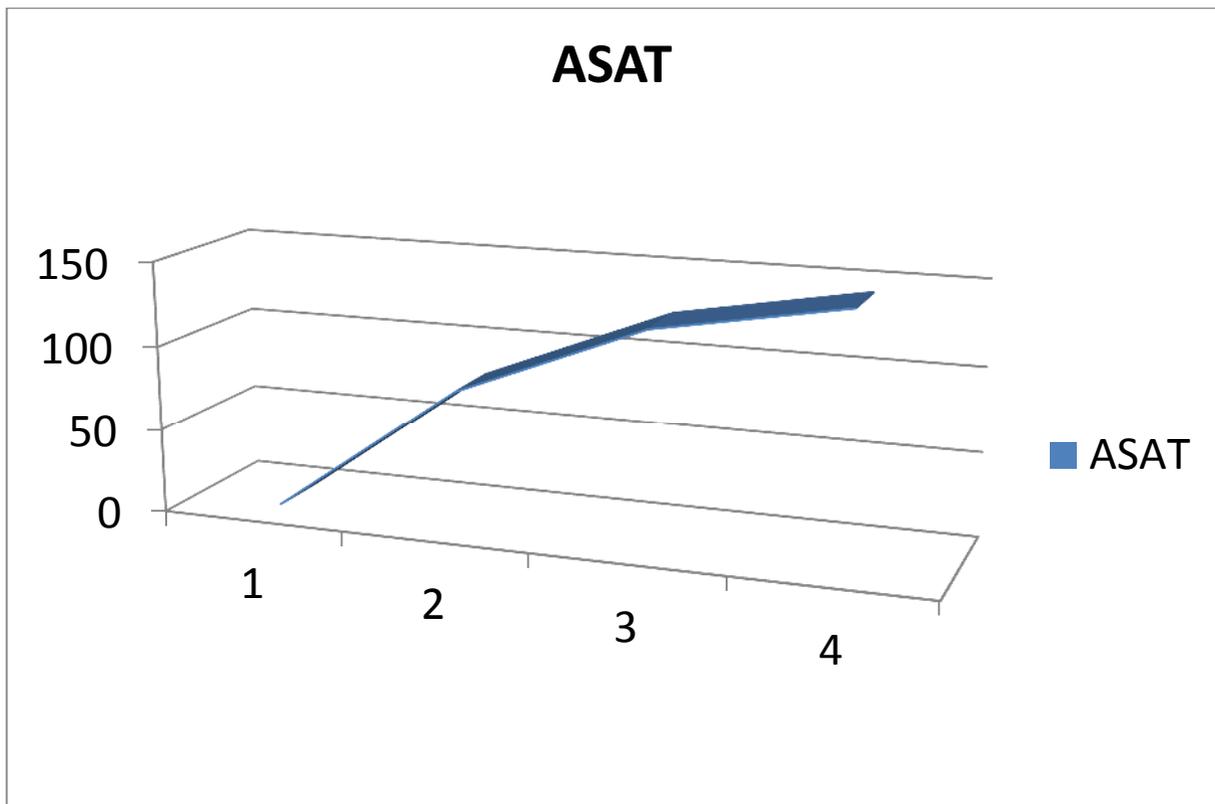
Stade	Nombre	%
A	2	07,4
B	7	25,92
C	8	29,62
Total	17	62,96

Figure 64 : Répartition des cirrhoses post NASH en fonction du sexe et de la tranche d'âge.



Nous avons colligé 1 homme dans la tranche 0-20 ans, 2 hommes et 1 femme dans la tranche 21-40 ans, 2 hommes et 2 femmes dans la tranche 41-60 ans et 3 hommes et 6 femmes dans la tranche de plus de 60 ans.

Figure 65 : Taux des ASAT couplé au de la fibrose

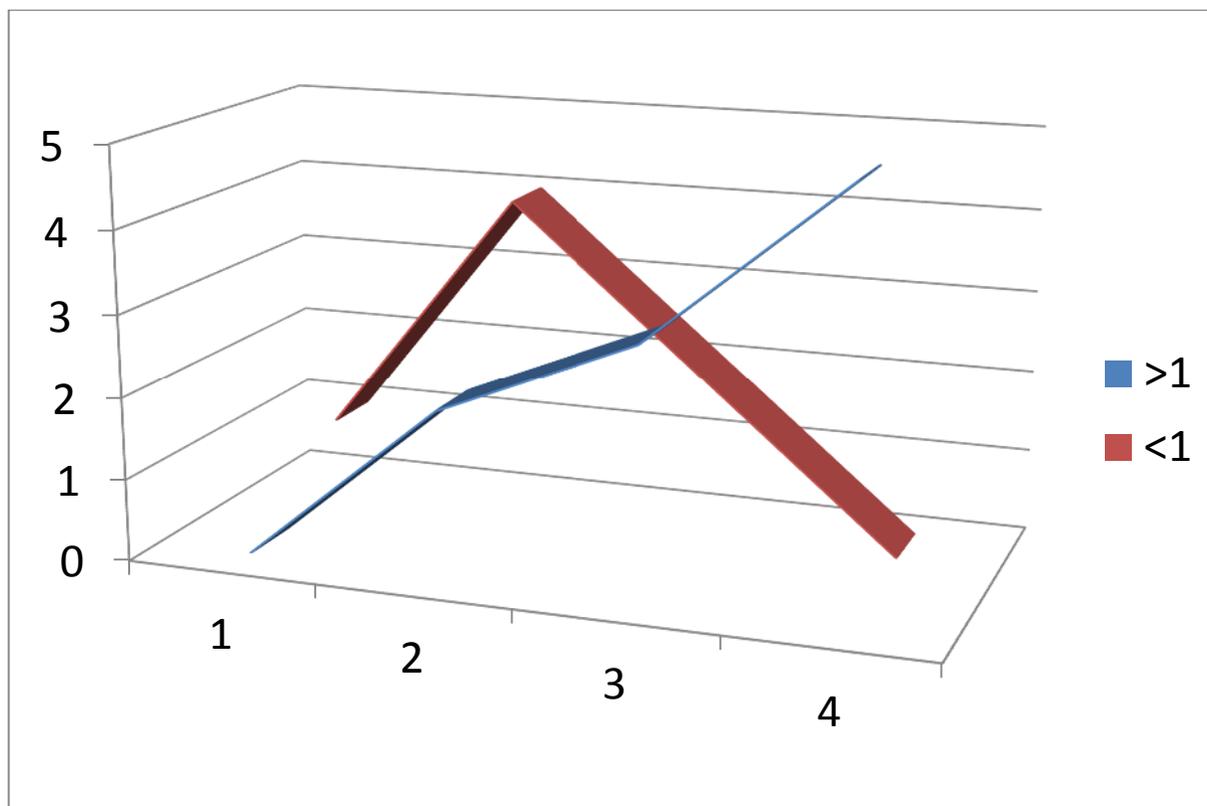


P=0,043

Le taux des ASAT est en moyenne de

- 82 UI/L en F2
- 125 UI/L en F3
- 145 UI/L en F4.

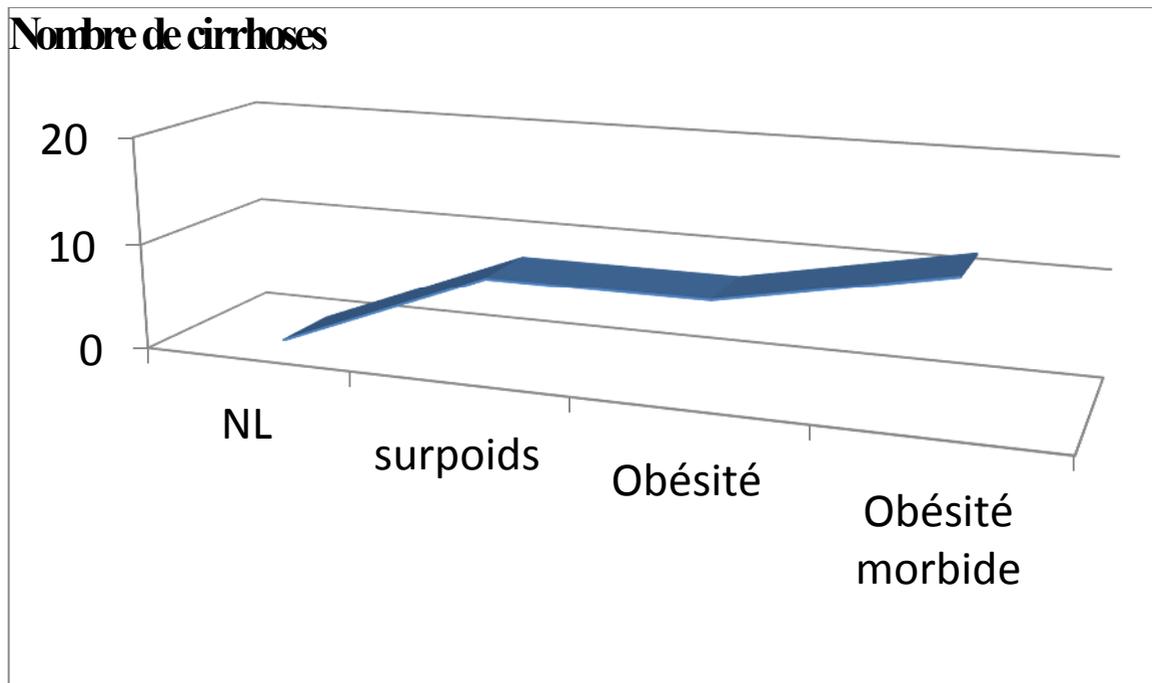
Figure 66: Le rapport ASAT/ALAT en fonction du degré de la fibrose.



Un rapport ASAT/ALAT > 1 est retrouvé chez 2 patients en F2, 3 patients en F3 et 5 patients en F4.

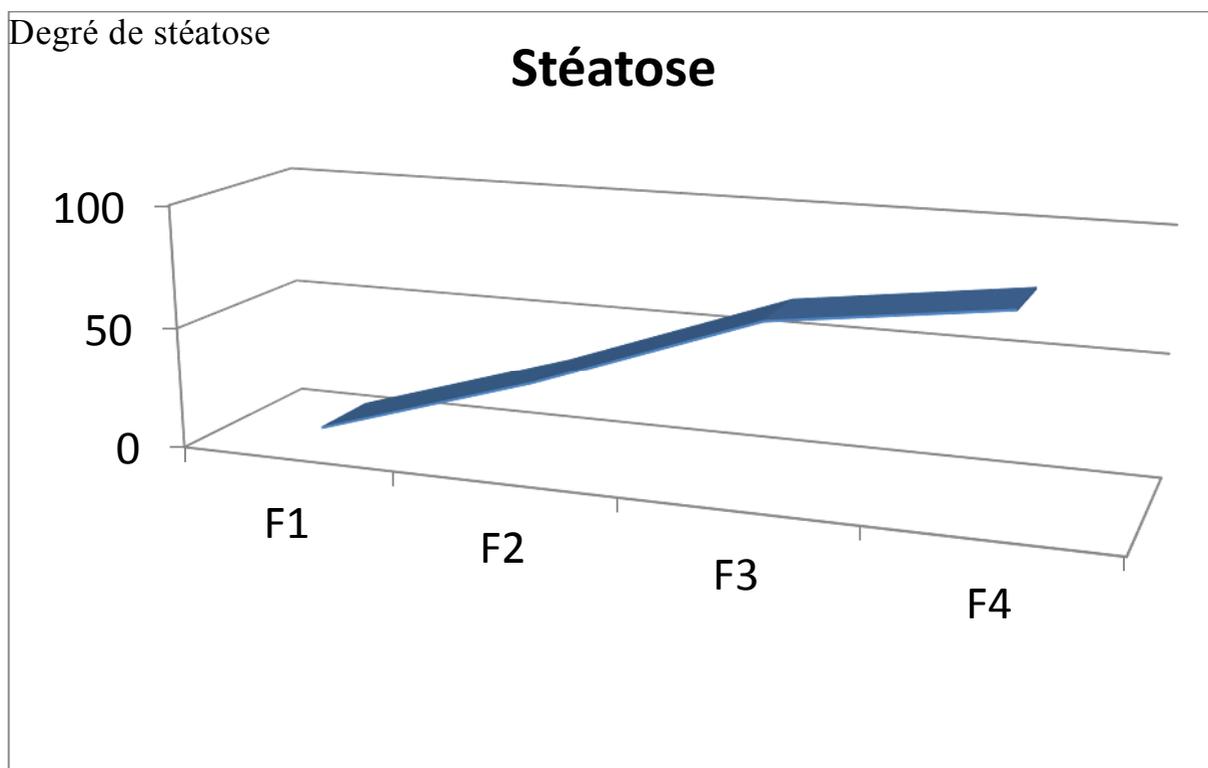
Un rapport ASAT/ALAT < 1 est retrouvé chez 1 patient en F1, 4 patients en F2 et 2 patients en F3.

Figure 67 : Etude du BMI chez les cirrhotiques.



Plus le BMI est important plus le nombre de cirrhoses l'est aussi.

Figure 68 : Degré de la stéatose en fonction de la fibrose.



CHAPITRE IV : RESULTATS

Chez les patients au stade de cirrhose la stéatose couplée à la fibrose a été retrouvée comme suit :

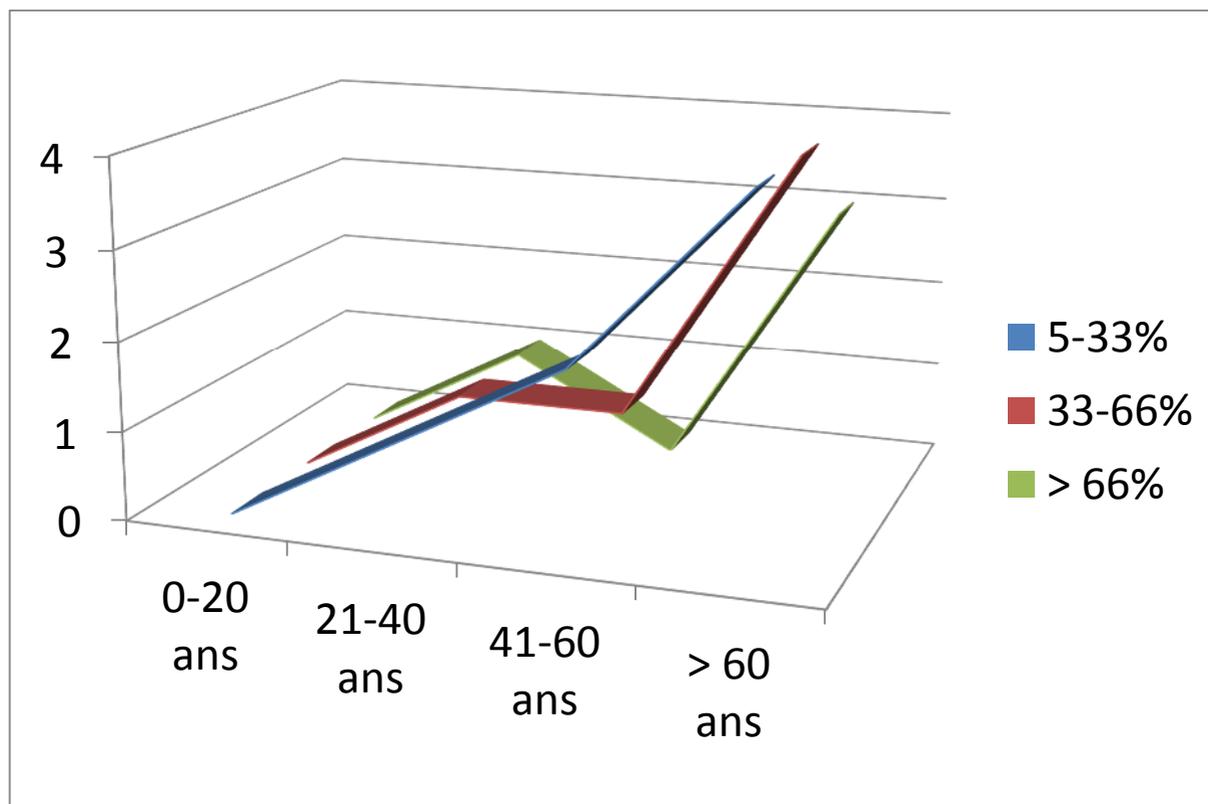
<5%=0 patients

5-33%= 4 patients

33-66%= 6 patients

>66%= 7 patients

Figure 69 : Degré de la stéatose en fonction de la tranche d'âge.



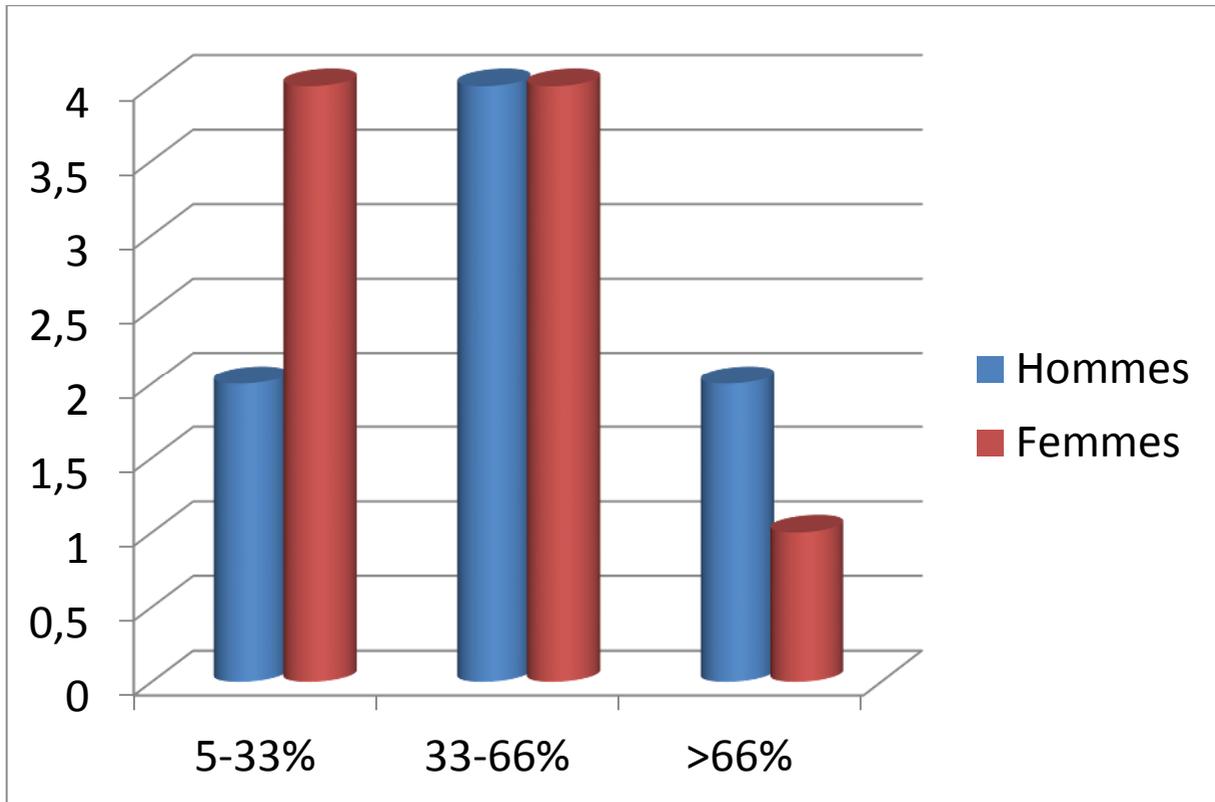
P=0,046

Une stéatose entre 5-33% était présente chez 1 patient dans la tranche 21-40 ans, chez deux patients dans la tranche 41-60 ans et chez 4 autres dans la tranche des plus de 60 ans.

Une stéatose entre 33-66% était présente chez 1 patient dans la tranche 21-40 ans, chez 1 patient dans la tranche 41-60 ans et chez 4 autres dans la tranche de plus de 60 ans.

Une stéatose de plus de 66% était présente chez 1 patient dans la tranche 21-40 ans et chez 3 autres dans la tranche de plus de 60 ans

Figure 70 : Etude du degré de la stéatose en fonction du sexe.

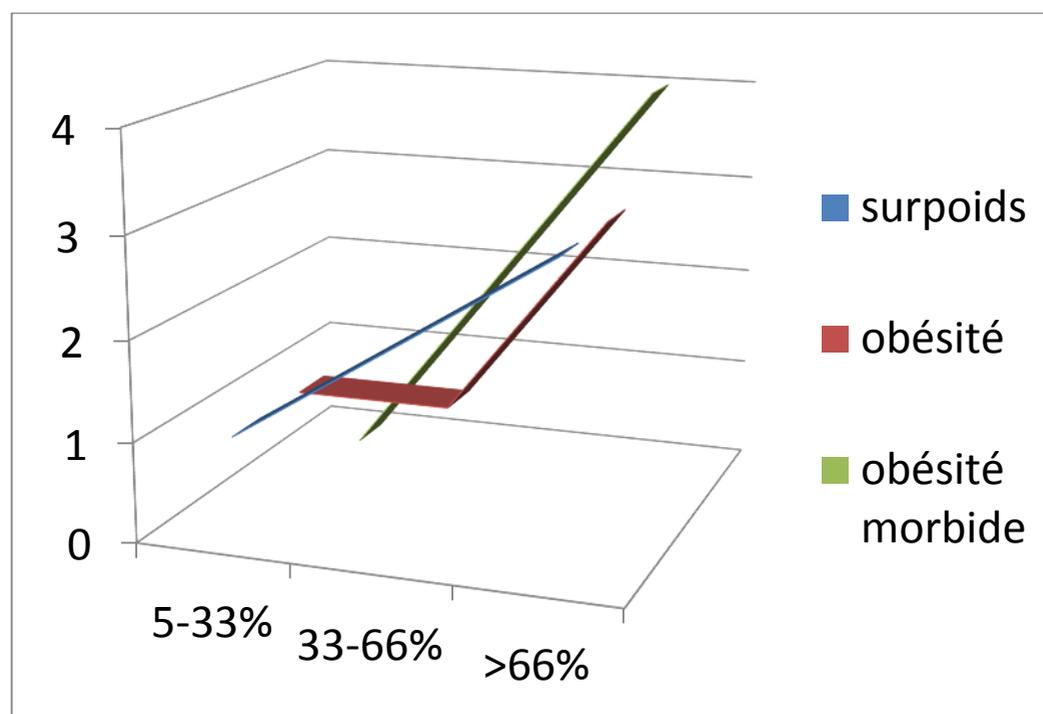


Une stéatose entre 5-33% était présente chez 4 femmes et 2 hommes.

Une stéatose entre 33-66% était présente chez 4 femmes et 4 hommes.

Une stéatose >66% était présente chez 1 femme et 2 hommes.

Figure 71: Degré de stéatose par rapport au BMI.



P=0,0012

Chez les patients en surpoids, 1 patient avait une stéatose entre 5-33%, 2 avaient une stéatose entre 33-66% et 3 patients avaient une stéatose >66%.

Chez les patients obèses, 1 patient avait une stéatose entre 5-33%, 1 avait une stéatose entre 33-66% et 3 patients avaient une stéatose >66%.

Chez les patients avec une obésité morbide, 2 patients avaient une stéatose entre 33-66% et 4 patients en avaient >66%.

4. Complications et décès:

4.1. Thrombose porte :

Une thrombose porte a été notée chez 32 patients ce qui correspond à 14,62% des cas. Elles sont réparties selon l'étiologie de l'hépatopathie comme suit :

Tableau CLXIII : Thrombose porte selon l'étiologie.

Hépatopathie	Nbre	%
HAI	8	25
CBP	10	31,25
CSP	4	12,5
Overlap syndrome	1	3,13
Wilson	3	9,38
Hémochromatose	2	6,25
NASH	4	12,5
Total	32	100

La répartition entre les sexes a été de 10 cas (31,25%) chez les hommes et de 22 cas (68,75%) chez les femmes.

27 étaient partielles et 5 étaient totales.

La thrombose porte a révélé le CHC dans 3 cas chez des patients atteints d'HAI.

Tous les malades ont bénéficié d'un traitement anticoagulant ; 9 d'entre eux sont décédés dont 3 par CHC et 6 par d'autres complications de l'hépatopathie (hémorragies ou autres).

Sur les 23 restants : 19 ont eu une reperméabilisations de la veine porte (59,38%) et 4 ont une persistance de la thrombose (12,5%).

Sur un suivi entre 6-24 mois il n'y a pas eu de différence sur le taux de décompensation hépatique entre les patients avec thrombose porte et les autres patients sans thrombose (15% vs 17%, $P=0.62$ et 14% contre 12%, $P=0.45$), ni sur la survie.

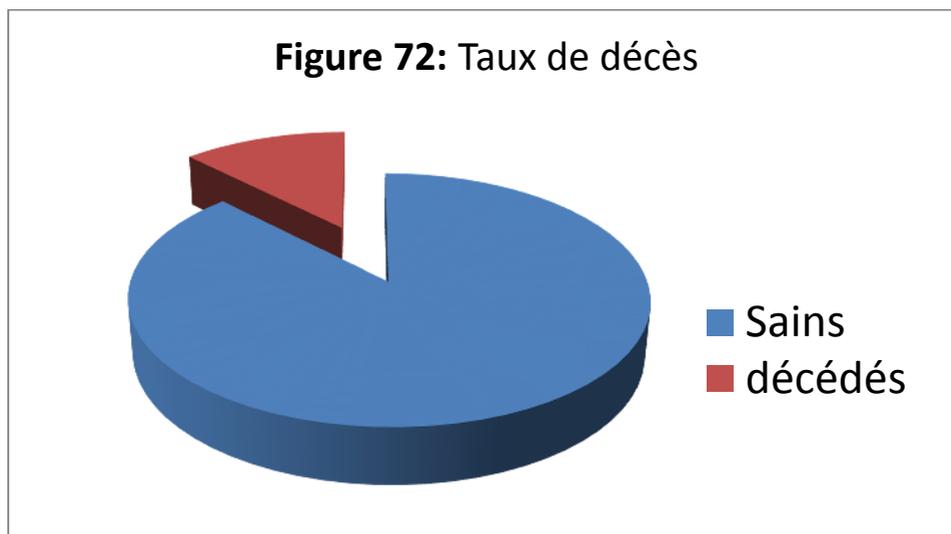
4.2. Dégénérescence :

11 cas de dégénérescence ont été notés dans notre série, ce qui correspond à 5,02% des cas, répartis comme suit :

- CHC : 7 cas
- Cholangiocarcinome : 3 cas
- Cancer du côlon type adénocarcinome : 1 cas

4.3. Décès :

Nous avons relevé 27 décès (12,32%) de l'ensemble des patients.



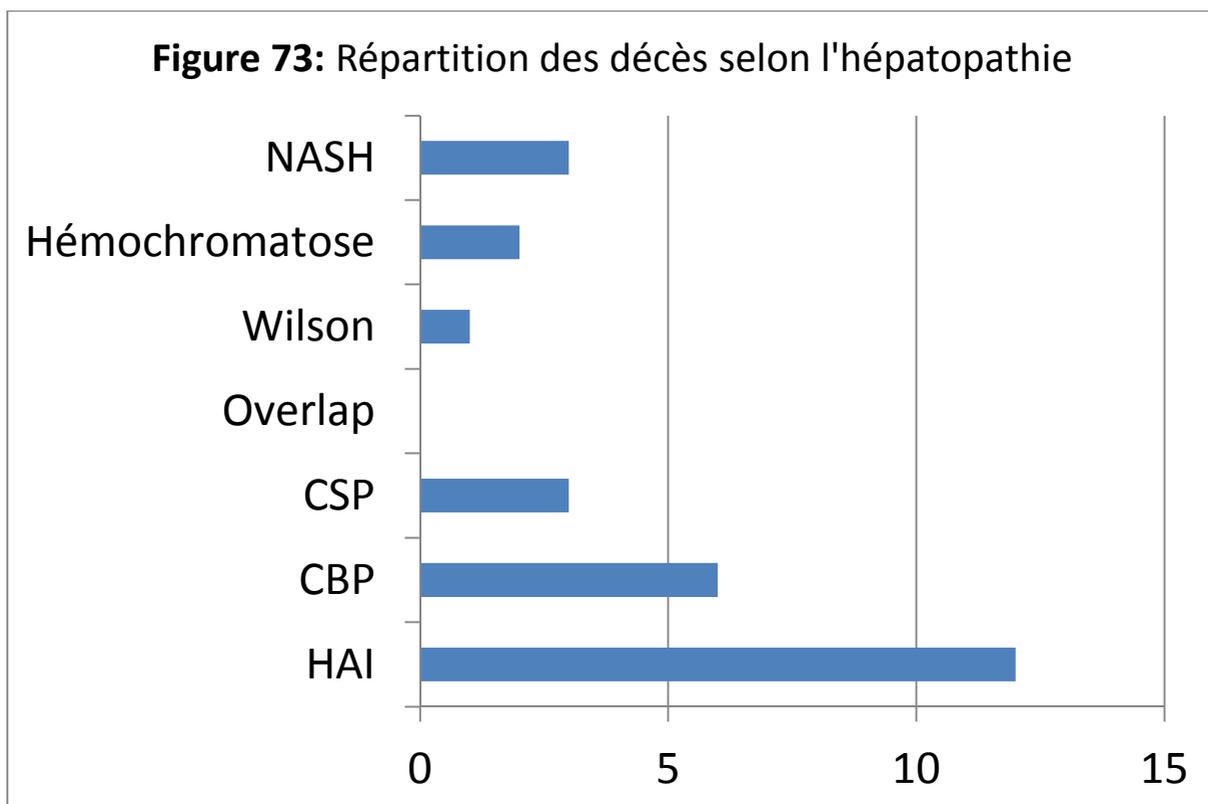
- Les décès sont classés par pathologie comme suit :

CHAPITRE IV : RESULTATS

Tableau CLXIV : Taux de décès selon l'étiologie.

Pathologie	Nombre	%
HAI	12	44,44
CBP	6	22,22
CSP	3	11,11
Overlap synd	0	0
Wilson	1	3,7
Hémochromatose	2	7,4
NASH	3	11,1
Total	27	100

Figure 73: Répartition des décès selon l'hépatopathie



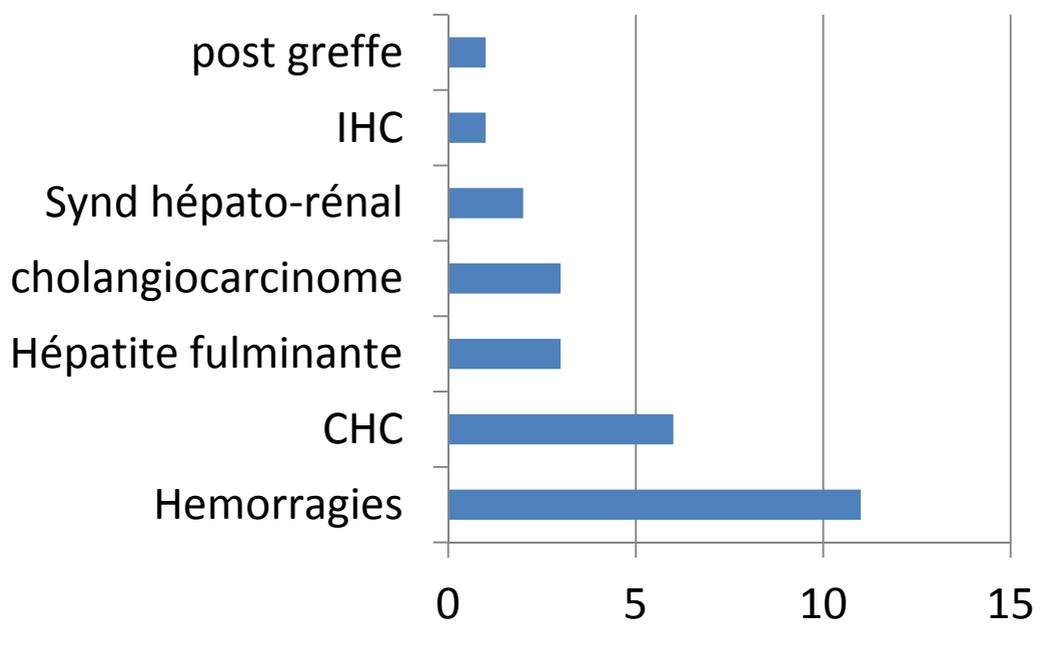
- Causes de décès :

Les décès sont classés selon leur cause comme suit :

Tableau CLXV : Taux de décès classés selon la cause

Cause	Nombre	%
Hémorragie	11	44,44
CHC	6	22,22
Hépatite fulminante	3	11,11
Cholangiocarcinome	3	11,11
Synd hépatorénal	2	7,4
IHC	1	3,7
Post TH	1	3,7
Total	27	100

Figure 74: Répartition des décès selon l'étiologie

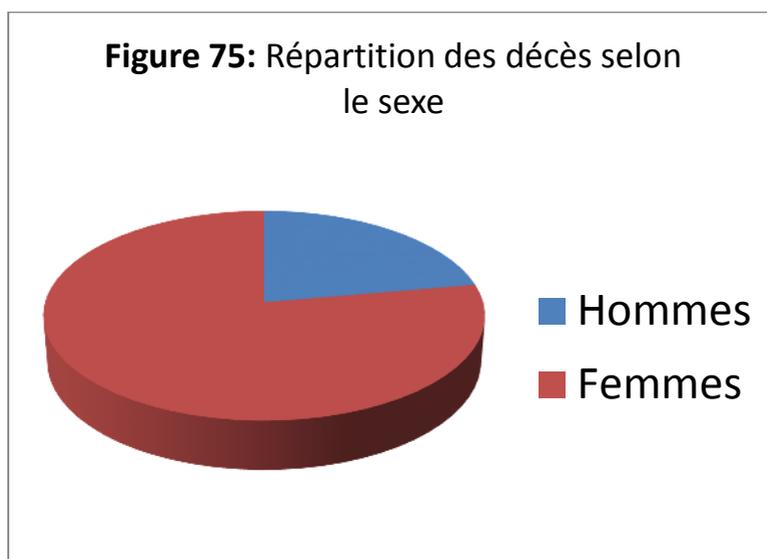


- Les décès sont classés en fonction du sexe comme suit :

Tableau CLXVI : Répartition des décès en fonction du sexe.

Sexe	Nombre	%
Hommes	6	22,22
Femmes	21	77,77
Total	27	100

Figure 75: Répartition des décès selon le sexe



CHAPITRE IV : RESULTATS

- Répartition des décès selon la tranche d'âge :

Tableau CLXVII : Décès classés par tranche d'âge.

Age	Nombre	%
0-20	2	7,4
21-40	7	25,92
41-60	9	33,33
➤ 60	9	33,33
Total	27	100

P=0,008

- Répartition des décès selon la tranche d'âge couplée au sexe:

Tableau CLXVIII : Décès selon la tranche d'âge couplée au sexe.

Tranche	Femmes		Hommes	
	Nombre	%	Nombre	%
0-20	2	7,4	0	0
21-40	6	22,22	1	3,7
41-60	7	25,92	2	7,4
>60	6	22,22	3	11,11
Total	21	77,77	6	33,33

P=0,045

4.4. HAI :

- **Complications:**

Les complications relevées sont l'hémorragie digestive, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique et le carcinome hépatocellulaire.

Tableau CLXIX : Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	24	30,76
Ascite	19	24,35
Encéphalopathie hépatique	6	7,69
CHC	3	3,84
Total	78	100

Nous avons noté aussi le développement chez deux de nos patients HAI type 1 de lymphomes.

- **Décès :**

On a eu 12 décès (15,38%), 9 HAI de type 1 et 3 HAI de type 2, dont deux suite à une hépatite aigue fulminante.

4.5. CBP :

- **Complications:**

Les complications vues sont l'hémorragie digestive, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique.

Tableau CLXX: Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	24	37,5
Ascite	31	48,43
Encéphalopathie hépatique	7	10,93
Total	64	100

- **Dégénérescence :**

1 patient a présenté un CHC.

- **Décès :**

Nous avons comptabilisé 6 décès (9,37%), cinq au stade de cirrhose suite à une hémorragie digestive et syndrome hépatorénal avec insuffisance hépatocellulaire grave et le dernier par carcinome hépatocellulaire chez une femme de 62 ans au stade de cirrhose classée Child C14 et qui était en échec de traitement.

4.6. CSP :

- **Complications:**

Les complications notées sont, l'hémorragie digestive, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, la diarrhée avec stéatorrhée et les ostéopathies.

Tableau CLXXI : Complications.

Complications	Nombre	%
Diarrhée	9	50
Stéatorrhée	4	22,22
Ostéopathies	8	44,44
Hémorragie digestive	2	11,11
Ascite	2	11,11
Encéphalopathie hépatique	2	11,11
Total	18	100

- **Dégénérescence :**

Nous avons noté 5 dégénérescences :

- 3 cholangiocarcinomes
- 1 CHC
- 1 cancer du côlon (sigmoïde)

CHAPITRE IV : RESULTATS

Les trois cholangiocarcinomes ont été notés chez des hommes âgés de 43 ans, 74 ans et 71 ans ; 2 étaient originaires de Tlemcen et un de Bechar. Deux avaient une localisation sur les voies biliaires intra et extra hépatiques et un uniquement sur les voies biliaires intra hépatiques.

Le cancer du côlon a été noté chez un homme de 35 ans originaire d'Oran porteur d'une maladie de Crohn, diagnostiquée en 2009. Une colectomie totale a été pratiquée avec conservation du rectum avec anastomose termino-terminale ; Il a été classé C1 de Dukes.

- **Décès :**

Nous avons noté trois décès ; les trois suite a un cholangiocarcinome, deux en 2013 et un en 2012.

4.7. Overlap syndrome :

- **Complications:**

Les complications notées sont, l'hémorragie digestive, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique.

Tableau CLXXII : Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	1	4,76
Ascite	3	14,28
Encéphalopathie hépatique	2	9,52
Total	21	100

- **Décès :** Aucun décès n'a été noté.

4.8. Maladie de Wilson :

- **complications**

Les complications notées sont, l'hémorragie digestive, l'ascite, un syndrome hépatorénal et une encéphalopathie hépatique.

Tableau CLXXIII: Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	2	33,33
Ascite	3	50
Synd hépatorénal	1	16,66
Encéphalopathie hépatique	1	16,66
Total	6	100

- **Décès :**

Nous avons noté un décès, d'une patiente qui a présenté un syndrome hépatorénal avec insuffisance hépatocellulaire grave. Elle était au stade de cirrhose et a totalisé 6 au score de Nazer.

4.9. Hémochromatose :

- **Complications:**

Les complications notées sont, l'hémorragie digestive, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique.

Tableau CLXXIV : Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	2	40
Ascite	3	60
Encéphalopathie hépatique	2	40
CHC	2	40
Total	5	100

Notons que nous avons enregistré deux carcinomes hépatocellulaires.

- **Décès :**

Nous avons déploré deux décès, suite à un CHC avec insuffisance hépatocellulaire grave et hémorragie digestive.

4.10. NASH syndrome :

- **complications:**

Les complications notées sont, l'hémorragie digestive, l'ascite avec infection du liquide, un syndrome hépatorénal et une encéphalopathie hépatique.

Tableau CLXXV : Complications.

Complications	Nombre	%
Hémorragie digestive	3	11,1
Ascite	5	18,5
Infection L Ascite	1	3,7
Synd hépatorénal	1	3,7
Encéphalopathie hépatique	4	14,8
Total	27	100

- **Décès :**

Nous avons déploré trois décès, un suite à un syndrome hépatorénal, un par insuffisance hépatocellulaire grave et hémorragie digestive et le troisième par tuberculose pulmonaire.

5. LA GREFFE HEPATIQUE

Nous avons relevé dans notre étude 50 patients présentant une cirrhose au stade C de Child pugh et qui sont potentiellement au stade de la transplantation hépatique.

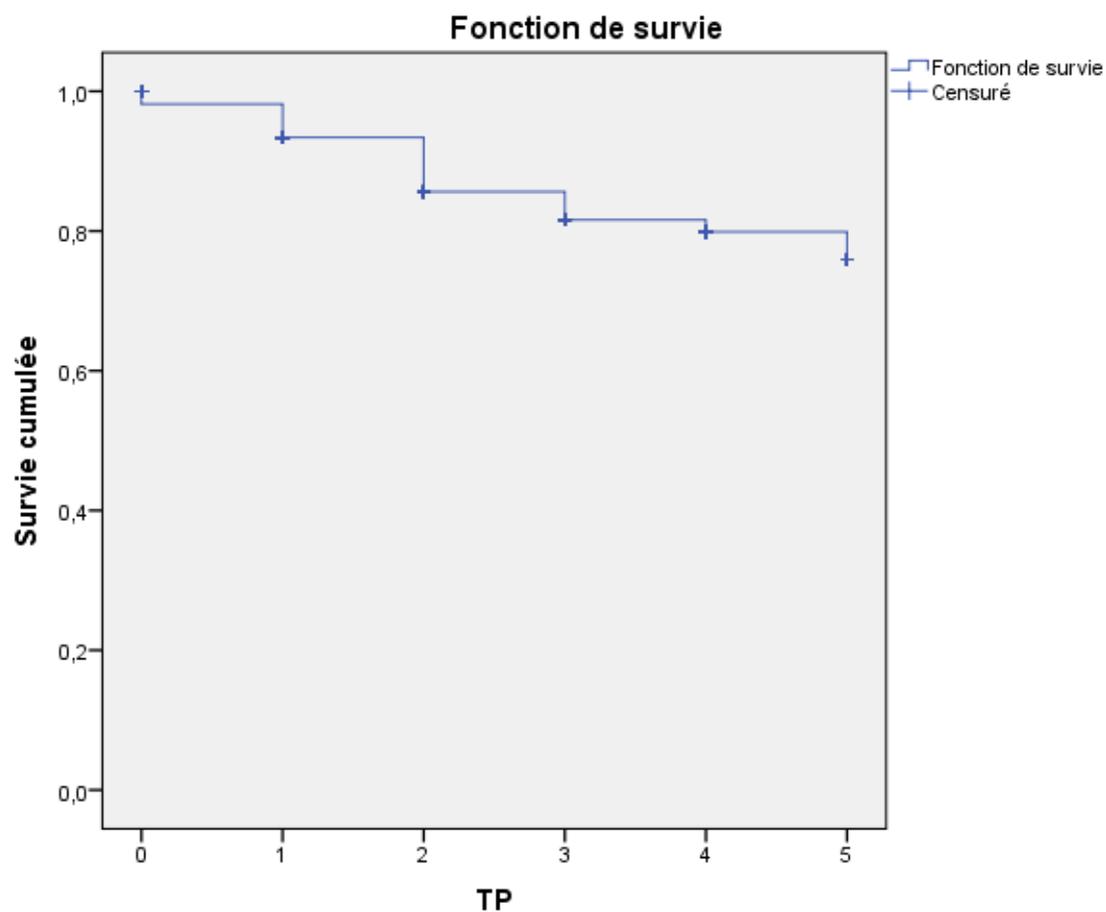
Tableau CLXXVI : Patients éligibles à une transplantation hépatique.

Hépatopathie	Nombre	%
HAI	18	8,22
CBP	13	5,95
CSP	4	1,83
Overlapsyndrome	2	0,92
Maladie de Wilson	3	1,37
Hémochromatose	2	0,92
NASH syndrome	8	3,66
Total	50	28,84

Cependant une seule patiente a été greffée.

6. LA SURVIE :

Figure 76: Courbe de survie des hépatopathies non virales (Kaplan-Meier).



Sur les 219 cas diagnostiqués durant l'étude, 27 décès sont survenus après 100 mois de suivi.

Le premier décès est survenue huit mois après le diagnostic et le dernier au 42^{eme} mois.

La moyenne de survie des hépatopathies non virales est à $4,387 \pm 0,113$ ans

La probabilité de survie est de 78%.

Figure 77 : Courbe de survie parhépatopathie non virales selon Kaplan-Meier.

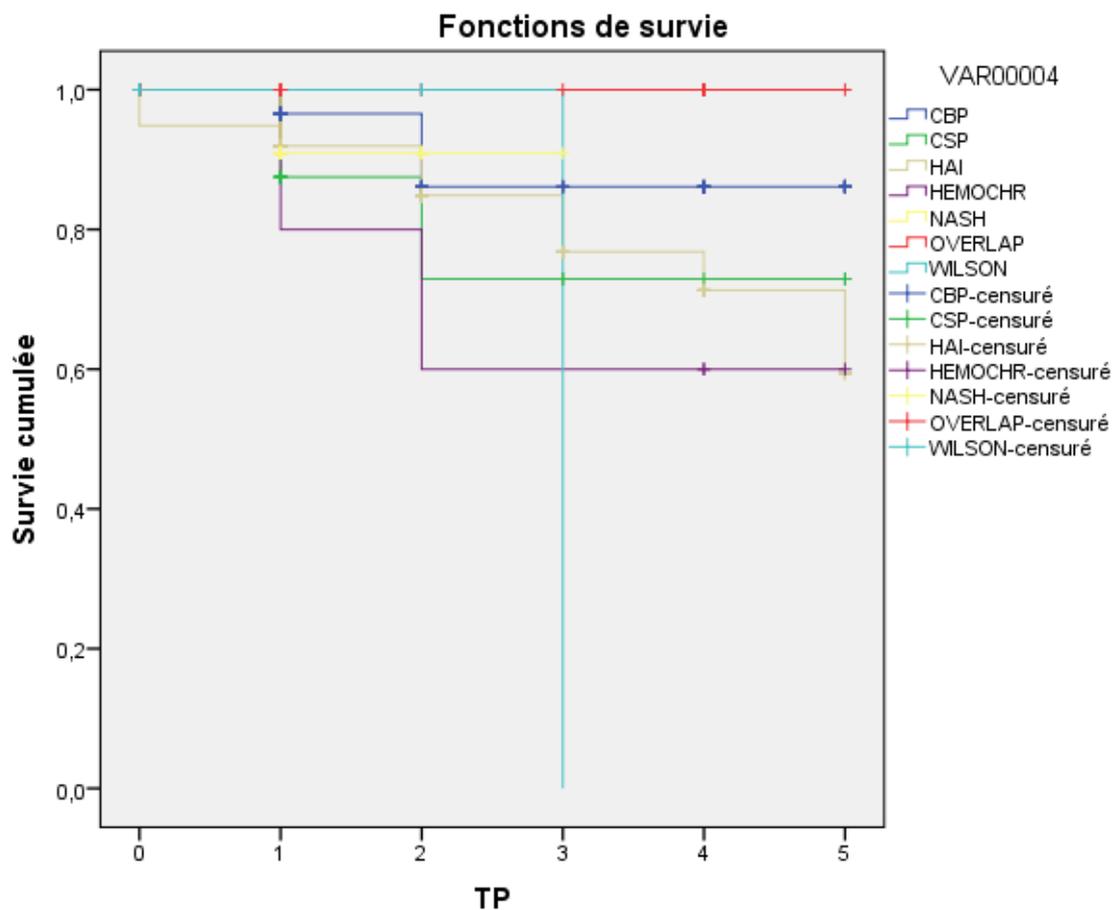
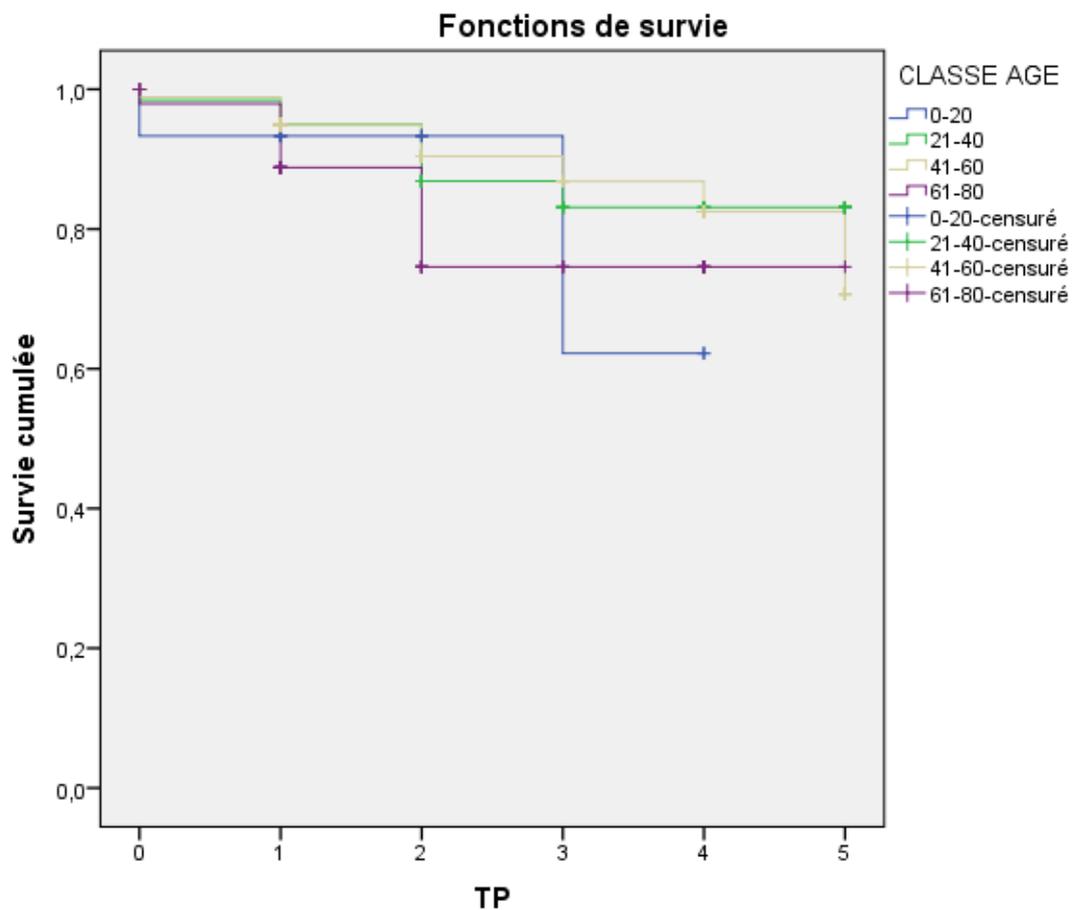


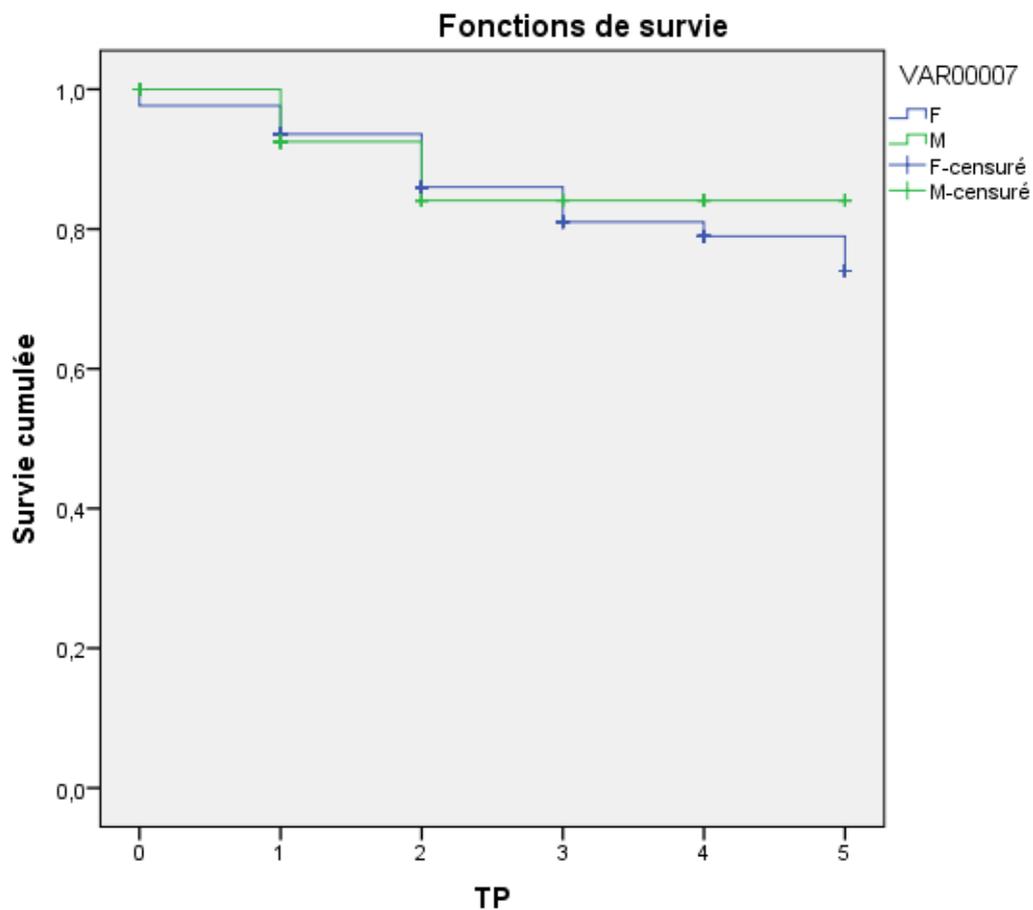
Figure 78 : Courbe de survie des hépatopathies selon la tranche d'âge (Kaplan-Meier).



Le log rank est égal a 2,69 avec un $p=0,441$

Ce qui signifie qu'il n'y a pas de signification entre la tranche d'âge et la survie.

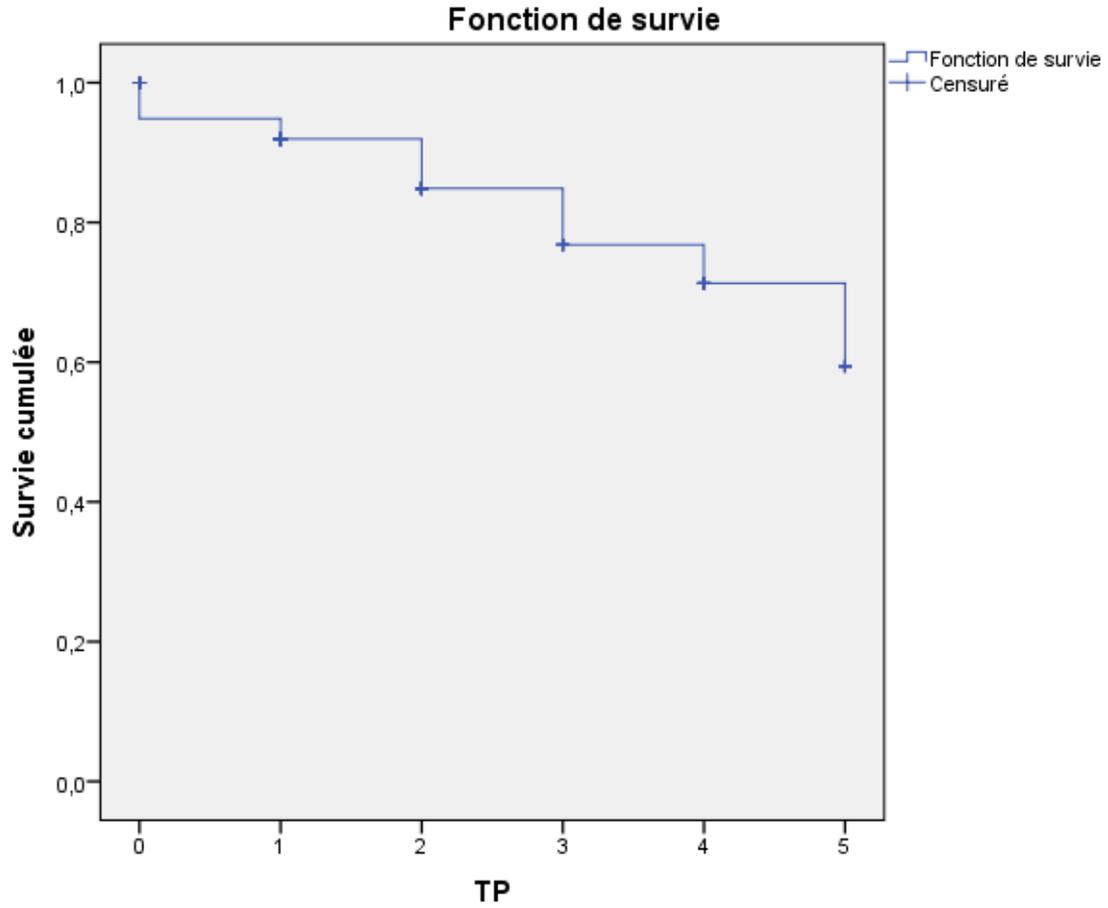
Figure 79: Courbe de survie des hépatopathies selon le sexe (Kaplan-Meier).



Le log rank=0,092 et le p=0,762.

Ce qui signifie qu'il n'y a pas une différence significative entre les deux sexes du patient.

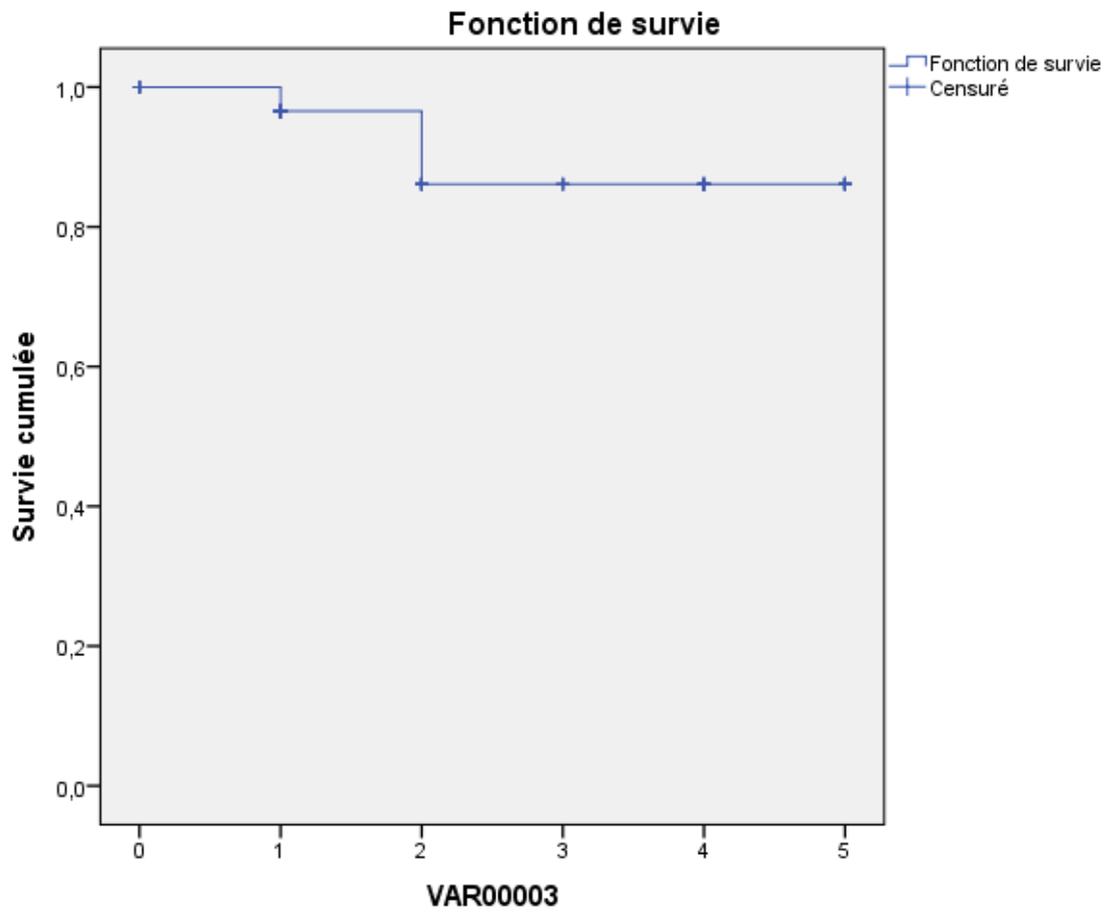
Figure 80 : Courbe de survie des HAI (Kaplan-Meier).



La moyenne de survie des HAI est à $4,19 \pm 0,2$ ans

La probabilité de survie est de 60%.

Figure 81 : Courbe de survie des CBP (Kaplan-Meier).



La moyenne de survie des CBP est à $4,54 \pm 0,1$ ans

La probabilité de survie est de 80%.

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE

Notre étude clinique a porté sur 219 patients suivis pour hépatopathie chronique non virale, repartis comme suit :

- HAI : n=78 (35,61%)
- CBP : n=64 (29,22%)
- CSP : n=18 (8,21%)
- Overlap syndrome : n=21 (9,59%)
- Maladie de Wilson : n=6 (2,73%)
- Hémochromatose : n=5 (2,28%)
- NASH : n=27 (12,32%)
- Déficit en α 1 anti trypsine : n=0

La pathologie auto-immune du foie comporte 181 patients (82,64%).

Nous constatons dans notre étude que la majorité des patients ont des pathologies auto-immunes, plus que des pathologies de surcharge.

Concernant le sexe, les femmes représentent une majorité de 170 patientes (77,6%), alors que les hommes ne représentent que 49 patients (22,4 %), le sexe ratio était égal à 0,29.

La majorité des patients soit 40,18 % ont un âge situé entre 41 et 60 ans. Les sujets âgés de moins de 40 ans représentent 34,7% des cas.

56 patients (25,57%) étaient diagnostiqués de façon rétrospective et 163 patients (74,42%) étaient diagnostiqués de façon prospective.

2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES CLINIQUES ET EVOLUTIVES PROPRES A CHAQUE PATHOLOGIE

2.1. Caractéristiques des malades atteints d'HAI

Ce sont des maladies inflammatoires chroniques du foie. Cependant elles restent un diagnostic d'élimination (4).

Nous avons colligé dans notre travail 78 cas.

69 patients (88,46%) étaient de type 1, parmi cette cohorte nous avons inclus les séronégatifs qui étaient de l'ordre de 14 patients (17,94%). Ces derniers présentaient des manifestations cliniques d'HAI mais sans AC identifiés. Ceux-ci appartiennent aux HAI type 1 selon Czaja AJ, et ils répondent favorablement aux immunosuppresseurs (30, 31). 9 patients (11,53%) étaient de type 2.

L'HAI est caractérisée comme toute maladie auto-immune par une large prépondérance féminine ; effectivement notre cohorte est constituée à 79,5% de femmes, les hommes ne sont représentés qu'à 20,5%. Ceci montre une prédominance féminine majeure. Nos chiffres sont comparables avec ceux de la littérature ; en effet Czaja A J, affirme que c'est une maladie qui est l'apanage dans 80% des cas des femmes, surtout les jeunes (6).

V.-DISCUSSION

Les travaux de Debbeche R et al montrent que dans une série de 83 malades le sexe féminin était de 84,34% **(244)**.

Dans notre travail le sexe ratio était de 0,25 ce qui est comparable avec les données de la littérature qui est de 1/3,6 **(6)** ; cependant il varie selon les études il est de 1/4 en Europe, 1/4,7 en Amérique latine et 1/10 au Japon **(4, 5)**.

Selon Lahcene M et al, le sex-ratio était de 0,17 **(245)**.

L'HAI type 1 était plus fréquente que l'HAI type 2. Cette différence est retrouvée aussi par Debbeche et al qui rapporte que le type I était présent dans 83% des cas et le type II dans seulement 5% des cas. **(244)**

La moyenne d'âge était de 42,69±15,34 ans avec des extrêmes allant de 16 à 80 ans et la médiane était de 41,5 ans. Selon Ben Hriz F et al, l'âge moyen était de 41,3 ans **(246)**, selon Debbeche R, l'âge moyen était de 49 +17,9 ans **(244)** et de 41 ans selon Lahcene M et al **(245)**.

Pour l'HAI type 1 la moyenne d'âge était de 44,73±14,83 ans avec des extrêmes allant de 18 à 80 ans avec une médiane à 43 ans.

Par contre dans l'HAI type 2 la moyenne d'âge était de 27±9,06 ans avec des extrêmes allant de 16 à 42 ans et une médiane à 26 ans.

Nous constatons que les patients HAI type 2 ont un âge jeune ; ce qui est rapporté par Manns M P **(3)**.

On remarque que 37,18 % de nos patients sont âgés entre 21 et 40 ans et que 38,46 % sont âgés entre 41 et 60 ans (P=0,039). Ces résultats montrent que nos patients sont plus âgés car dans les données de la littérature 50% ont moins de 40 ans **(6)**.

Autrefois l'HAI était considérée comme étant une maladie de la femme jeune, mais les études récentes suggèrent cependant une fréquence non négligeable chez le sujet plus âgé ; 13 patients de notre étude (16,66 %) avaient un âge de plus de 60 ans. Kuntz E, nous rapporte que dans 20% elle survient chez les sujets au-delà de 60 ans **(7)**.

La moyenne d'âge selon les sexes est de 43,61±18,09 ans pour le sexe masculin et de 45±14,15 ans pour le sexe féminin en HAI type 1.

Pour les HAI type 2 elle est de 30±11,53 ans pour le sexe masculin et de 25,5±8,38 ans pour le sexe féminin (p=0,05).

Dans la littérature le type I survient chez 85% des adultes avec un pic de fréquence bimodal entre 10-20 ans puis entre 45-70 ans. Il est estimé à 70% chez les femmes, en général à la ménopause avec un âge moyen de 40 ans **(8)**.

L'HAI de type II survient quant à elle dans seulement 10% des cas chez les adultes; 20% en Europe et 4% aux USA **(3)**, dont 90% chez les femmes. Ce type est retrouvé surtout dans les formes pédiatriques avec un pic de fréquence entre 2-14ans, avec une moyenne d'âge de 25 ans **(4)**.

En conclusion nous retiendrons que :

- Le type I est plus fréquent chez les adultes surtout les femmes.
- le type II est plus fréquent chez les enfants et les adolescents.

Clinique

La coexistence d'autres manifestations auto-immunes et l'association à des antécédents familiaux de maladies dysimmunitaires, restent un critère important pour poser le diagnostic de l'HAI. La fréquence de ces manifestations associées, varie de 26 à 40 % dans les données de la littérature, dominée surtout par la thyroïdite auto-immune, la PR, le syndrome de Gougerot-SjÖgren, la RCH et le diabète **(4)**.

Dans notre étude, les maladies auto-immunes étaient retrouvées chez plus de la moitié des cas principalement, le diabète dans 30,76% des cas, la thyroïdite dans 28,20% des cas et la maladie cœliaque dans 16,66% des cas. Les autres maladies étaient retrouvées à des taux moindres notamment la PR, le LED ou la sclérodermie.

Selon Golli L, l'association à d'autres maladies auto-immunes a été notée dans 72,4 % des cas, dont les plus fréquentes étaient le lupus érythémateux systémique, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et la thyroïdite auto-immune **(247)**.

Pour l'équipe de Deddeche, les manifestations auto-immunes associées ont été retrouvées chez 32,53% des patients, dominées par le diabète, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Goujerot-SjÖgren **(244)**.

Selon Manns M P, l'HAI de type I est associée à des pathologies dysimmunitaires dans 41% des cas **(3)** ; l'HAI de type II l'est dans 35% des cas **(9)**.

Chez 20% de nos patients nous avons retrouvé dans les antécédents familiaux des maladies auto-immunes et la notion d'HAI a été retrouvée chez 9% des cas. Pourtant selon Czaja A J, les cas d'HAI sont rares dans la famille mais chez des membres du premier degré les IG sont anormaux dans 47%, les AC sont présents dans 42% et il y a une hypergammaglobulinémie dans 34% **(6)**.

Notons que dans notre série, que 5,12% des maladies se sont manifestées sur le mode sub fulminant et que 3,84% l'ont été sur le mode fulminant, dont une, suite à un help syndrome.

Pour les hépatites fulminantes, de rares cas ont été rapportés dans les données de la littérature avec ictère sévère et troubles de la coagulation **(2)**.

Selon Manns M P, les différences entre HAI Type I et HAI type II sont plus évidentes, le début de l'hépatite est souvent aigu pour la première; et dans 20-40% des cas elle se manifeste sous une forme aigue avec ictère **(3)**.

La cytolyse était un motif de consultation dans 52,56% ; l'ictère quant à lui il l'était dans 24,35% des cas.

Selon Lahcene M et al, l'HAI a été révélée par un ictère dans 70% des cas **(245)**.

Selon Cohen S M, un ictère est présent dans 50%, une douleur dans 30-50%, un prurit dans 20-40% et une diarrhée dans 20-30% **(8)**. La splénomégalie est retrouvée dans 25-45% des cas même en l'absence d'H T P **(4, 17)**. Une ascite est parfois retrouvée (20%) **(8)**.

L'asthénie était retrouvée chez 15,38% et les arthralgies dans 10,25% des cas.

Dans une série tunisienne, l'HAI s'est révélée plus fréquemment par une asthénie dans 70 % et un ictère dans 40 % des cas **(246)**. Dans la série tunisienne de Debbeche et al l'asthénie était présente dans 68%, l'ictère dans 65% et un amaigrissement dans 37% **(244)**.

V.-DISCUSSION

Vergani D et al, rapportent que les myalgies, l'anorexie et l'asthénie sont présentes chez 40-60% des malades **(15)**. Les manifestations rhumatologiques sont présentes dans 20-30% des cas, marquées par une arthrite des articulations périphériques, et des arthralgies des grosses articulations qui évoluent parallèlement aux poussées de l'hépatite.

Une anxiété voire une dépression existe dans l'HAI par rapport à la population générale **(248)**.

Nos patients venaient déjà à un stade d'H T P avec complications à type d'hémorragie, ascite et œdèmes dans 53,83% des cas et 52,56% avaient un syndrome d'IHC.

A l'interrogatoire, 55% des patients avaient une symptomatologie plus de 12 mois voire chez certains plus de 48 mois auparavant. Nous constatons que la plupart de nos malades sont à un stade déjà avancé de la maladie ; et 14,1 % des patients avaient un état général altéré.

Sur le plan biologique, 41,02% des patients avaient une anémie, 60,25% avaient une thrombopénie et 55,12% avaient une VS accélérée, avec une moyenne estimée à $39,92 \pm 13,73$ mm à la 1ère heure pour l'HAI type I et à $37,11 \pm 7,51$ mm la 1ère heure pour l'HAI type II ($p=0,008$).

Ces chiffres élevés sont expliqués par l'état déjà avancé de la maladie au stade d'H T P et d'hypersplénisme.

Les ASAT étaient élevées chez 91,02% des patients, avec un taux moyen estimé à $186,82 \pm 27,15$ UI/L pour l'HAI type 1 et à $295,07 \pm 41,61$ UI/L pour l'HAI type 2 ($p=0,007$). Les ALAT étaient élevées chez 87,17% des patients, le taux moyen était estimé à $187,65 \pm 28,14$ UI/L pour l'HAI de type 1 et à $337,55 \pm 39,68$ UI/L pour l'HAI type 2 ($p=0,008$). Notons que dans l'HAI la cytolyse est l'anomalie la plus fréquente.

Selon Debbeche et al, la valeur médiane des ASAT était de 3,7 fois la normale et que celle des ALAT était à 5,5 fois la normale **(244)**.

Une insuffisance hépatocellulaire a été notée avec un TP bas chez 71,79%.

Pour la cholestase, les PAL étaient élevées chez 21,8% des cas, les Gamma GT chez 11,53% et la bilirubinémie chez 14,1% des cas.

Nous constatons aussi que la cholestase est plus marquée chez l'HAI type 2, avec un taux moyen estimé à $92,74 \pm 17,9$ UI/L pour l'HAI type 1 versus $144,55 \pm 19,21$ UI/L pour l'HAI type 2 ($p=0,001$) pour les PAL et à $42,41 \pm 6,41$ UI/L pour l'HAI type 1 versus $43,11 \pm 9,44$ UI/L pour l'HAI type 2 ($p=0,003$) pour les gamma GT.

L'augmentation, des gammaglobulines a été observée chez 80,76% des cas, celle des bêta globulines chez 5,12% et les IgG qui étaient augmentées chez 67,94%. Dans la série tunisienne de Debbeche les gamma globulines étaient augmentées chez 90% des malades **(244)**.

L'augmentation des gamma globulines est plus marquée dans la cohorte HAI type 1 dans 86,95% avec une moyenne estimée à 25,38 g/L versus 33,3% du type 2 avec une moyenne estimée à 17,27 g/L ; de même pour les IgG qui sont positifs dans 73,91% pour le type 1 versus 22,22% pour le type 2. Ce qui a été confirmé par Strassburg C P, Manns M P, qui retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 97% des

V.-DISCUSSION

cas, par l'augmentation des IgG de 1,5-3 x la normale, plus marquée dans l'HAI de type I que dans le type II **(2, 19)**.

Dans notre étude, les AC dans l'HAI type 1 étaient retrouvés comme suit:

Tableau CLXXVII : Anticorps HAI type 1

AC	Nombre et %
AAN	23 (33,33%)
AC AML	34 (49,27%)
AC anti DNA	7 (10,14%)
AC anti cellule pariétale	7 (7,24%)
AC anti transglutaminase	4 (5,79%)
AC anti phospholipides	2 (2,89%)
AC anti cardiolipine	3 (4,34%)
AC anti TPO	3 (4,34%)
AC anti thyropéroxydase	2 (2,89%)

Nous constatons que le pourcentage le plus élevé est celui des AC AML. Ils ne sont pas spécifiques de cette pathologie car on les retrouve dans les atteintes chroniques de l'hépatite C, certaines hépatites d'origine médicamenteuse et rarement dans la cirrhose biliaire primitive.

Selon Strassburg C P, Manns M P, les anticorps anti DNA et/ou anti noyau sont retrouvés dans 70% des cas d'HAI type I, les PANca dans 65-95% des cas et sont spécifiques de l'HAI type I, cependant ils sont quasi absents dans le type II **(2, 15)**. Les AC anti LC1 sont positifs dans 50 %, et peuvent être présents aussi bien dans l'HAI type I que le type II **(2)**.

Les Anticorps anti antigènes solubles du foie (AC anti SLA) spécifiques de l'HAI sont retrouvés dans 20% dans le type I **(23)**, mais sont présents souvent dans les overlap syndromes **(5)**.

Dans notre série les AC de l'HAI type 2 étaient retrouvés comme suit:

Tableau CLXXVIII : Anticorps HAI type 2

AC	Nombre et %
AC anti LKM1	9 cas (100%)
AC anti ML	1 cas (11,11%)
AC anti thyropéroxydase	1 cas (11,11%)

Les Anticorps anti organes sont trouvés dans l'HAI type II AC anti TPO, Anti ilots de Langerhans, Anti cellules pariétales gastriques **(6)**.

Les Anticorps anti cytosol du foie (AC anti LC1) sont retrouvés dans 10% de l'HAI Type II **(21)**.

Dans une série tunisienne, les anti DNA natifs étaient positifs dans 28,5 % des cas, les anti SSA et les anti SSB dans 14,2 % des cas, les anti gliadine, les anti RNP, les anti Sm et les anti Scl70 étaient positifs dans 7,1 % des cas **(247)**.

V.-DISCUSSION

Pour Vergani D, les auto-anticorps sont présents dans 80% des cas mais leur négativité n'exclut pas le diagnostic **(15)**.

Les varices œsophagiennes étaient retrouvées chez 82% de nos patients parmi lesquels 30,76% ont présenté des hémorragies digestives et ont bénéficié d'une ligature élastique.

L'échographie a montré un foie brillant dans 14,10%, une hépatomégalie dans 10,25 % et une splénomégalie dans 47,43%.

Debbeche R, dans sa série portant sur 83 malades rapporte qu'à l'échographie abdominale les signes d'hypertension portale existaient dans 41 % des cas **(244)**.

Dans notre étude, la majorité des patients étaient au stade de cirrhose au moment du recrutement.

La PBH a été réalisée chez 53,84% des malades, dont deux par voie transjugulaire, et une par voie transcutanée qui est revenue blanche. La PBH était contre-indiquée chez 47,43% de nos patients pour atrophie hépatique ou pour troubles de l'hémostase. Au total sur les 78 patients porteurs d'HAI nous avons 41 résultats anatomopathologiques.

Les lésions sont caractérisées par des lésions inflammatoires lympho-plasmocytaires portales et périportales avec une nécrose (piecemeal necrosis, bridging necrosis), une fibrose voire des signes de cirrhose. L'étude anatomopathologique est toujours utile pour poser le diagnostic et évaluer le pronostic **(18)**.

Une hépatite d'interface était retrouvée dans 17,94% des cas et la fibrose calculée à 20,51% pour les F3 et à 17,94% pour les F4.

Selon Lahcene M et al, une hépatite d'interface était retrouvée dans 94% des cas **(245)**.

La stéatose quant à elle, était retrouvée chez 24,35% des patients ; elle a été minime chez 7 patients (9%), modérée chez 5 patients (6,61%) et sévère chez 7 patients (9%).

Pour la série tunisienne, l'inflammation portale était retrouvée dans 97 % des cas avec une hépatite d'interface dans 87% des cas et une fibrose dans 91 % des cas et chez 44% des patients, la fibrose était déjà au stade de cirrhose **(244)**.

Evolution

Tous nos patients ont été mis sous traitement et un suivi régulier était fait avec une moyenne de 36,92 mois avec des extrêmes de 12 et de 72 mois.

Selon Manns M P après traitement aux corticoïdes une amélioration rapide et spectaculaire des tests hépatiques avec une régression des signes cliniques devra être observée dans 80% des cas **(34)**.

Tableau CLXXIX : Evolution des paramètres biologiques dans l'HAI

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	55,1 (n=43)	14,1 (n=11)	41 (n=32)
Thrombopénie	60,25 (n=47)	41 (n=32)	19,2 (n=15)
TP	71,8 (n=56)	51,28 (n=40)	20,5 (n=16)
Cytolyse	87,17 (n=68)	24,36 (n=19)	62,8 (n=49)
Cholestase	21,8 (n=17)	0	21,8 (n=17)

V.-DISCUSSION

Nous observons une bonne amélioration des paramètres biologiques.

Notons aussi que dans l'HAI type II, 6 patients avaient une thrombopénie et 7 avaient une diminution du TP sur un total de 9 patients.

Selon Manns M P, il existe une différence d'évolution clinique en plus des différences immunitaires entre les deux types d' HAI, avec une évolution plus grave et une progression plus rapide de la maladie pour le type II **(3)**.

Trois grossesses étaient menées à terme chez des femmes jusque-là déclarées stériles, après traitement et amélioration du bilan hépatique. Les données de la littérature, rapportent que lors de pathologies hépatiques chroniques il existe des troubles du métabolisme des hormones et il peut en résulter une anovulation, une aménorrhée et une très faible possibilité d'une grossesse. Plus le stade de la maladie est avancé plus le taux d'avoir une grossesse est faible **(11)**. Dans les cas des hépatites sévères le taux de mort intra-utérine, d'avortement, de pré éclampsie est plus élevé que chez les femmes normales. Actuellement les complications ne sont vues que dans 20-26% des cas car les hépatites auto-immunes sont généralement diagnostiquées précocement. La collaboration d'un hépatologue avec le gynéco-obstétricien est recommandée dans tous cas de grossesse sur hépatopathie auto-immune **(5)**.

L'évolution de nos patients a été bonne chez 61,53% des cas. Selon Ben Hriz F, une amélioration clinique et biologique a été observée dans 100 % des cas d'HAI **(246)**. Selon Lahcene M et al, la rémission était retrouvée dans 45% des cas **(245)**.

Les sujets qui ont une HAI modérée répondent mieux au traitement que ceux qui ont une HAI sévère ; quelques fois le traitement doit être poursuivi à vie. Le traitement bien conduit selon Leuschner U, peut aboutir à 4 situations **(5)** :

- Une réponse complète représente une complète normalisation des paramètres biologiques, chez un sujet après un an de traitement d'entretien. Les lésions histologiques doivent aussi évoluer favorablement hormis quelques modifications mineures. Elle peut être évaluée aussi si les manifestations cliniques disparaissent avec une diminution de 50% des transaminases pour devenir normales sur les six mois après **(34)**.
- Une réponse partielle : représente les cas où il y a une amélioration clinique avec une diminution des paramètres biologiques dans 50% des cas les deux premiers mois, avec une diminution ultérieure sans pour cela aboutir à une normalisation complète.
- Une non réponse au traitement : ce sont les malades qui diminuent leur taux de transaminases de 50% les premières semaines. Mais après cela on constate une stagnation.
- Un échec thérapeutique : avec une détérioration et une aggravation de la maladie clinique, biologique et histologique.

Une rechute est définie par une surélévation des paramètres biologiques et une réapparition des symptômes après une réponse complète. La maladie peut récidiver quelques mois voire des années **(5)**.

65% seront en rémission en 18 mois, 37,42% rentreront en rémission complète avec diminution de la bilirubine, disparition des symptômes et diminution des transaminases **(28)**. 10% des malades évolueront défavorablement malgré un traitement bien conduit.

La rémission a été incomplète (clinique et biologique) chez 22 patients (28,25%) et nulle chez 8 patients (10,25%).

Le délai entre le début de la symptomatologie et le traitement pour nos patients était dans 62,8% des cas de plus de 12 mois.

2.2. Caractéristiques des malades atteints de CBP

La CBP est une cause fréquente d'hépatopathie chronique surtout chez la femme d'âge mûr. Elle peut s'associer avec d'autres pathologies auto-immunes telles que les thyroïdites auto-immunes, l'hépatite auto-immune ou autres. Elle se traduit par une cholestase longtemps anictérique et une positivité de l'AC anti mitochondrie de façon quasi constante.

Nous avons colligé dans notre étude 64 patients, 58 (90,62%) séropositifs et 6 (9,37%) séronégatifs. Dans les données de la littérature la CBP séronégative représente 5-10% de toutes les CBP **(41)**.

La cohorte comportait 62 femmes (96,87%) et 2 hommes (3,12%); le sexe ratio était de 0,04. Ce qui montre une prédominance féminine. Dans une étude marocaine de Afifi R et al, le sexe ratio était de 0,025 **(249)**.

Selon Mahmoudi M et al, tous les patients étaient des femmes uniquement **(250)**.

Selon Corpechot C, la CBP atteint les femmes dans 90% des cas, les hommes ne sont touchés que dans 10% des cas, mais elle s'exprime de façon similaire dans les deux sexes **(62)**.

La moyenne d'âge était de 51,92±12,74 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 77ans et la médiane était égale à 50 ans. Dans une étude tunisienne de Ben Hriz F, la moyenne d'âge était de 52,3 ans **(246)** et dans une autre étude marocaine l'âge moyen était de 46 ans **(249)**. Et selon Mahmoudi M et al elle était de 55 ans avec des extrêmes de 37 et de 77 ans **(250)**.

James S P rapporte que l'âge d'apparition, se situe entre 35-55 ans; l'âge médian de 50 ans avec un éventail de 20-90 ans **(43)**, 40% des patients ont plus de 65 ans **(44)**.

Dans notre étude 48,43% des patients étaient âgés de 41 à 60 ans, et que 31,25% avaient un âge supérieur à 60 ans. Donc il y a une prédominance des sujets âgés ($p=0,045$). Selon Gross RG, cette hépatopathie ne touche que peu ou pas les enfants et qu'elle n'est jamais retrouvée ni à l'enfance ni à l'adolescence **(42)**, donc c'est une cause fréquente d'atteinte hépatique à l'âge mûr **(45)**.

Clinique

Dans notre étude, les patients avaient dans les antécédents plusieurs maladies auto-immunes (51,85%) des cas, notamment le diabète qui est retrouvé dans 28,12% des cas, les arthropathies dans 51,85 % des cas, le syndrome de Raynaud ainsi que la maladie cœliaque qui ont été retrouvés respectivement chez 17,18% des cas chacun.

Dans une série tunisienne de Golli L et al, l'association à d'autres maladies auto-immunes a été notée dans 46,7 % des cas, dont 20 % de diabète, 13,3 % de syndrome de Goujerot Sjogren, 13,3 % de vitiligo, 6,7 % de maladie cœliaque et 6,7 % de thyroïdite auto-immune **(247)**.

Une étude algéroise de Afredj N et al a retrouvé l'association avec d'autres pathologies auto-immunes dans 31% **(251)**.

Selon mahmoudi M et al cette association est retrouvée dans 43,7% **(250)**.

Ceci démontre l'association fréquente de la CBP avec d'autres maladies auto-immunes. Selon les données de la littérature, elle est souvent associée à la sclérodémie qui est retrouvée dans 1-3%, le syndrome de Sjogren dans 1-10%, la thyroïdite d'Hashimoto dans 5-15%, la lithiase biliaire très fréquemment avec des calculs pigmentaires, un diabète dans 10%, une PR dans 10%, une maladie cœliaque avec atrophie villositaire dans 6%, une maladie de Biermer, un syndrome de Raynaud dans 15%, un CREST syndrome dans 9%, un LED exceptionnellement dans 2-5% **(48)**. Selon James S P, cette association est retrouvée dans 50% des cas **(43)**.

La notion d'infection urinaire était retrouvée chez 37 patientes (57,81%). Dans l'étude de Corpechot cette notion récidivante fait multiplier le risque de CBP par 2,7 **(252)**.

Selon Varyani F et al, on retrouve une infection des voies urinaires par E Coli chez les malades atteints de la CBP **(253)**.

Selon Poupon R, les infections en particulier urinaires sont des facteurs favorisant ou aggravant la maladie **(45, 50)**. Ces dernières sont retrouvées dans 59% des cas **(51)**.

Il semble selon Zein E et al que le tabac aussi, (exposition active ou passive) augmente le risque de fibrose hépatique chez les patients atteints de CBP **(49)**.

Notons que chez 8 de nos patients (12,5%), il y avait un antécédent familial de CBP, chez la sœur, la mère ou la fille. Dans l'étude de Corpechot la notion de CBP chez la famille du premier degré fait multiplier le risque de faire une CBP par 6,8 **(252)**.

Selon les données de la littérature cette notion est retrouvée dans 2% des cas chez la sœur, la mère ou la fille de la malade **(4, 14, 46)**. La prévalence est de 0,72% chez les parents du premier degré et de 1,2% chez les enfants **(40)**. En plus, les parents du premier degré des malades atteints de CBP, présentent souvent des désordres immunologiques, dont le risque est multiplié par 10 s'il y a un antécédent familial de CBP au premier degré **(44)**

Les antécédents familiaux ont mis en évidence, des pathologies auto-immunes associées. Dans l'étude de Corpechot la notion de thyroïdite auto-immune chez la famille du premier degré fait multiplier le risque de CBP par 7,1 **(252)**.

V.-DISCUSSION

Campbell M S, rapporte, que la CBP peut être asymptomatique dans 40-60%, et cette phase peut durer jusqu'à 20 ans. Elle est de plus en plus reconnue dans cette phase par des tests hépatiques anormaux **(40)**.

A la phase symptomatique le tableau clinique est dominé par une asthénie dans 85% des cas, qui n'est pas en corrélation avec la gravité de la maladie, un ictère qui est précédé d'un prurit des mois auparavant voire, des années et éventuellement une xanthomatose. Cependant il existe des formes de CBP asymptomatiques où le diagnostic est purement immunologique.

L'ictère était retrouvé dans 85,93% des cas, le prurit dans 95,31%, la mélanodermie dans 32,81% et le xanthélasma dans 17,18% des cas. Selon Ben Hriz F et al, la circonstance de diagnostic la plus fréquente était un prurit, associé ou non à un ictère dans 40 % des cas **(246)**. Dans une étude marocaine de Afifi R, 75% des cas présentaient un ictère cholestatique **(249)** et dans une autre étude internationale menée par Hegade VS, le prurit a été retrouvé dans 70% en UK, 68% aux USA et 60% en Italie **(254)**.

Dans notre étude le prurit est beaucoup plus fréquent que dans les autres séries.

Dans les données de la littérature, les xanthélasmas sont observés dans 15-70% des cas **(74)**.

L'asthénie était retrouvée dans 18,1% des cas, dans une étude marocaine, elle est retrouvée dans 12,5% **(249)**. Les données de la littérature rapportent qu'elle est présente dans 85%, mais ne paraît pas liée à la sévérité de la maladie, au stade histologique ou à sa durée **(74)**. Une anémie, un trouble du sommeil, une dépression ou un trouble thyroïdien peut l'aggraver **(74)**.

Le syndrome d'H T P était présent dans 71,87% des cas, et le syndrome d'IHC dans 51,55%. Les complications de la cirrhose ont été observées dans 18,74% et l'état général était altéré dans 17,18% des cas. Dans une étude marocaine de Afifi R et al, le syndrome d'H T P était diagnostiqué dans 42,5% des cas **(249)**.

Dans notre étude la majorité des patients atteints de CBP étaient au stade de cirrhose au moment du recrutement. Effectivement chez 46,87% des malades, le début des troubles remontait à plus de 12 mois voire plus de 48 mois.

Sur le bilan biologique, 18,75% des cas avaient une anémie, 29,68% avaient une thrombopénie, et 48,43% des cas avaient une VS accélérée avec une moyenne de $66,81 \pm 23,29$ mm la 1ère heure ($p=0,02$) ; de même dans les données de la littérature cette dernière est très élevée, supérieure à 60mm la première heure **(74)**.

Le cholestérol était élevé dans 34,37% des cas et les triglycérides dans 48,43%; une hyperlipidémie à 50-80 g/L est retrouvée chez 85% des patients au début de la maladie selon Dyson J **(74)**.

L'hypercholestérolémie HDL (HDL-c)+LDL (LDL-c) est retrouvée dans toutes les maladies cholestatiques chroniques et relevée dans 30-95% des cas de CBP. Selon Pariente A, elle croît avec l'intensité de la cholestase **(63)**.

Chez 37,5% des patients la bilirubine était augmentée, avec une moyenne de $36,76 \pm 4,01$ mg/l ($p=0,04$). Les PAL étaient augmentées chez 65,62% avec une moyenne estimée à

V.-DISCUSSION

233,06±26,52 UI/l ($p=0,05$). Les G GT étaient élevées chez 78,12% des malades avec une moyenne estimée à 121,37±14,16 UI/l ($p=0,032$).

Les valeurs moyennes du bilan hépatique dans une étude algéroise étaient : bilirubinémie (26,4 mg/l), GGT (5,6 N), TP 70,6%, Albuminémie 31,6 **(251)**.

64,06% des patients avaient des ASAT augmentées et 62,5% avaient des ALAT augmentées, mais de façon modérée.

34,37% des cas avaient un TP bas témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire.

L'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 87,5% des cas, avec une moyenne de 26,01g/l pour les séropositifs et de 30,02 g/l pour les séronégatifs. Les IgM étaient augmentées chez 67,18% des cas, avec une moyenne de 22,6 g/l pour les séronégatifs et de 18,8 g/l pour les séropositifs.

Notons que l'hypergammaglobulinémie ainsi que les IgM sont plus exprimés dans la cohorte des séronégatifs que dans celle des séropositifs.

Selon Benhammou J p et Erlinger S, une Hyper gammaglobulinémie de type IgM est présente mais elle reste modérée au début de la maladie, avec ou sans augmentation des IgG et des IgA **(4, 14)**.

Les Anticorps anti mitochondrie étaient positifs chez 90,62 % des cas. Chez 9,37% des malades ces derniers étaient négatifs et les malades ont été retenus comme CBP séronégatives. Afifi et al, rapporte que, les anticorps anti-mitochondries étaient positifs dans 75% et négatifs dans 25% **(249)**.

Selon les données de la littérature, les AC anti mitochondries sont présents chez 90-95% des malades, leur spécificité dans la CBP est de 95% et leur sensibilité est de 95 % **(64)**. Chez 5-10% des malades ils sont absents ou à un titrage très faible ($<1/40$). On doit rechercher spécialement les anti M2 dirigés contre le composant E2 du pyruvate déshydrogénase mitochondriale. On doit les rechercher par immunofluorescence indirecte (IFI) ; s'ils sont négatifs on les recherche en western blot ou en ELISA**(53)**. Les anti M2 jouent un rôle physiopathologique dans le déclenchement de la CBP, par perte de la tolérance immunitaire à la sous unité E2, soit par mimétisme moléculaire ou une altération de la sous unité par des xénobiotiques ou par relâchement extra cellulaire de cette sous unité intacte par les cholangiocytes apoptotiques **(4, 53)**.

Les AC existent dès le début de la pathologie, parfois ils apparaissent au cours de l'évolution. Le délai médian entre l'apparition des AC et l'apparition des anomalies persistantes est de 6 ans, avec des extrêmes de 1-19 ans **(53)**. Leur titrage doit être supérieur à 1/100 et dans la moitié des cas ils sont à un titrage très élevé supérieur à 1/500 **(52)**. Cependant ils ne sont pas spécifiques de la CBP, ils peuvent être présents dans les vascularites ou les maladies du système (anémies et thrombopénies auto-immunes, pemphigus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, sclérodermie, syndrome de Gougerot sjogren, syndrome des anti phospholipides), certaines hémopathies (lymphome, dysglobulinémie), hépatite C, tuberculose ou certaines hépatites médicamenteuses (papavérine, clométacine, méthylidopa, fénofibrate) **(65)**.

Dans notre étude d'autres anticorps ont été mis en évidence :

V.-DISCUSSION

Les AAN chez 10 patients (15,62%), les anti-gp210 chez 10 patients (15,62%) et les anti SP100 chez 8 patients (12,5%). Les AAN étaient retrouvés chez les séronégatifs dans 83,34% des cas.

Selon Golli L, les seuls auto-anticorps associés étaient des anticorps antinucléaires dans 50 % des cas **(247)**.

Les données de la littérature rapportent que les AC antinucléaires sont positifs chez 1/3 des malades **(14)**. Dans 15% des cas il s'agit d'AC anti centromères le plus souvent associés à un CREST syndrome. Il en existe deux types et qui ont une spécificité supérieure à 90% dans la CBP. Ils sont présents dans 50% des cas de CBP sans AAM **(62, 66)**, représentées par les AAN avec fluorescence membranaire cerclée « rim-like » dirigés contre les pores nucléaires, et correspondent dans 50% des cas à des anti-gp210 et les AAN avec fluorescence en gros grains intranucléaires, correspondant à des anti sp100 dirigés contre les cores nucléaires **(45, 62)**.

Les varices œsophagiennes ont été retrouvées chez 81,25% des patients, 21,87% d'entre eux ont présenté des hémorragies digestives par RVO et ont bénéficié de ligature élastique. Cet argument est un autre indice de l'évolutivité de la maladie chez nos patients.

L'échographie abdominale a rapporté l'existence d'adénopathie satellites dans 18,75% des cas, de splénomégalie dans 21,87% des cas ; le foie était brillant dans 15,62% et la vésicule lithiasique dans 4,68% des cas. Dyson J, Jones D, rapportent que la lithiase biliaire, est plus fréquente que dans la population générale avec des calculs pigmentaires et les adénopathies sont parfois retrouvées dans le pédicule hépatique **(74)**.

La PBH n'a été réalisée que chez 56 patients (87,5%), dont deux par voie transjugulaire. Selon Erlinger S, Chazouilleres O, la biopsie hépatique n'est pas nécessaire si les AC anti mitochondrie sont présents **(53)**. Cependant nous l'avons réalisée pour évaluer la fibrose, et nous avons adopté la classification de Scheuer.

Une fibrose était présente chez 43,75% des patients à un stade III et IV de scheuer. Dans une étude marocaine de Afifi R et al, le stade III et IV est retrouvé dans 57,5% **(249)**, par contre dans une étude algéroise 18 % des patientes étaient au stade I (n = 8), 9% au stade II (n = 4), 21 % au stade III (n = 9) et 51% au stade IV (n = 22) **(251)**. L'étude marocaine de Ben Hriz F et al, rapportait un stade anatomopathologique I, II, III et IV dans respectivement 21,6 %, 37,8 %, 18,9 % et 21,6.% des cas **(246)**.

Selon Afredj N et al, les lésions caractéristiques de CBP ont été retrouvées dans 53% des cas et des signes d'activité comme une hépatite d'interface dans 23% des cas (n = 10) **(251)**.

Dans notre série la stéatose était présente chez 26,56% des patients, elle a été minimale dans 41,17% des cas, modérée dans 35,29% des cas et sévère dans 23,52% des cas. Dans une étude menée par Lakina V et al la stéatose a été retrouvée dans 21,7%. Elle a été minimale dans 76,9%, modérée dans 15,4% et sévère dans 7% des cas **(255)**.

Nous constatons que la stéatose est plus importante dans notre série que dans les autres.

V.-DISCUSSION

En conclusion 32 patients (50%) étaient déjà à un stade évolué ; certains paramètres biologiques et leur degré d'élévation peuvent chacun révéler une particularité dans cette hépatopathie selon Poupon R (45) :

- Le degré d'élévation des PAL et des GGT reflète le degré de ductopenie
- Le degré des IgG, des ALAT et des ASAT reflète le degré de nécrose et d'inflammation périportale et lobulaire
- Le degré d'élévation de la bilirubine reflète la cirrhose ou degré de ductopenie sévère
- La thrombopénie reflète la présence d'un syndrome d'H T P
- La diminution du TP et du taux de l'albumine reflète la phase terminale de la maladie.

Nous constatons aussi que les signes révélateurs ainsi que les éléments de l'examen clinique et biologiques, sont comparables entre les deux groupes séronégatifs et séropositifs de la CBP.

Evolution

Tous nos patients ont été mis sous traitement, un suivi régulier était fait avec une moyenne de 47 mois avec des extrêmes de 12 et de 96 mois.

Tableau CLXXX : Evolution des paramètres biologiques dans la CBP

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	48,43 (n=31)	18,75 (n=12)	29,7 (n=19)
Thrombopénie	29,68 (n=19)	32,81 (n=21)	0
TP	34,37 (n=22)	35,93 (n=23)	0
Cytolyse	64 (n=41)	0	64 (n=41)
Cholestase	78,1 (n=50)	1,57 (n=1)	76,56 (n=49)

Nous constatons que l'amélioration a porté sur l'inflammation et sur la cholestase mais pas sur le TP et les plaquettes, l'IHC s'est aggravée.

Le prurit est resté persistant chez 17 patients (26,57%). Selon Hegade, ce dernier est resté persistant dans 32% des cas en UK, dans 34% des cas aux USA et dans 27% des cas en Italie et il était sévère dans 15% des cas en UK, 15% aux USA et dans 13% des cas en Italie (254).

La DMO moyenne du rachis chez nos patients était de $1,088 \pm 0,86$ /cm² avec un T score moyen de $-1,41 \pm 0,66$ DS et un Z score moyen de $-0,6 \pm 0,58$ DS.

La DMO moyenne du col du fémur était de $0,895 \pm 0,972$ /cm² avec un T score moyen de $-0,41 \pm 0,65$ DS et un Z score moyen de $-0,2 \pm 0,48$ DS.

Supérieur à -1 c'est un résultat normal, inférieur à 2,5 c'est une ostéoporose grave et entre les deux c'est une ostéoporose.

V.-DISCUSSION

Le Z score différencie entre la valeur mesurée chez un malade et la moyenne des sujets du même âge et du même sexe.

10,93% de nos patients avaient un risque fracturaire élevé et 71,87% des cas avaient une ostéopénie.

Ces chiffres confirment que les patients atteints de CBP ont un haut risque de perte osseuse et de fracture vertébrale ostéoporotique.

Selon Afifi R et al, la DMO était réalisée dans 60% des cas, une ostéoporose isolée était retrouvée dans 17,5% des cas, une ostéopénie avec ostéoporose était retrouvée dans 10% des cas, et une ostéopénie isolée dans 32,5% des cas **(249)**.

Selon une étude menée par Mounach A et al, La moyenne T-score était inférieure dans le groupe PBC par rapport à des témoins sains, avec une différence statistiquement significative (-2,39 +/- 0,93 et -1,47 +/- 0,99 de la colonne lombaire et de la hanche totale, respectivement, dans le groupe PBC contre - 0,99 +/- 0,51 et -0,56 +/- 1,14 chez les témoins sains (P <0,001), La prévalence de l'ostéoporose était de 51,5% dans le groupe PBC par rapport à 22,7% chez les témoins en bonne santé **(256)**.

Les données de la littérature, rapportent qu'une ostéopénie est retrouvée chez 10- 35 % des cas avec ostéoporose, qui imposent une surveillance avec une DMO ; le risque global de fractures osseuses chez ces patients se situe entre 17% et 65% **(59)**.

Nous constatons que nos chiffres sont plus élevés par rapport aux autres séries citées, l'ancienneté de la pathologie peut être une des raisons.

L'élastométrie (Fibroscan) est un moyen d'évaluation de la fibrose très fiable au cours de la CBP **(Voir annexe 6)**. Pour le suivi elle est supérieure au test APRI, FiB-4, au dosage de l'acide hyaluronique, au rapport ASAT/ALAT et au score Mayo pour prédire la sévérité de la fibrose hépatique **(63)**. Cependant nos malades n'ont pas pu bénéficier de cette exploration.

Le score moyen de la mayo clinique était de 5.79, ce chiffre reste quand même élevé.

Une bonne évolution était constatée dans 71,87% des cas. Selon Ben Hriz F et al, une amélioration clinique et biologique a été observée dans 80 % des cas de CBP **(246)**, et une bonne réponse clinique et biologique au traitement est observée dans 42,5% des cas selon Afifi R et al **(249)**.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature.

Selon les critères de non réponse biochimique qui ont été élaborés 15,62% des cas, n'ont pas eu une rémission **(62)**. Les plus utilisés sont ceux qui ont été retenus par les recommandations américaines à savoir les critères de Paris1 et de Paris 2 **(63, 64) (Annexe 7)**.

L'AUDC entraîne une diminution du prurit chez 50% des patients, une amélioration des paramètres biologiques dès les 6 premiers mois du traitement et surtout une amélioration des lésions histologiques, il améliore les lésions inflammatoires biliaires, prévient l'aggravation de la paucité biliaire et ralentit la progression de la fibrose.

Son efficacité a été prouvée au stade de début de la maladie (stade 1 et 2) avec une évolution meilleure par rapport aux stades plus tardifs (**14, 77, 78**). Selon Erlinger S, Chazouilleres O, le risque de passer des stades I et II aux stades III et IV est de 7 ± 2 % chez les malades traités contre 39 ± 9 % chez les témoins (**53**). Cependant le risque d'hémorragie n'est pas modifié (**53**).

Une étude britannique, portant sur 2500 malades a montré que le jeune âge au diagnostic et le sexe masculin étaient des facteurs de non réponse à l'AUDC (**63, 80**).

Le délai entre le début des symptômes et le traitement était dans 35,93% des cas supérieur à 12mois. Ce délai, selon Afifi R et al, était de 7 mois (3-12 mois) (**249**).

Nous constatons le retard diagnostic important chez nos patients.

Nous constatons aussi, que le profil évolutif était le même pour les CBP séronégatives que pour les séropositives.

2.3. Caractéristiques des malades atteints de CSP

La CSP est une maladie chronique des voies biliaires intra et extra hépatiques, de cause inconnue. Elle est trois fois moins fréquente que la CBP, donc elle est considérée comme une maladie rare. Nous avons colligé dans notre étude 18 patients.

La répartition selon le sexe a été de 7 femmes (38,88%) et 11 hommes (61,11%), ce qui correspond à un sexe ratio de 1,57. Ce qui montre une prédominance masculine. Nos chiffres sont comparables avec ceux de la littérature qui rapportent une prédominance masculine dans 70% (**92**).

La moyenne d'âge était de $39,11 \pm 16,13$ avec des extrêmes allant de 16 à 74 ans, avec une médiane de 38 ans. Dans une étude tunisienne l'âge moyen était de 44,5 ans (**246**) de même que dans une autre étude l'âge moyen était de 44 ans (18-63 ans) (**257**).

Dans une autre série du consortium britannique menée par Good EC et al, la moyenne d'âge était de 49,5 ans et survenant chez les hommes à 59,4% (**258**). Lazaridis K N, quant à lui rapporte qu'elle affecte le sujet entre 25 et 40 ans c'est-à-dire le sujet jeune et que l'âge moyen est de 40 ans (**95**).

Selon Yanai H et al, l'âge moyen était de $37 \pm 2,0$ (12-77) ans (**259**).

Dans notre étude, on remarque aussi que 44,44% des patients sont âgés de 21 à 40 ans, donc il y a une prédominance des adultes jeunes.

Cependant il n'y a pas une grande différence entre la moyenne d'âge des hommes et celle des femmes.

Clinique :

Dans les antécédents personnels de nos patients, la notion de MICI était retrouvée chez 12 patients (66,66%), l'appendicectomie chez 1 patient (5,55%), et les MAP chez 1 patient (5,55%). La RCH de même que la maladie de Crohn étaient présentes chez 6 patients (33,33%).

Selon Yanai H et al, 67,6% des patients atteints de CSP avaient une MICI (69,6% RCH, 28,2% maladie de Crohn et 2,2% colite indéterminée) (**259**).

V.-DISCUSSION

La CSP est associée à une RCH dans 65% des cas et à une maladie de Crohn dans 5% des cas **(92)**. Nous constatons un pourcentage plus important de la maladie de crohn dans notre série.

En Scandinavie la fréquence des MICI, est plus importante estimée à 80%. En Europe selon Karlsen TH, un gradient nord/sud semble exister **(98, 99)** et ce même gradient existe entre Europe et Afrique, ce qui explique nos chiffres un peu diminués.

Chez les malades atteints de colites inflammatoires, on retrouve une CSP dans 4-6% des cas, avec une prévalence de 2,3-4,6 % pour la RCH et de 1,2-3,6% pour la maladie de Crohn **(100)**. La colite inflammatoire est diagnostiquée plus d'un an avant la CSP dans 67% des cas **(101)**.

La CSP peut s'associer aux autres maladies auto-immunes dans 35% des cas **(95)**. Pour l'étude britannique de Good EC et al les MICI étaient présentes dans 68,4% des cas dont la RCH dans 75,1% des cas. Les maladies auto-immunes étaient quant à elles présentes dans 13,4% **(258)**.

Plus de 55,55% des malades étaient amaigris ; cette notion est rapportée dans la littérature chez 38% des cas **(92)**, ce pourcentage élevé peut être expliqué par l'ancienneté de la maladie.

L'ictère était présent chez 77,77%, et le prurit chez 83,33% des cas. Dans une série tunisienne de Ben Hriz F et al, la circonstance de diagnostic la plus fréquente était un prurit, associé ou non à un ictère dans 50 % des cas **(246)**.

Selon Corless L, l'ictère est souvent révélateur dans 61% des cas et est associé à des signes d'angiocholite dans 20% des cas ; il peut être dû aussi à une lithiase pigmentaire ou à une manœuvre de CPRE ou de chirurgie **(14, 96)**. Le prurit est présent dans 49% **(96)**.

L'état général était altéré dans 22,22% des cas et dans 50% des cas, la douleur était présente. L'asthénie était présente chez 88,88% des cas et la fièvre fluctuante chez 77,77%. Corless L, rapport que l'asthénie est retrouvée dans 23% des cas, la fièvre est fluctuante dans 36% et la douleur de l'hypochondre droit dans 42% des cas **(96)**.

Dans notre étude le syndrome d'H T P était présent chez 77,77% des cas et l'IHC chez 38,88% des cas.

Sur le plan biologique, 55,55% de nos patients avaient une anémie et 33,33% avaient une thrombopénie. La VS était accélérée et estimée en moyenne à 41,55±4,78 mm la première heure (p=0,03). Le cholestérol était élevé chez 50% des cas et les triglycérides chez 44,44% des cas. La bilirubine était augmentée chez 66,66% des cas, avec un taux moyen de 56,16±16,99 mg/L (p=0,004). Les PAL étaient augmentées chez 66,66% des malades avec un taux moyen de 340±83,34 UI /L (p=0,007). Les GGT étaient élevées chez 61,11% des cas avec un taux moyen de 139,6±36,07 UI /L (p=0,001).

(L'EASL Clinical practice guidelines), rapporte que les GGT et/ou PAL augmentées (souvent >3 x N), sont les deux paramètres biochimiques anormaux dans la CSP **(64)**. Cependant la cholestase peut être très minime voire absente dans 70% des cas **(92)**.

Environ 50 % des malades avaient des ASAT, ALAT élevées mais de façon très modérée ; 55,55% avaient un TP bas non corrigé par test de kohler témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire. Ces chiffres élevés témoignent de l'état avancé de la

V.-DISCUSSION

pathologie. Effectivement chez 55,55% de nos patients, le début de la symptomatologie remonte à plus de 12 mois voire 24 mois. Selon Chazouillères O, les patients sont asymptomatiques dans 21-44% des cas et le début est insidieux **(107)**.

L'électrophorèse des protéines a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 8 patients (44,44%) des cas, des bêta-globulines chez 3 patients (16,66%) et des IgM chez 8 patients (44,44%). Le taux moyen des G globulines était de $20,50 \pm 5,2$ g/L ($p=0,05$). Strassburg C P, rapporte que l'électrophorèse des protéines retrouve une hypergammaglobulinémie dans 30% des cas **(4, 14)** et l'Immuno- électrophorèse des protéines retrouve une augmentation le plus souvent des IGM **(94)**.

Dans notre étude, les P ANCA étaient positifs chez 11 patients (61,11%). Nos chiffres sont comparables à une étude tunisienne, où les anticorps anti-cytoplasme des polynucleaires (ANCA) étaient positifs dans 60% des cas **(257)**.

Selon les données de la littérature, les auto-anticorps sont retrouvés chez certains malades comme les anticorps anti muscle lisse, anticorps anti cytoplasmiques P-ANCA dans 84% des cas, anticorps anti cardiolipine dans 66% des cas, AAN dans 53% des cas **(104)**.

Dans notre étude, les ASCA étaient positifs chez 7 patients (38,88%), les AC anti cardiolipine chez 1 patient (5,55%), et les AC anti phospholipide chez 1 patient (5,55%).

Karlsen T H, nous rapporte que nous pouvons rencontrer d'autres AC comme les AC anti endothéliales qui sont présents dans 35% des cas, les AC anti cardiolipines qui le sont dans 4-63% des cas **(100)**, les AC anti muscle lisse et anti nucléaires sont présents dans 20-40% des cas mais leur spécificité est médiocre car on les observe dans les MICI **(92, 94)**, les AC anti TPO dans 16% des cas, les AC anti GBM dans 17% des cas et l'AC anti facteur rhumatoïde dans 15% des cas **(100)**.

A l'échographie, la dilatation des voies biliaires était retrouvée chez tous les patients et la splénomégalie était retrouvée chez 7 patients (38,88%). Un aspect dit en « queue de comète » peut être retrouvé, avec un épaississement de la paroi des voies biliaires intra ou extra hépatiques.

Des adénopathies ont été observées chez 7 patients (38,88%) ; selon Karlsen T H, elles existent dans 65-100% des cas parfois elles sont supérieures à 3cm **(100)**.

La bili-IRM est un examen non invasif, sans injection de produit de contraste, reproductible et elle est considérée comme le gold standard ; sa sensibilité est de 88-90% et sa spécificité est de 91-97% **(92)**.

Dans notre étude, elle a retrouvé une cholestase sans obstacle avec des images de succession de sténoses et de dilatations des voies biliaires, intra hépatique chez 8 patients (44,44%), extra hépatique chez 1 patient (5,55%) et mixtes chez 9 patients (50%). Une pancréatite a été relevée chez 1 patient (5,55%) et une atteinte de la vésicule biliaire chez 1 patient (5,55%). Selon Karlsen T H, l'atteinte est le plus souvent intra et extra hépatique rarement uniquement intra hépatique (20% des cas) ou uniquement extra hépatique (10% des cas) **(100)**.

V.-DISCUSSION

Selon Yanai H et al, 50% des patients avaient une atteinte à la fois intra et extra-hépatique, 39,4% avaient une atteinte intra-hépatique et 3% extra hépatique (**Yanai H, Matalon S, FlissIsakov N, Santo E, Dotan I. Primary sclerosing cholangitis: A case series and natural history. Journal of Crohn's and Colitis. Volume 6, Issue Supplement 1. Pp. S90 - S90**)

Dans une étude tunisienne, l'analyse morphologique des voies biliaires par cholangio-IRM a objectivé une atteinte diffuse des voies biliaires intra et extra-hépatiques dans 11,11% des cas et une atteinte isolée des voies biliaires intra-hépatiques dans 88% des cas ; cette atteinte était segmentaire dans 55% des cas ou diffuse dans 33,33% des cas (**257**).

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature.

La colonoscopie avec biopsie a retrouvé une RCH dans 38,88%, une maladie de Crohn dans 27,77 % et une colite indéterminée dans 11,11% des cas.

Le RCH associée à la CSP a certaines particularités ; il s'agit le plus souvent d'une pancolite, peu active voire totalement quiescente (**92**). Des cas ont été rapportés sur des atteintes histologiques pures (**92**). La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas. Elle peut se voir même après transplantation du foie et il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et celle de la CSP. La maladie de Crohn est le plus souvent colique.

En association avec une CSP, une pancolite est retrouvée dans 87% des cas. Dans la RCH sans CSP, la pancolite est observée dans 54% des cas seulement. Une rectite est retrouvée chez 52% versus 6%, une iléite chez 51% versus 7%. La colite est classée modérée dans 83% des cas et sévère dans seulement 5% des cas (**100**).

La PBH a été pratiquée, nous avons adopté la classification de Ludwig ; le stade I révèle des lésions limitées à l'espace porte, le stade II est caractérisé par des lésions périportales, dans le stade III la fibrose devient extensive et le stade IV est caractérisé par l'apparition de la cirrhose.

Dans notre étude, 7 patients (38,88%) avaient une fibrose évoluée stade 3 et 4 de Ludwig.

Evolution

Tous nos malades ont été mis sous traitement, et un suivi régulier a été fait et qui était en moyenne de 30 mois, avec des extrêmes de 12 et 72 mois.

Tableau CLXXXI : Evolution des paramètres biologiques dans la CSP

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
Thrombopénie	33,33 (n=6)	38,88 (n=7)	0
TP	55,55 (n=10)	33,33 (n=6)	22,23 (n=4)
Cytolyse	55,55 (n=10)	0	55,55 (n=10)
Cholestase	66,66 (n=12)	27,27 (n=5)	38,9 (n=7)

V.-DISCUSSION

Une réponse biochimique soutenue est définie par, des PAL inférieur à 1,5 fois la Normale pendant 1 à 2 ans ou bien des PAL normales ou diminuées de plus de 40% à 1 an.

Elle est observée selon Al Mamamri Set al, chez 40 % des malades avec un pronostic bien meilleur et une survie sans transplantation estimée à 10 ans d'environ 20-30% des cas **(63, 115)**.

Tous nos malades ont été suivis par colonoscopie à raison d'un examen par an, et nous avons relevé chez un d'entre eux une dysplasie sévère pour laquelle il a été opéré, une colectomie à été réalisé pour éviter le risque de cancer du colon.

La DMO a révélé un risque fracturaire élevé chez 33,33% des cas.

Selon les données de la littérature, la fréquence d'ostéopénie est estimée à 10%, avec 3% de risque de faire une fracture **(107)**.

Nous constatons, que nos chiffres sont plus élevés, mais selon Pariente A, des facteurs de risque peuvent cependant rentrer en jeu comme l'ancienneté de la maladie, l'âge du patient, l'obésité et la sévérité de la maladie. Pour cela un dosage régulier de la vit D et une DMO à réaliser tous les 2-3 ans sont nécessaires **(63)**. La durée de la MICI de plus de 19 ans a été corrélé à cette perte osseuse.

La mayo clinique a proposé un score de facteurs pronostiques **(92)**, qui comprend l'âge, la bilirubinémie, l'albuminémie, l'activité des transaminases et l'existence d'une hémorragie digestive.

$R=0,03(\text{âge en années}) +0,54\log(\text{bilirubine mg/dL}) +0,54\log(\text{aspartate aminotransférase[ASAT] en U /L}) +1,24(\text{hémorragie par RVO}) -0,84(\text{albumine g/dL})$ **(116)**.

Le « Mayo-risk » a été calculé pour nos malades et le taux moyen était de 2,10.

Le risque était intermédiaire chez 10 patients (55,55%), et important chez 8 patients (44,44%).

66,7% des patients ont eu une bonne évolution. Selon Ben Hriz F une amélioration clinique et biologique a été observée dans 60 % des cas **(246)**.

Selon Chouaïb S, l'évolution était marquée par une amélioration clinico-biologique dans 66,66% des cas, une stabilisation dans 11% des cas et une aggravation avec apparition de signes d'hypertension portale a été notée dans 22,22% des cas **(257)**.

Dans notre étude la rémission était nulle dans 22,22%.

Selon Chazouilleres O, l'évolution est variable d'un patient à un autre mais pas de régression spontanée, la progression est lente et insidieuse **(92)**.

La durée d'évolution de la CSP n'est pas un facteur de risque. Les facteurs pronostics sont l'âge, la bilirubinémie, le stade histologique et une splénomégalie **(92)**.

Une de nos malades a mené une grossesse à terme, en effet la diminution de la fertilité est constaté chez les hommes mais non chez les femmes. Il n'y a aucun risque au cours de la grossesse ni pour la femme ni pour le bébé **(260)**.

Nous avons enregistré dans notre étude un chiffre beaucoup plus important expliqué lui aussi par le retard diagnostic. Le délai entre le début de la symptomatologie et le traitement était à 100% de plus de 12 mois.

2.4. Caractéristiques des malades atteints d'Overlap syndromes

Le terme d'overlap syndrome ou syndrome de chevauchement évoque qu'il y a chez le même malade les caractéristiques de deux maladies auto-immunes différentes dans un même organe **(141)**.

Nous avons colligé 21 cas répartis comme suit :

- HAI /CBP 1ère variante =11 (52,38%)
- HAI /CBP 2ème variante =9 (42,85%)
- HAI /CSP =1 (4,76%)

Dans notre série les Overlap syndromes occupent 11,6% de toute la pathologie auto-immune (HAI, CBP, CSP). Des études récentes menées par Leuschner U et par Beuers U ont permis de relever qu'ils représentent 10 % de toutes les hépatopathies auto-immunes **(145, 146)**.

Associés avec les HAI seuls, les overlap syndromes de notre étude représentaient 21,21% versus 5 à 13% selon les données de la littérature. Associées avec les CBP ils représentaient 23,80 % versus 19% selon les données de la littérature. Associées avec les CSP notre seul patient représente 5,26% versus 6-8% des HAI/CSP décrit dans la littérature. **(144, 146, 147)**.

La prévalence des overlap syndromes d'après Hirschfield G M, est de 7 à 9% pour l'HAI/CBP de la première variante et de 10% pour l'HAI/CBP de la deuxième variante **(140, 148)**.

Selon Yanai H et al, l'overlap syndrome HAI/CSP est retrouvé dans 4,41% des cas de leur série **(259)**.

Nous constatons que nos chiffres sont légèrement élevés par rapport à ceux rapportés dans la littérature.

La répartition des sexes était de 20 femmes (95,23%) pour 1 homme (4,76%), le sexe ratio était de 0,05 ; ce qui montre une prédominance féminine.

Pour l'ensemble des overlap syndromes la moyenne d'âge était de $45,19 \pm 16,53$ avec des extrêmes allant de 16 à 72 ans et une médiane située vers 49 ans.

Selon Ben Hriz F et al, la moyenne d'âge était de 50,2 ans **(246)**.

Pour la première variante, la moyenne d'âge était de $38,18 \pm 14,88$ ans avec des extrêmes allant de 16 à 58 ans, pour la deuxième variante, la moyenne d'âge était de $52 \pm 16,04$ ans avec des extrêmes allant de 22 à 72 ans. Nous remarquons que les sujets de la deuxième variante sont plus âgés et que les malades de la première variante sont plus jeunes.

On remarque aussi que 42,85% des malades de notre étude avaient un âge entre 41 et 60 ans et que 23,8 % avaient plus de 60 ans donc il y a une prédominance des sujets âgés ($p=0,039$).

V.-DISCUSSION

Nous constatons aussi que pour les deux variantes, l'âge des patients, se situe entre 41 et 60 ans, donc c'est une pathologie qui est l'apanage des adultes.

L'overlap HAI/CSP, est rare et il est l'apanage de l'homme dans 60-70% des cas comme dans la CSP avec un âge de prédilection de 20-30 ans. Par contre notre malade est une femme âgée de 58 ans.

En conclusion, nous retiendrons que la variante HAI/CBP est retrouvée surtout chez les adultes, celle des HAI/CSP est l'apanage des enfants et des adultes jeunes avec une légère prédominance masculine.

Clinique :

Dans les antécédents personnels, nous avons retrouvé une association à d'autres maladies auto-immunes chez 12 patients (57,14%), les plus importantes sont représentées par, l'arthrite à 42,85%, la thyroïdite à 33,33%, la maladie cœliaque et la PR à 23,8% des cas. Selon Golli L, l'association à d'autres maladies auto-immunes a été notée dans 25 % des cas (lupus érythémateux systémique, syndrome de Goujerot Sjogren et anémie hémolytique auto-immune) (247).

La notion de maladies auto-immunes a été retrouvée dans les antécédents familiaux chez 19% des cas.

33,33% des cas étaient admis pour cytolyse, 19,04% pour ictère et 33,33% des cas avaient des complications type hémorragie digestive ou IHC.

Nous avons colligé notre cette étude un cas d'hépatite fulminante.

Nous avons retrouvé un amaigrissement chez 28,57% des cas et 28,57% étaient en surpoids. Le BMI moyen était estimé à $24,05 \pm 5,32$ pour la première variante et à $21,59 \pm 6,03$ pour la deuxième ($p=0,002$).

L'état général était altéré dans 23,8% des cas et 52,38% avaient une asthénie. L'ictère était présent dans 42,85% des cas, le prurit dans 33,33% et la mélanodermie dans 14,28% des cas. Le syndrome d'H T P était présent dans 57,14% des cas, celui de l'IHC dans 28,57% des cas. Ces chiffres témoignent de l'ancienneté de la pathologie ; en effet le début moyen des troubles a été estimé à 12,6 mois, mais chez 47,61% des cas il a été supérieur à 12 mois voire 24 mois.

Sur le plan biologique, 28,57% des cas avaient une anémie, 4,76% avaient une thrombopénie et 61,90% avaient une VS accélérée avec une moyenne de $65,77 \pm 9,3$ mm 1ère heure ($p=0,008$). Nous constatons que le syndrome inflammatoire dans notre série était marqué.

Le cholestérol était élevé chez 33,33% des cas avec une moyenne de 1,96 g/L et les triglycérides chez 42,85% des cas, avec une moyenne de 2,29 g/L.

Les ASAT étaient élevées chez 80,95% des cas ; le taux moyen était estimé à 124,19 UI/L pour la première variante et à 168,78 UI/L pour la deuxième ($p=0,052$).

Les ALAT étaient élevées chez 80,95% des cas ; le taux moyen était estimé à 148,91 UI/L pour la première variante et à 140,53 UI/L pour la deuxième ($p=0,047$).

Notons que pour la première variante, la cytolyse était plus marquée.

Chez 23,80% des cas le TP était diminué.

V.-DISCUSSION

La bilirubine était élevée chez 52,38% des cas, les PAL l'étaient chez 95,23% des cas ; le taux moyen a été estimé à 252,72 UI/L pour la première variante et à 309,78 UI/L pour la deuxième (p=0,018).

Les GGT étaient élevées chez 100 % des cas ; le taux moyen a été estimé à 128,81 UI/L pour la première variante et à 237,77 UI/L pour la deuxième (p=0,036).

Nous relevons que pour la deuxième variante la cholestase était plus marquée et que le critère biologique le plus important est le dosage des PAL qui lors des HAI est normal mais dans l'overlap syndrome est supérieur à 4xN.

L'électrophorèse des protéines, a retrouvé une augmentation des gammaglobulines chez 15 patients (71,42%) avec une moyenne de 21,73± 4,8 g/l pour la première variante et de 20,18± 3,7 g/l pour la deuxième (p=0,042). Les IgM étaient élevées chez 9 patients (42,85%), dont 81,81% des cas de la première variante.

Dans notre cas d'overlap HAI/CSP les IgG étaient augmentées à plus de 3 x la normale. Les Anticorps anti mitochondries, étaient positifs chez 11 patients (52,38%) de la première variante, mais chez 100% des patients de la deuxième variante ces derniers étaient négatifs.

D'autres anticorps ont été mis en évidence notamment, les AAN qui étaient retrouvés chez 4 patients (44,44%) de la deuxième variante, et chez 5 patients (45,46%) de la première variante mais à des titres très faibles.

Chez les malades de la deuxième variante on a objectivé, l'AC anti transglutaminase positifs chez 1 patient et l'AC anti LKM1 chez 3 patients, l'AC anti DNA chez 1 patient, l'AC anti ML chez 8 patients.

Dans le cas overlap HAI/CSP les P ANCA étaient positifs.

Selon Golli L, les AC anti DNA natifs étaient détectés dans 25 % des cas, les anti gliadine et des anti transglutaminase dans 16,7 % des cas, et les anti SSA et anti SSB dans 8,3 % des cas **(247)**.

À la fibroscopie 61,9% des cas avaient des VO, 14,28% ont présenté des hémorragies digestives par RVO et ont bénéficié de ligature élastique.

L'échographie a relevé une splénomégalie chez 14 patients (66,66%) et une hépatomégalie chez 5 patients (23,8%).

Dans le cas de l'Overlap HAI/CSP nous avons retrouvé une colite indéterminée à la colonoscopie ; par contre la bili-IRM a objectivé des sténoses courtes donnant un aspect irrégulier des voies biliaires intra hépatiques et des voies extra hépatiques, classées type 2 intra hépatique et type 2 extra hépatique selon la classification de Majoie.

Selon Hirschfield G M, au cours d'une HAI, on peut retrouver une MICI concurrente dans 16% des cas et des modifications biliaires en faveur d'une CSP à l'IRM ou à la CPRE chez 10% des adultes ; en plus on constate un échec de la corticothérapie dans 13% des cas. Ces signes peuvent faire suggérer un overlap syndrome HAI/CSP **(140)**.

La ponction biopsie du foie a été réalisée chez 95,23% des cas.

Les premières variantes étaient considérées histologiquement comme une HAI, 63,63% des cas avaient une fibrose F3 et 9,09% avaient une fibrose F4.

V.-DISCUSSION

Les deuxièmes variantes étaient considérées histologiquement comme une CBP, pour cela nous avons adopté la classification de Scheuer ; 33,33% des cas étaient au stade III et 33,33% des cas étaient au stade IV.

Nous constatons que les deuxièmes variantes évoluent rapidement vers la fibrose.

Dans le cas HAI/CSP la PBH, a retrouvé un stade II de Ludwig avec des lésions inflammatoires lympho-plasmocytaires, nécrose porto porte et prolifération ductulaire.

Selon Czaja AJ, pour faire le diagnostic d'overlap syndrome, il faut qu'il y ait au moins deux des critères de chacune des 2 maladies **(147)** :

- L'HAI : Auto-AC à un taux significatif, Gammaglobulines ou IgG supérieur à 1,5xN, hépatite d'interface d'activité modérée à sévère.
- La CBP : cholestase chronique (PAL supérieur à 1,5 xN, GGT supérieur à 3xN), AC anti-mitochondries M2 supérieur ou égal à 1/40^{ème}, cholangite destructrice lymphocytaire.
- La CSP : cholestase chronique, cholangite fibreuse et oblitérante histologique, anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques à la radiologie.

Nous constatons que :

L' HAI/CBP 1ère variante, ressemble cliniquement et histologiquement à une HAI, mais biologiquement à une CBP et les IgM sont très augmentés.

L'HAI/CBP 2ème variante (cholangite auto-immune AIC), cliniquement et histologiquement, ressemble à une CBP, mais sérologiquement à une HAI.

Les IgG et les gammaglobulines sont abaissées et la concentration des IgM est plus basse que celle retrouvée en cas de CBP.

L'HAI/CSP, il faut y penser devant toute HAI devenant cholestatique ou des anomalies des voies biliaires ou une MICI avec P-ANCA sérique positifs surviennent **(146)**. La clinique de la CSP est au second plan et l'atteinte des voies biliaires intra hépatiques est prédominante. La distinction entre CSP et HAI/CSP est très importante car elle nous impose d'adjoindre les immunosuppresseurs.

Evolution

Tous nos malades ont été mis sous traitement à base de corticoïdes, les immunosuppresseurs ont été utilisés chez 5 patients (23,8%) et l'AUDC chez les 100% des cas. Un suivi régulier était réalisé avec une moyenne de 38,29 mois (12 et a 72 mois).

Tableau CLXXXII : Evolution des paramètres biologiques dans les overlap syndromes

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	61,9 (n=13)	9,53 (n=2)	52,38 (n=11)
Thrombopénie	4,76 (n=1)	4,76 (n=1)	0
TP	23,8 (n=5)	23,8 (n=5)	0
Cytolyse	80,95% (n=17)	9,52 (n=2)	71,43 (n=15)
Cholestase	76,19% (n=16)	23,8 (n=5)	52,38 (n=11)

On constate une amélioration de la cytolyse ainsi que celle de la cholestase.

La stéatose existante chez les malades a disparu.

33,33% des cas ont eu une ostéopénie avec un risque fracturaire élevé.

Le suivi à l'élastométrie chez une malade traitée a montré une diminution de l'élasticité de 10,9 jusqu'à 8,3 kpal.

L'évolution était bonne chez 85,71% des cas. Selon Ben Hriz F et al, une amélioration clinique et biologique a été observée dans 75 % des cas d'overlap syndrome **(246)**.

Dans notre étude la rémission était nulle chez 1 patient (4,76%).

Pour notre cas HAI/CSP il y a une persistance de la cytolyse et de la cholestase. D'après les données de la littérature ce dernier se comporte comme une CSP et de ce fait répond moins bien que les autres overlap syndromes **(146)**.

Par contre le cas de l'hépatite fulminante a répondu favorablement.

Le délai entre le début de la symptomatologie et le traitement était dans 85,7% des cas de plus de 12 mois.

2.5. Caractéristiques des malades atteints de la maladie de Wilson

C'est une affection génétique autosomique récessive, due à l'accumulation du cuivre dans l'organisme particulièrement dans le foie et dans le système nerveux central. La consanguinité du premier degré, fréquente dans notre pays, suggère fortement le rôle favorisant de la consanguinité dans la maladie de Wilson. Néanmoins les formes non familiales, ont été décrites dans plusieurs travaux **(261)**.

Notre étude a intéressé 6 malades, 3 femmes et 3 hommes le sexe ratio était égal à 1. La moyenne d'âge était de $21,33 \pm 7,14$ avec des extrêmes allant de 16 à 34 ans.

Dans une étude menée par Sobesky R et al, l'âge moyen était de 34 ± 10 ans **(262)**.

Nos patients sont beaucoup plus jeunes car tous ont moins de 40ans. La moyenne d'âge pour les hommes était de 20,33 avec des extrêmes allant de 16 à 25 ans et pour les femmes elle était de 22 ans avec des extrêmes allant de 16 à 32 ans.

Niederau C, rapporte qu'une prédominance féminine était observée dans 64% des cas chez les adultes **(152)**; ceci est expliqué, par un rôle hormonal qui influe sur le développement de l'insuffisance hépatocellulaire. Selon Roberts E A, l'âge de survenue se situe entre 5-45 ans avec comme extrêmes 3ans et 80 ans **(154, 155)**.

Clinique :

Dans les antécédents des patients on note un diabète chez 1 patient (16,66%) et une anémie hémolytique chez 2 patients (33,33%). Dans les antécédents familiaux, la maladie de Wilson était présentée chez 4 patients (66,66%). La notion de consanguinité très fréquente dans notre région suggère son rôle favorisant dans la survenue de cette maladie.

L'ictère était présent dans 33,33% des cas et l'hépatomégalie dans 16,66% des cas.

L'état général était altéré dans 33,33% des cas.

V.-DISCUSSION

Un surpoids était noté chez 33,33% des patients et 33,33% étaient obèses. Le BMI moyen était estimé à $26,36 \pm 6,5$ ($p=0,018$). L'asthénie était présente chez tous les patients et le prurit chez 33,33% des cas.

Le syndrome d'H T P était présent chez 50% des patients, celui de l'IHC chez 66,66% des cas. Selon Bono W, le syndrome d'H T P, était présent dans 60% des cas **(263)**.

Sur le plan clinique, le foie est le premier organe atteint.

Selon El Machkour M et al, l'atteinte hépatique était présente chez 80% des patients contre 85,7% dans celle de Bono.W et al.

Cliniquement, il y avait une splénomégalie dans 60% des cas sans épisode d'hémorragie digestive haute. L'échographie abdominale a objectivé un aspect d'hypertension portale chez 60% des malades. La fibroscopie digestive haute a mis en évidence des cordons variqueux stade II au 1/3 inférieur de l'œsophage **(261)**.

Les signes extra hépatiques étaient présents, la dystonie chez 83,33% des cas, les tremblements chez 66,66% des cas et une choréo-atétose chez 50% des cas ; 50% avaient une anxiété, une dépression et des troubles du comportement. Selon les données de la littérature, l'atteinte neuropsychique représente 34% des cas, et les manifestations sont variables dominées essentiellement par l'atteinte extrapyramidale, un syndrome cérébelleux, un syndrome pyramidal, des crises d'épilepsie, et parfois des troubles psychiques **(154)**.

Selon Bono W, les manifestations neurologiques, existaient dans 40- 50% des cas et les manifestations psychiatriques étaient de l'ordre de 19% des cas **(263)**.

Selon El Machkour M et al, les signes neurologiques étaient présents dans tous les cas, troubles de la marche chez 80% des patients, une marche spastique avec des mouvements dystoniques a été chez 40% des patients, la dysphagie et le trouble de déglutition existaient chez 60% des patients **(261)**.

Selon Panagariya A et al, les manifestations neurologiques étaient : les tremblements (85,7%), dysarthrie (76,2%), dystonie (57,1%), atteinte des fonctions mentale (57,5%) **(264)**.

Dans notre étude, l'anneau KF était présent chez 100% des cas de même que pour la série de Panagariya A et al, avec une rétinopathie chez 16,66% des cas. C'est un anneau cornéen dit de Kayser-Fleischer qui est un dépôt de cuivre annulaire dans la membrane de Descemet au niveau du limbus de la cornée, il est visible uniquement à la lampe à fente et il est de couleur brune ou verte et large d'un millimètre.

Selon El Machkour M et al, l'anneau verdâtre de KF a été mis en évidence dans 80% des cas **(261)**

Une cardiomyopathie était présente chez 33,33 %, une aménorrhée chez 50% des cas et une hématurie chez 83,33% des cas. Les arthralgies quant à eux et la coloration des lunules l'étaient chez tous les patients. Selon Niederau C, elles sont observées chez 50% des adultes **(152)**.

L'anémie était notée dans 33,33% des cas, et la thrombopénie chez la totalité des patients; 50% avaient un syndrome inflammatoire avec une moyenne de la VS estimée à

V.-DISCUSSION

48,17±15,4 mm la 1ère heure (p=0,01). 50% avaient une hyperglycémie et le bilan rénal était perturbé chez 50% des cas. Le cholestérol était augmenté chez 33,33% des cas. 83,33% des patients avaient un TP bas non corrigé par le test de Kohler témoignant d'une IHC.

Sur le plan biologique, Brandhagen D J, rapporte que l'anémie hémolytique est retrouvée chez 12% des cas **(161)**. Le mécanisme de celle-ci est très mal connu, parfois il est assimilé aux grandes hémolyses observées chez les cirrhotiques dont le caractère est à la fois corpusculaire et extra-corpusculaire, et parfois cette anémie est liée aux anomalies du métabolisme cuprique **(152)**.

Selon El Machkour M et al, l'anémie hémolytique était présente dans 14,28% et que la thrombopénie l'était dans 42,85%. **(261)**

50% des cas avaient une cytolyse cependant elle restait modérée. Selon Bono et Al les ASAT et les ALAT étaient augmentées mais jamais supérieures à 10 x N, contrairement aux autres hépatopathies **(263)**.

Les PAL étaient élevées chez tous nos patients avec une moyenne de 236,16±56,9 UI/L (p=0,008), les Gamma GT l'étaient aussi chez tous les patients, avec une moyenne de 97±18,71 UI/L (p=0,003) et la bilirubine totale chez les 100% des cas avec une moyenne de 50±9,19 mg/L (p=0,002); cependant seulement 66,66% des cas avaient la fraction conjuguée élevée, les autres avaient la partie non conjuguée la plus élevée expliquée par une hémolyse.

La curémie était normale chez 33,33% des cas, elle est diminuée chez 16,66% des cas et augmentée chez 50% des cas (n=3) ; le taux moyen a été estimé à 28,1 mmol/L.

La cuprurie était augmentée chez tous les patients avec un taux moyen estimé à 122 ug/J.

La céruloplasmine était diminuée dans 100% (n=6) des cas avec un taux moyen estimé à 19%. Selon Bono et Al, elle était effondrée dans 80% des cas **(263)** ; sa valeur normale est supérieure à 25%, et dans la maladie de Wilson elle est inférieure à 20% ; elle est abaissée chez 95 % des patients homozygotes et 20% des patients asymptomatiques hétérozygotes; cependant il y a des faux positifs notamment en cas de syndrome néphrotique, de dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire, d'entéropathie exsudative du fait d'une fuite digestive**(154)**. Selon l'EASL guidelines 2012, elle doit être toujours interprétée avec un bilan d'albumine, car en cas d'hypo albuminémie elle est toujours abaissée **(154)**.

Selon le taux de céruloplasmine de sa série était effondré dans tous les cas avec un taux moyen inférieur à 0.1 g/l et des extrêmes de 0.07g/l et 0.14g/l pour une valeur de référence de 0.22 à 0.61g/l.

Ces perturbations du métabolisme du cuivre ne sont pas très spécifiques, en effet la céruloplasmine plasmatique est normale, mais parfois elle est élevée. Le dosage de la cuprurie seule peut être anormal dans d'autres hépatopathies.

L'électrophorèse des protéines a mis en évidence une augmentation des gammaglobulines chez 83.33% des cas, avec une moyenne de 37,35±2,28 g/L (p=0,046).

V.-DISCUSSION

Tous nos patients ont bénéficié d'une PBH dont 2 par voie trans-jugulaire. Selon les données de la littérature souvent ces dernières sont réalisées par voie transjugulaire du fait des troubles de la coagulation **(155)**.

C'est un examen clef pour poser le diagnostic. Au début le foie peut être normal hors mis une stéatose modérée, dans une phase suivante les lésions hépatiques sont celles d'une hépatite chronique active sévère accompagnée de stéatose, de corps de Mallory et de mitochondries géantes **(154)**. L'accumulation du cuivre est démontrée par immunohistochimie et la coloration par la rhodamine met en évidence les dépôts de cuivre dans les hépatocytes ; du fait que sa distribution est hétérogène d'un nodule cirrhotique à un autre, les colorations spécifiques du cuivre peuvent être négatives, et ceci ne doit pas exclure le diagnostic **(166)**. On peut pratiquer un dosage du cuivre dans le foie qui est très élevé par gramme de tissu sec, qui normalement est inférieure à 40ug/g de poids sec et dans la maladie de Wilson il est évalué à plus de 250ug/g de poids sec **(152, 158)**. Un taux normal de cuivre hépatique écarte le diagnostic de la maladie de Wilson, mais son taux élevé n'est pas affirmatif à 100% car il est aussi augmenté dans les autres cholestases surtout lors d'une CSP ou d'une CBP **(167)**.

Il faut rechercher d'autres éléments très évocateurs de la maladie de Wilson, la présence de corps de Mallory et la stéatose. La microscopie électronique met en évidence des mitochondries volumineuses **(14)**. Dans une phase tardive on retrouve une cirrhose macronodulaire.

La PBH, n'a pas retrouvé un aspect spécifique de la maladie de Wilson, hors mis la fibrose et la stéatose. La certitude par dosage du cuivre hépatique n'a pu être faite par défaut technique.

La stéatose était retrouvée chez 50% des cas et les corps de Mallory chez 83,33% des cas. Tous nos patients avaient déjà une fibrose importante F3 et F4.

Les résultats de notre étude révèlent que tous nos patients étaient déjà à un stade très avancé de la pathologie, avec un taux important de la fibrose, tous les patients avaient des VO à la fibroscopie ; une splénomégalie a été retrouvée dans 83,33% des cas et 66,66% des cas avaient déjà des complications.

Cet état est expliqué par le retard diagnostic. Le début des troubles remontait à plus de 12 mois voire 36 mois dans certains cas, la moyenne était de 24 mois.

Evolution

Tous nos patients ont été vus à un stade évolué de la maladie. Le traitement indiqué était la D-pénicillamine. Dans les formes graves de cette pathologie, le traitement médical garde sa place, puisqu'il permet de stabiliser l'atteinte neuropsychiatrique et ophthalmique. Il permet d'éviter la cirrhose du foie s'il est administré au stade de début, mais chez nos patients celle-ci était déjà installée.

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 22 mois avec des extrêmes de 12 et de 36 mois.

Nos patients ont été évalués selon le score de Nazer, 2 ont été scorés à 1, un à 2, un à 3, un à 4 et un à 6.

Ce score est pronostic **(Annexe 13)**, s'il est supérieur ou égal à 6 le risque de décès est très grand **(169)**. Effectivement notre patiente décédée avait un score de 6.

V.-DISCUSSION

Tableau CLXXXIII : Evolution des paramètres biologiques dans la maladie de Wilson

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	50 (n=3)	0	50 (n=3)
Thrombopénie	100 (n=6)	66,66 (n=4)	33,33 (n=2)
TP	83,33 (n=5)	83,33 (n=5)	0
Cytolyse	50 (n=3)	16,67 (n=1)	33,33 (n=2)
Cholestase	100 (n=6)	16,67 (n=1)	83,33 (n=5)

Dans notre étude l'évolution était bonne chez 3 patients (50%). La rémission était nulle pour 1 patient (16,66%).

Selon Panagariya A et al environ 67% (14 cas) des patients ont rapporté une amélioration dans les 4-6 semaines de traitement (264).

Le délai entre le début des symptômes et le traitement de nos malades a été dans 50% de plus de 12 mois ; il a été de 30 mois selon une étude de Bono w et Al (263). Il était de 9 mois pour El Machkour M et al (261.)

Le délai moyen au diagnostic était de 25,2 mois (264)

Le diagnostic précoce est très important pour entamer un traitement le plus vite possible.

L'enquête génétique n'a pu être faite que chez une patiente, chez qui elle a identifié 2 oncles maternels qui étaient porteurs symptomatiques du gène ATP7B, la mère et un troisième oncle qui étaient porteurs asymptomatiques.

Lorsqu'un cas de maladie de Wilson est déclaré, il est indispensable de procéder à une enquête familiale, qui est réalisée dès l'âge de 3 ans ; il faut pratiquer (152) : un bon examen clinique, en particulier un examen neurologique, rechercher l'Anneau cornéen de Kayser-Fleischer, doser la cuprémie, la céruloplasmine et faire une cuprurie des 24 heures, faire des tests hépatiques, rechercher dans le sang la mutation du gène ATB 7B. Le dépistage génétique a pour but de dépister les homozygotes inapparents (qui nécessitent un traitement à vie) ; cependant il semble être difficile du fait de l'existence de dizaines de mutations et la plupart des malades sont hétérozygotes composites (174). Il doit mettre en évidence la mutation du gène ATPase sur chacun des allèles du probant au niveau du chromosome 13, cependant elle n'est présente que dans 15-30% des cas. Cela rend la plupart des patients hétérozygotes composites, possédant des mutations différentes sur chaque allèle deATP7B(158). Un dépistage néonatal effectué par la Mayo Clinic représenté par un test ELISA sandwich utilisant des anticorps anti-céruloplasmine pour mesurer la concentration de la céruloplasmine dans les taches de sang séché, a été proposé.

Le pronostic de la maladie de Wilson dépend du traitement précoce, de ce fait il faut penser à cette maladie devant tout syndrome neurologique du jeune, devant un ictère

récidivant sans étiologie. L'administration du traitement à un stade asymptomatique est l'idéal, ce qui permet d'éviter toutes ses complications.

2.6. Caractéristiques des malades atteints d'hémochromatose

C'est une maladie consécutive à une surcharge en fer, elle est génétique et autosomique récessive.

Nous avons colligé dans notre étude, 5 patients atteints de cette pathologie 2 femmes et 3 hommes, le sexe ratio était de 1,5.

La moyenne d'âge était de $50,2 \pm 20,84$ avec des extrêmes allant de 19 à 73 ans et une médiane égale à 53 ans.

80% de nos patients étaient âgés de plus de 40 ans, donc il y a une prédominance des sujets âgés ($p= 0.00575$).

Les deux femmes de notre étude sont âgées de plus de 60 ans ; l'une a 64 ans et la deuxième en a 73 ans.

Les âges dans cette pathologie sont bipolaires selon le sexe, tardive chez les femmes et précoce chez les hommes. Elle apparaît plus précocement chez les hommes que chez les femmes du fait, chez celles-ci des menstruations et des pertes physiologiques en fer ; donc les premiers signes pour les femmes apparaissent après la ménopause.

Clinique :

Le diabète était retrouvé chez 4 patients (80%), et chez 2 patients (40%) une hémochromatose existait déjà chez la famille la plus proche.

Le BMI moyen était estimé à $21,74 \pm 3,65$ ($p=0,0018$).

La moyenne des débuts des troubles était estimée à 23,2 mois.

Tous nos patients avaient des arthropathies et une mélanodermie comme symptomatologie inaugurale, l'ostéoporose était retrouvée chez 80% des cas et la pseudo-goutte chez 60%. Selon Niederau C, l'arthropathie est retrouvée dans 20-50% des cas, essentiellement l'arthrite chronique qui touche les 2^{ème} et 3^{ème} métacarpophalangiennes, traduites cliniquement par une poignée de main douloureuse ; la hanche ou les genoux peuvent être touchés **(180)**.

Pour Niederau C, 60-80% des cas présentent une mélanodermie surtout au niveau des zones d'exposition solaires, des cicatrices, des mamelons et des organes génitaux, mais aussi au niveau des muqueuses donnant des taches ardoisées. Ces manifestations sont complètement inexistantes chez les roux ; elle débute très tôt, mais progresse de façon lente pour donner à la fin une teinte brunâtre mine de plomb **(180)**.

Dans notre étude, 80% des cas avaient une asthénie chronique marquée et inexplicée, au début elle était modérée puis elle est devenue sévère. Dyson J, rapporte qu'elle est retrouvée dans 60% des cas **(74)**.

Tous nos patients avaient un syndrome d'H T P et 60% étaient en IHC.

Les signes extra hépatiques étaient présents ; toutes les femmes avaient une ménopause précoce, et l'insuffisance cardiaque était présente dans 80% des cas.

Pour Adams P C, un diabète, survient dans 50-60% des cas, une atteinte cardiaque dans 20-50% des cas, et une endocrinopathie dans 20-50% des cas **(189)**. Chez l'homme une diminution de la libido, une impuissance, une atrophie testiculaire et une dépilation

V.-DISCUSSION

peuvent survenir. Chez la femme une aménorrhée, une stérilité voir une ménopause précoce sont souvent notés.

Sur le plan biologique 60% des cas avaient une thrombopénie, 40% avaient une VS accélérée, 80 % des cas avaient une hyperglycémie.

Tous nos patients avaient des ASAT et des ALAT élevées mais de façon modérée, le taux moyen des ASAT était estimé à 52 UI/L, quant à celui des ALAT il était à 95,4 UI/L. Les données de la littérature rapportent une discrète augmentation des aminotransférases ($<3 \times \text{NL}$) **(183)**.

Les PAL étaient élevées chez 80% des cas, avec une moyenne de 169,6 UI/L, les Gamma GT l'étaient chez 80% des cas avec une moyenne de 84,6 UI/L.

Le fer sérique était augmenté chez tous nos patients avec une moyenne de 167,2 ug/100ml. Chez un sujet normal il est de 15- 20umol/L, et souvent supérieur à 30 umol/L s'il y a une surcharge. Cet examen doit être matinal et à jeûn, car l'ingestion du fer peut influencer le résultat, il est diminué aussi en cas d'inflammation et augmenté en cas de cytolyse par nécrose hépatocellulaire (le fer contenu dans les hépatocytes est libéré dans le sérum).

La ferritinémie était augmentée chez tous nos patients avec une moyenne de 3259 ug/L. Cette dernière reflète la concentration tissulaire du fer car c'est une protéine intracellulaire, sa valeur normale est entre 100 et 300 ug/L chez l'homme, cependant elle est moins élevée chez la femme et est de l'ordre de 50-200ug/L. En cas de maladie elle peut atteindre 900-6000 ug/L. En dehors d'une hémochromatose elle peut être élevée dans les surcharges post transfusionnelles, un syndrome inflammatoire (cancers, collagénoses, infections bactériennes), une cytolyse ou un alcoolisme. **(Annexe 17)**

Le coefficient de saturation de la transferrine était augmenté chez tous nos patients avec une moyenne de 60%. Sa valeur normale doit être de 22-45%, en cas d'hémochromatose elle est augmentée de plus de 45% ; sans pour cela pouvoir quantifier l'importance. Brissot P nous rapporte qu'un Coefficient de la saturation de la transferrine normal ou bas élimine une hémochromatose génétique **(191)**.

L'électrophorèse des protéines a mis en évidence une augmentation des gammaglobulines chez 40 % des cas, et la moyenne était estimée à 25,20 g/l. Chez un malade il y avait une augmentation des IgG ainsi que des IgA.

L'étude génétique n'a été possible que chez 2 patients et a montré la mutation du gène C282Y.

L'IRM centrée sur le foie a retrouvé un hypo signal en T2 témoignant d'une surcharge hépatique en fer chez tous nos malades, et a objectivé chez deux patients des nodules hépatiques chez qui le diagnostic de CHC a été posé.

L'IRM détermine la concentration hépatique en fer qui est perçu en hypo signal en T2 global du foie. Elle est utile surtout en cas de suspicion de CHC, qui est perçu en hyper signal en contraste avec le reste de la glande hépatique, qui elle du fait de la surcharge, elle est en hypo signal (le fer ne s'accumule pas dans les cellules néoplasiques). Il y a une très grande corrélation entre le degré de lésions à l'IRM et la concentration

V.-DISCUSSION

hépatique en fer. Cet examen a une sensibilité de 84-91% et une spécificité de 80-100% **(176, 180)**.

L'ECG a objectivé des troubles du rythme chez 3 patients (60%) et un trouble de la conduction chez 1 patient. L'écho-cardiaque a mis en évidence une cardiomyopathie chez 2 patients (40%) et une insuffisance cardiaque chez 4 patients (80%).

L'état avancé de la pathologie a été nettement observé, tous nos malades avaient des VO à la fibroscopie, 60% des malades avaient un nodule hépatique à l'échographie, et 60 % avaient une splénomégalie.

La radiographie du squelette a mis en évidence un pincement vertébral chez 80% des patients, une ostéoporose chez 80% et une chondrocalcinose chez 60% des cas.

Toutes les PBH ont retrouvé une concentration en fer élevée cependant, le dosage pondéral du fer sur biopsie n'a pu être fait par défaut technique. Cet examen apprécie, l'existence et le degré de la fibrose, la présence de lésions alcooliques associées, la présence de nodules dépourvus de fer qui signent une dégénérescence (CHC), et la quantification par dosage biochimique de la concentration hépatique en fer. La coloration de Perls met en évidence la surcharge en fer qui est essentiellement hépatocytaire prédominant dans la région périportale, en décroissant jusqu'à la zone centrolobulaire.

La PBH doit être réalisée s'il y a une hépatomégalie, des ASAT augmentées ou une ferritinémie supérieure à 1000 ug/L **(180)**.

En absence de ces critères le risque de cirrhose est nul. S'il y a une suspicion clinico-biologique et la mutation C282Y est absente ; celle-ci est faite dans un but diagnostique. Chez les homozygotes C282Y elle est réalisée pour évaluer le degré de la fibrose hépatique **(188)**.

La stéatose était présente chez 80% des patients et dans 80% des cas, elle était importante. La fibrose était plus ou moins développée à point de départ portal. Selon Niederau C, on peut calculer aussi un index semi quantitatif rapporté à l'âge appelé index histologique (IH) représenté par le taux de fer en ug/le poids sec du foie/ âge x 56, et sa valeur normale est inférieure à 0,1. S'il est supérieur à 0,2 il oriente vers un état homozygote et s'il est inférieur à 0,2 il oriente vers l'hétérozygote **(180)**. La concentration hépatique en fer peut être calculée et est le gold standard des examens dans l'hémochromatose, sa valeur normale est de 300-1400 ug/g poids sec, en cas d'hémochromatose elle peut atteindre 6000-18000 ug/g ; elle doit être interprétée en fonction de l'âge du sujet. Le calcul du rapport concentration hépatique/l'âge supérieur à 1,9 oriente vers un état homozygote **(180)**.

Evolution

Tous nos patients ont été soumis à la phlébotomie.

La phase d'induction était de 3 mois pour un patient, de 8 mois pour 3 et de deux ans pour le dernier. Elle se faisait à un rythme d'une fois par semaine.

V.-DISCUSSION

Une saignée doit être pratiquée à raison de 500 ml/ semaine. Cette phase peut durer 3mois voire 3 ans selon la quantité de fer en surcharge. Il faut pratiquer une FNS par mois, une ferritinémie tout les 3mois si le taux initial est supérieur à 1000 ng/ml puis 1 fois par mois. 500 ml de sang peut éliminer 200-250 mg de fer, c'est pour cela que dans certains cas plus de 100 saignées doivent être pratiquées, soit durant 24 semaines au minimum. Notre objectif est d'atteindre **(194)** :

- Une ferritinémie inférieure à 50mg/L.
- Une saturation de la transferrine inférieure à 20%.
- Un fer sérique inférieur à 15 umol/L.

La phase d'entretien était d'une fois par mois pour 3 patients et d'une fois tous les 3 mois pour 2 autres.

Elle doit être pratiquée à vie ; il faut faire une saignée de 500 ml/mois voire 3 mois selon les cas des patients, pour maintenir une déplétion ferrique. Les saignées ont une efficacité sur la mélanodermie et l'asthénie. Elles sont inconstantes sur l'atteinte cardiaque, le diabète et les atteintes gonadiques mais elles sont nulles devant les manifestations articulaires. Les lésions de cirrhose et de fibroses quant à elles, persistent et nécessitent une surveillance particulière **(191)**.

Un suivi régulier a été fait avec une moyenne de 40 mois, les extrêmes étaient de 24 et 72 mois.

Tableau CLXXXIV : Evolution des paramètres biologiques dans l'hémochromatose

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	40 (n= 2)	0	40 (n= 2)
Thrombopénie	60 (n=3)	20 (n= 1)	40 (n= 2)
Anémie	20 (n= 1)	20 (n= 1)	0
TP	20 (n= 1)	20 (n= 1)	0
Cytolyse	100 (n= 5)	40 (n= 2)	60 (n= 3)
Cholestase	80 (n=4)	40 (n= 2)	40 (n= 2)
La ferritinémie	100 (n= 5)	0	100% (n=5)
CST	100 (n= 5)	0	100% (n=5)

La ferritinémie était faite tous les 3 mois.

Dans notre étude l'évolution était bonne chez 3 patients (60%).

Pour certains paramètres cliniques il y a eu une amélioration, pour le diabète elle a été dans 80% des cas, pour l'asthénie dans les 100% des cas, et pour la mélanodermie dans 80% des cas. Par contre pour d'autres paramètres, il n'y a pas eu une bonne amélioration, notamment pour les troubles sexuels dans 80% des cas, et pour les arthropathies dans 80 % des cas. Ces résultats correspondent avec ceux décrits dans la littérature.

Dans notre étude la rémission était nulle chez 40% des cas.

Le dépistage doit être réalisé chez toutes les personnes apparentées au premier degré d'un patient CY282+ frères, sœurs et les descendants **(176)**. Le risque de trouver une

hémochromatose dans la famille est estimé à 25% chez les frères et sœurs et à 5% chez les enfants **(161)**. Il faut faire un examen clinique, un dosage biologique et si possible une étude génétique de la mutation C282Y. Il est possible de proposer un génotypage à la femme d'un patient homozygote plutôt que de dépister les enfants, ceci va permettre d'évaluer les risques de ceux-ci à moindre cout **(196)**. En cas de mariage d'un homozygote avec une personne qui n'a aucun gène de l'hémochromatose alors ils sont tous hétérozygotes. En cas de mariage d'un homozygote et d'un hétérozygote, la moitié des descendants est hétérozygote et la deuxième moitié est homozygote. Plus le diagnostic de la pathologie est tardif plus le taux de survie diminue ; surtout chez les sujets déjà atteints de diabète ou de cirrhose.

2.7. Caractéristiques des malades atteints de NASH syndrome

Nous avons colligé dans notre étude 27 patients chez qui le diagnostic de NASH a été retenu.

La répartition selon le sexe était de 15 femmes (55,55%) et de 12 hommes (44,44%) ; le sexe ratio était de 0,8 , ce qui montre une légère prédominance féminine.

La moyenne d'âge était de 54,68± 15,18 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 79 ans. Dans une étude parisienne menée par Mahmoudi A et al, l'âge moyen était de 55 ± 12 ans **(265)** et dans une autre étude menée par Diaz E et al, l'âge moyen était de 42,7 années **(266)**.

Nos chiffres sont donc comparables à ceux de la série méditerranéenne. Pour la deuxième série britannique l'âge moyen est plus bas **(252)**.

Dans notre cohorte 33,3% des patients avaient entre 41 et 60 ans et 48,1 % avaient plus de 60 ans donc il y a une prédominance des sujets âgés (P= 0,022).

La moyenne d'âge pour les hommes était de 51,58 avec des extrêmes allant de 17 à 79 ans et pour les femmes elle était de 57,23 avec des extrêmes allant de 35 à 72 ans.

Selon Kuntz E, les femmes obèses constituent 75% des patients avec une NASH **(202)**.

Clinique :

La notion de prise médicamenteuse type Amiodarone a été observée chez 2 patients (7,4%). Selon Yang L, de tous les médicaments l'Amiodarone constitue une menace sérieuse au développement de la NASH chez 25% des patients. Elle possède une demi-vie longue et sa concentration dans le sang demeure longtemps après l'arrêt de son administration ; dans le foie ce médicament provoque des dommages importants **(211, 212)**.

Un antécédent de diabète était retrouvé dans 85,2% des cas, une HTA dans 63% des cas et une dyslipidémie dans 51,85% des cas.

8 patients (29,62%) étaient en surpoids, 13 patients (48,14%) étaient obèses et 2 patients (7,4%) avaient une obésité massive. Le poids moyen était estimé à 84,88± 11,06 Kg (p=0,044).

Le BMI moyen était estimé à 30,86± 5,07 Kg/M² (p=0,038).

L'Index de masse corporelle ou Body mass index (BMI) doit être calculé et est égal au poids (Kg)/ hauteur [M²], il est significatif au-delà de 25kg/m².

V.-DISCUSSION

Aux USA et en Europe plus de la 1/2 de la population est en surpoids. En Allemagne 17% de la population à un BMI supérieur à 30, et ces sujets obèses présentent dans 33% des cas un diabète de type 2 **(205)**. Selon Diaz et al, le BMI moyen était de 44,9 kg/m², 34 % des patients avaient une hypertension artérielle, 12 % un diabète de type 2, 17 % une hypertriglyceridemie, 16 % une hypercholestérolémie et 80 % un antécédent familial d'obésité **(266)**.

Les conditions métaboliques pour développer une NASH sont selon Niederau C, **(203)** **(Annexe 19)**

- Une obésité abdominale par la mesure du périmètre chez les hommes supérieur à 102 cm et supérieur à 88 cm chez les femmes.
- Un diabète type II : 25-75% qui ont une NASH présentent un diabète type II **(201)**.
- Une insulino-résistance, glycémie supérieure à 110 mg/dl (6,1 mmol/L).
- Une perte de poids rapide.
- Une hypertriglyceridemie supérieure à 150mg/dl (1,7mmol/L)
- Le taux HDL/cholestérol inférieur à 40 mg/dl (1 mmol/L) chez les hommes et inférieur à 50mg/dl (1,3mmol/L) chez les femmes.
- Une pression artérielle : supérieure à 130/85 mmHg.

Chez 14 patients (51,85%) les troubles remontaient à plus de 12 mois.

La cytolyse était le motif d'hospitalisation dans 29,62% des cas, mais chez 40,72% des cas c'était pour des complications hémorragiques, œdème ou ascite.

Les données de la littérature rapportent que la NASH représente 20% des causes de cytolyse prolongée et 70% des cas de cirrhose jusque-là classées cryptogénétiques **(203)**.

Comme dans presque toutes les hépatopathies, la clinique n'est pas très caractéristique. Selon Pariente A, les sujets sont généralement asymptomatiques même à un stade très avancé de la maladie, hormis une asthénie ou des douleurs abdominales diffuses ou une simple gêne de l'hypochondre droit **(215)**.

92,59% de nos patients avaient une asthénie et 59,25% avaient une gêne abdominale.

Le syndrome d'H T P était présent dans 66,66% des cas et celui de l'IHC l'était dans 51,85% des cas. Selon Niederau C, le foie reste normal, toutefois une hépatomégalie est inconstante, quand elle est retrouvée elle est dure à la palpation ; les signes d'H T P et d'insuffisance hépatocellulaire sont exceptionnels **(215)**.

Sur le plan biologique 9 patients (33,33%) des cas avaient une anémie, 11 patients (40,7%) avaient une thrombopénie et 8 patients (29,63%) avaient une VS accélérée.

85,19% des cas avaient une hyperglycémie, le taux moyen était estimé à 1,73 g/L. Le cholestérol, était élevé chez 48,14% des cas avec un taux moyen de 2,13 g/l et les triglycérides chez 63% des cas avec un taux moyen de 2,27 g/l. Selon Leuschner U, 20-80% des malades qui présentent un NASH syndrome avec Hyper triglycéridemie, présentent aussi une hypercholestérolémie **(199, 209)**. Selon Dowman JK et al, Une Hypertriglycéridemie à jeûn est retrouvée et dans 30% des cas une hypercholestérolémie avec des HDL abaissés et des LDL augmentés est présente aussi **(216, 217)**.

V.-DISCUSSION

La moitié de nos patients avaient une cytolysé avec un taux moyen des ASAT estimé à $62,12 \pm 8,1$ UI/L ($p=0,022$) et celui des ALAT à $60,71 \pm 7,6$ UI/L ($p=0,041$).

Quelquefois c'est l'élévation des transaminases essentiellement sur les ALAT qui peut révéler la maladie, toutefois elle est généralement en dessous de 100u/L, le rapport ASAT/ALAT est inférieur à 1, parfois il y a une fluctuation.

40,74% de nos patients avaient un TP bas non corrigé par test de Kohler.

La cholestase était présente chez 33,33% des cas. Le taux moyen des PAL était estimé à $132,08 \pm 23,3$ UI/L ($p=0,04$), celui des Gamma GT à $50,22 \pm 12,8$ UI/L ($p=0,01$).

Selon Niederau C, les PAL et les GGT peuvent être légèrement augmentées, mais on ne retrouve pas une hyperbilirubinémie avec une baisse de l'albuminémie et une augmentation du VGM, qui sont retrouvés dans les stéatoses alcooliques **(203)**.

L'électrophorèse des protéines a mis en évidence une augmentation des gammaglobulines chez 22.22% des cas, le taux moyen des était estimé à $20,32 \pm 7,1$ g/L ($p=0,044$).

Les VO étaient présents dans 66,66% des cas. L'échographie a visualisé un foie brillant dans 77,77% des cas, et un syndrome d'H T P dans 18,5% des cas. Cet examen est un excellent moyen de dépistage, il a une sensibilité de 100% **(206)**. Au stade de début elle retrouve un foie brillant hyperechogène, à un stade plus avancé, elle retrouve la fibrose de la cirrhose avec surface irrégulière, des signes d'H T P et des nodules de régénération **(202)**.

La PBH était réalisée chez tous les malades, les indications étaient une cytolysé chronique (ALAT supérieure à 2X N) avec des facteurs prédictifs de NASH et/ou de fibrose, un âge supérieur à 50ans, un indice de masse corporelle supérieur à 28 et une triglycéridémie supérieure à 1,7mmol/L.

Elle n'est pas nécessaire chez les sujets jeunes avec un poids normal et les sujets non diabétiques avec des transaminases basses. Différentes graduations ont été décrites dans la littérature, la plus utilisée est le score de Promrat qui se base sur la stéatose, les lésions hépatocellulaires (ballonnisation, apoptose, nécrose), l'inflammation du parenchyme l'inflammation portale, la fibrose et les corps hyalins de Mallory **(220) (Annexe 21)**.

Histologiquement il y a trois stades identifiés :

- Dans la forme inactive il n'y a que des signes inflammatoires mineurs
- La NASH subaigüe ou subfulminante est très rare et ne peut être différenciée de la stéatose alcoolique.
- La forme chronique est la plus courante et correspond à l'image typique de la NASH.

Dans notre étude, la stéatose était modérée dans 37% des cas et sévère dans 11,11% des cas. Cette dernière est calculée par rapport à la densité du foie sur celle de la rate, elle est considérée comme sévère si elle est inférieure à 0,8 et modérée si elle est supérieure à 0,8. Dans 37% des cas il y avait une ballonisation importante. L'inflammation de plus

V.-DISCUSSION

de 4 foyers était présente dans 22,22% des cas. La fibrose était présente en F3 et F4 chez 37,02% des cas.

On retiendra que les facteurs de risque pour développer une NASH sont :

- Une obésité retrouvée dans 40% des cas, Farrell G C, rapporte que l'association la plus forte de la NASH est avec une obésité centrale (ou viscérale) plutôt que globale (204).
- Une dyslipidémie essentiellement portée sur les triglycérides.
- Un diabète de type II dans 25-75% des cas (200), et chez 2/3 des NASH on le retrouve dans les antécédents familiaux (204).

Evolution

Tous nos patients ont été mis sous traitement et sous régime, un suivi régulier a été réalisé avec une moyenne de 28 mois avec des extrêmes de 12 et de 48 mois.

16 patients (59,3 %) ont perdu du poids.

Tableau CLXXXV : Evolution des paramètres biologiques dans la NASH

Paramètres	Taux pathologiques avant TRT %	Taux pathologiques après TRT %	Amélioration %
VS	31,6 (n=8)	0	31,6 (n=8)
Thrombopénie	40,74 (n=11)	66,7 (n=18)	0
Anémie	33,33 (n=9)	0	33,33 (n=9)
TP	40,74 (n=11)	48,1 (n=13)	0
Cytolyse	66,66 (n=18)	33,33 (n=9)	33,33 (n=9)
Cholestase	33,33 (n=9)	25,92 (n=7)	7,4 (n=2)

Nous constatons, que l'amélioration a été bonne pour la cytolyse, la cholestase, mais pas pour le TP et les plaquettes qui sont des marqueurs de mauvais pronostic l'un pour l'IHC et l'autre pour la fibrose.

Chez les 21 patients (77,77%) qui avaient une stéatose, 14 d'entre eux (51,25%) ont affiché une nette amélioration.

Dans notre étude l'évolution a été bonne chez 18 patients (66,7%).

La rémission a été nulle chez 3 patients (11,1%).

Dans notre étude, la majorité de nos patients étaient au stade de cirrhose au moment du recrutement. Chez 18 patients (66,66%) le délai entre le début des symptômes et le traitement était au delà de 12 mois voire plus.

3. ELEMENTS PREDICTIFS DE LA CIRRHOSE

Les complications, responsables de la mortalité dans les hépatopathies (CHC, Ascite et hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes) surviennent au stade de la cirrhose, cependant le délai entre le début de l'hépatopathie et le développement de cette dernière est très variable d'une pathologie à une autre et d'un patient à un autre.

Le moment précis de la constitution de la cirrhose est inconnu du fait du diagnostic qui est fait tardivement, souvent lors du développement des complications.

C'est un enjeu très important, qui nous permettra de mieux prendre en charge ces maladies chroniques du foie et de mieux organiser les stratégies de dépistage.

Les plus grandes études pour déterminer ces facteurs ont été menées sur l'hépatite C, dont on a établi les éléments prédictifs pour le développement de la cirrhose.

Ces facteurs sont assimilés aux facteurs de développement de la fibrose, dont la progression au niveau hépatique a été attribuée à l'âge, le sexe et les facteurs exogènes ou la consommation d'alcool, cependant il existe aussi des facteurs de prédisposition génétique **(267)**.

L'âge accélère le développement de la fibrose, et le risque de développer une cirrhose étant significatif à partir de 45 ans, une surveillance doit être portée à partir de cet âge. L'âge médian de survenue de la cirrhose est différent d'une pathologie à une autre et est estimé à 65 ans en cas d'hépatite chronique B, 72 ans en cas d'hépatite chronique C, 74 ans en cas d'hémochromatose génétique et 81 ans en cas de cirrhose biliaire primitive **(268)**.

Le sexe masculin est un facteur qui accélère la fibrose.

La lutte contre l'intoxication alcoolique et le surpoids est essentielle afin de limiter les risques de progression de la maladie dans toutes les hépatopathies chroniques, et ceci quelle qu'en soit la cause.

La consommation régulière d'alcool favorise l'augmentation de la vitesse de progression de la fibrose. L'effet néfaste de l'alcool a été principalement décrit à des doses supérieures à 40-50 mg/j et elle est plus dangereuse avec une consommation plus ou moins régulière.

Les taux de progression de la fibrose diffèrent nettement selon les causes prédominantes de maladies chroniques du foie, selon l'âge et le sexe.

L'évolution de la fibrose la plus lente décrite, a été celle de la CBP **(269)**.

En plus des facteurs communs à toutes les cirrhoses chaque étiologie à ses propres particularités.

Notre Objectif était de mettre en évidence, au stade précoce des hépatopathies, les facteurs susceptibles de favoriser l'évolution vers la cirrhose pour mieux les surveiller afin de prévenir les complications.

Nous avons dû vacciner la plupart de nos patients contre l'hépatite B, pour éviter une autre pathologie associée qui ferai évoluer la fibrose de façon significative.

3.1. HAI

L'HAI est une maladie chronique auto-immune du foie, qui si elle n'est pas traitée évolue sûrement vers la cirrhose. Au cours de l'évolution 47 patients (60,25%) étaient au stade de cirrhose répartis selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade A chez 7 patients (8,97%), stade B chez 22 patients (28,2%), stade C chez 18 patients (23,07%)

V.-DISCUSSION

Selon Ben Hriz F et al, la découverte à un stade de cirrhose était plus fréquente chez les patients ayant une HAI avec un taux de 68,7 %, et que la découverte de la maladie à un stade précoce était faite dans 18 % des cas **(246)**. Debbeche, a rapporté que 57% des patients étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic **(244)**.

Selon les données de la littérature l'HAI type I, évolue dans 45% des cas vers la cirrhose et l'HAI type II dans 82% des cas.

Dans notre étude, 40 patients (58%) atteints d'une HAI type I versus 7 patients (77,77%) atteints d'une HAI type II, sont au stade de cirrhose. Nos chiffres rejoignent ceux des données de la littérature.

L'HAI type II évolue rapidement vers la cirrhose, le pronostic est moins favorable pour cette dernière car la progression de la maladie est plus rapide et elle répond moins bien aux immunosuppresseurs. La réponse au traitement est estimée à 70-80% pour l'HAI type I, et à 40-70% pour l'HAI type II **(4)**.

Nous avons d'abord calculé la proportion des malades HAI type 1 au stade de cirrhose couplée au sexe et à la tranche d'âge, nous avons noté 39 cirrhoses dans cette catégorie. Les femmes étaient au nombre de 33 (47,82%). Les hommes étaient au nombre de 6 (8,69%).

Les deux tranches d'âge qui étaient les plus représentatives étaient, entre 21-40 ans avec 35,89% des cas, et entre 41-60 ans avec 53,84% des cas.

Nous avons ensuite calculé la proportion des malades HAI type 2 au stade de cirrhose couplée au sexe et à la tranche d'âge, nous avons relevé 8 cirrhoses dans cette catégorie. Les femmes étaient au nombre de 5 (55,55%), les hommes étaient au nombre de 3 (33,33%).

La tranche d'âge la plus représentative était, entre 21-40 ans avec 75% des cirrhoses.

L'HAI type 2 survient chez le jeune, nous concluons que l'âge est un facteur prédictif au développement de la cirrhose ($P=0,041$).

Plus l'âge, avance plus la fibrose et la cirrhose s'installent.

Selon l'étude de Heurgue-berlot A et al, plus l'âge était important plus le nombre de fibres avancées était important ($p=0,001$) et plus la cirrhose était importante **(270)**.

Nous concluons que l'âge est un élément prédictif dans le développement de la cirrhose avec un ($P=0,037$).

Nous avons ensuite calculé la proportion des malades HAI au stade de cirrhose, couplée au titrage des AC au moment du diagnostic.

Nous avons constaté que, plus le titrage des anticorps était important, plus le risque de développer une cirrhose était présent.

Sur les 69 patients, en excluant les séronégatifs, 15 avaient un titrage à 1/80, 13 à 1/160, 18 à 1/320 et 23 à plus de 1/320.

Sur l'ensemble des patients cirrhotiques 5 avaient un titrage à 1/80, 8 avaient à 1/160, 13 à 1/320 et 15 à plus de 1/320.

V.-DISCUSSION

Nous concluons que le niveau de titrage des anticorps est un facteur prédictif pour développer une cirrhose ($P=0,028$). Vergani D, rapporte que les auto-anticorps peuvent être faibles au début de la maladie, pour devenir plus important au cours de l'évolution **(15)**.

Nous avons ensuite évalué la stéatose que nous avons couplée à la tranche d'âge. Pour l'ensemble des patients cirrhotiques qui avaient une stéatose, 3 étaient âgés entre 0- 20 ans, 3 entre 21-40 ans, 6 entre 41- 60 ans et 7 de plus de 60 ans.

Nous avons constaté que plus l'âge avançait plus la stéatose était plus importante. Selon Salmon C et al la stéatose est trouvée chez 25% des patients atteints d'une HAI, et est en rapport avec l'âge, elle est observée chez 59% des cas pour les sujets âgés versus 45% pour les sujets plus jeunes ($p=0,001$). La stéatose est aussi en rapport avec le diabète, elle est mise en évidence chez 42% des diabétiques versus 12% chez les non diabétiques ($p=0,012$). Elle s'aggrave chez 1/3 des malades traités par corticoïdes. Les malades avec une stéatose grave, malgré une diminution de l'inflammation évoluent vers le développement de la fibrose et par conséquent de la cirrhose **(271)**.

Nous remarquons que la stéatose est un élément prédictif de cirrhose.

Des études récentes ont permis d'identifier d'autres éléments prédictifs du développement de la cirrhose, notamment les résultats histologiques qui au début de la maladie, fournissent des éléments pronostics qui prédisent le développement de la fibrose et de la cirrhose. Selon les travaux de l'équipe finnoise de Punstinen L et al, qui ont suivi 98 patients dont seuls 7% étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic, les seuls éléments histologiques prédictifs de la cirrhose et de la fibrose étaient :

- l'inflammation ($p=0,028$), l'infiltrat éosinophile ($p=0,04$).
- La formation en rosette $HR= 8,03$ $CI=1,89-34,16$ ($p=0,005$).
- Les F3 avaient un plus grand risque de développer une cirrhose que les F1, F2 avec un $HR=53,65$, $CI= 7,49-384,18$ $p=0,001$ versus $HR=6,84$ $CI= 1,16-40,32$ ($p=0,03$).
- La cholestase aigüe $HR=8,74$ $CI= 1,73-44,09$ ($p=0,009$).

Le degré de la nécrose quant à lui n'a aucune incidence sur la fibrose ou la progression de la cirrhose. Aucun des malades avec périhépatite ou granulome n'a développé une cirrhose **(272)**.

Le risque de progression et de développer une cirrhose était plus lent chez les hommes et plus rapide chez les femmes ($HR=0,07$ et $p=0,004$) **(272)**.

Selon Strassburg C P, 30% des patients adultes étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic, et qu'elle se développait dans les 5 années à venir chez 17% des patients qui ont une atteinte périportale, et surtout quand il y a une nécrose en pont ou une nécrose lobulaire multiple **(4)**.

Au total nous retiendrons que les éléments prédictifs du développement de la cirrhose chez les HAI étaient:

- Le type d'HAI (type 2)

- Le sexe féminin
- L'âge
- Un titrage trop élevé des AC
- Le stade de la fibrose hépatique
- Le degré de l'inflammation
- La formation en rosette.

3.2. CBP

Son évolution se fait progressivement vers la destruction du parenchyme hépatique et l'IHC. Trois phases peuvent se voir, la première est la constitution de la cirrhose où 40% des malades développeront cette dernière dans 4 à 6 ans **(71)**. La deuxième est la phase terminale avec hyperbilirubinémie supérieure à 100 umol/L, avec les complications hémorragiques et l'ascite. La troisième est l'IHC sévère qui est le stade de la greffe.

Dans l'évolution de nos patients atteints de CBP, 32 (50%) étaient au stade de cirrhose et sont classés selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade A chez 7 patients (10,93%), stade B chez 12 patients (18,75%), stade C chez 13 patients (20,31%).

Selon Poupon R, la CBP est diagnostiquée dans 10% des cas au stade de cirrhose avec toutes ses complications **(45)** avec cliniquement une ascite et biologiquement une cholestase importante et une bilirubinémie supérieure à 100 umoles/L.

Dans la série Ben Hriz F et al, la découverte à un stade de cirrhose était plus fréquente chez les patients ayant une CBP avec un taux de 46%.

La découverte de la maladie à un stade précoce était de 20 % **(246)**.

Dans une autre étude menée au CHU Mustapha, 25 % avaient un tableau de cirrhose décompensée **(251)**.

Dans notre étude chez les patients atteints cirrhose nous avons couplé la fibrose avec le sexe et l'âge et nous avons noté un rapport significatif ($p=0,022$) ; plus l'âge augmentait plus la fibrose était installée.

Nous avons également étudié la proportion des malades atteints de cirrhose couplée au titrage des AAM. Nous avons relevé une courbe non significative avec un $p=0,09$, et nous concluons qu'il n'y a pas de corrélation entre le titre des AAM et la sévérité de la maladie.

Nous avons étudié la CBP séronégative, et nous avons conclu que les malades étaient souvent à un stade plus avancé dans la maladie du fait du retard diagnostic. Selon Erlinger S et Chazouilleres O, le temps médian pour développer la fibrose extensive (stade III) est de deux ans. Après 4 ans d'évolution, 50% des malades du stade I développeront un stade IV (cirrhose), la progression est estimée à 1,5 année par stade **(53)**.

Nous concluons que la CBP séronégative est un élément prédictif d'évolution vers la cirrhose.

Nous avons ensuite étudié la stéatose couplée à l'âge et on a remarqué, que plus l'âge avançait pour les cirrhotiques, plus la stéatose était importante ($P=0,025$).

La stéatose, le diabète et le BMI augmentent en association avec l'âge ($p=0,034$).

Une étude menée par Liakina V et al, a rapporté que 76,9% des patients avaient une stéatose avec un BMI $=27,8\pm 4$, elle a conclu qu'il y avait une corrélation entre la sévérité de la stéatose et le BMI élevé ($p=0,002$).

Il y avait aussi une relation avec le diabète ($p=0,046$), le dégât des ductules ($p=0,023$) et une prolifération ductulaire ($p=0,046$) **(255)**.

Nous constatons que l'existence d'une stéatose est un élément prédictif de cirrhose.

Nous avons ensuite étudié les patients porteurs d'une CBP qui avaient des AC anti GP210 positifs.

Tous les 10 patients avec AC anti GP210 positif, ont une fibrose évoluée et ont présenté des complications type hémorragie digestive, ascite et encéphalopathie hépatique ($p=0,027$).

Nous concluons que la présence des AC anti GP 210 est un facteur de risque de progression vers la cirrhose.

Selon Chazouillères O, les AC Anti GP210 et les AC anti centromères sont incriminés dans le développement de la fibrose **(45)**. Cette notion est confirmée par une étude japonaise de Nakamura M et al **(273)**.

Selon Nakamura M, suite à une autre étude menée au Japon sur 47 patients cirrhotiques qui avaient des AAM dans 80,9% des cas, des AC anti GP210 dans 59,6% des cas, l'âge au moment de la greffe hépatique était de $53,5\pm 5,6$ ans versus $59\pm 6,1$ ans ; il en conclut que les AC anti GP 210 constituaient un risque d'évolution vers la cirrhose et ils donnent une mauvaise réponse au traitement **(273)**.

Nous avons ensuite analysé les patients qui avaient des adénopathies satellites perihépatiques, au nombre de 12 (18,75%). Le nombre des adénopathies variait entre 1 et 3 avec une taille moyenne de 8 à 32 mm de diamètre.

La splénomégalie était retrouvée plus fréquemment avec le groupe de CBP avec adénopathies ($p=0,02$) que le groupe sans celle-ci.

La présence d'adénopathies était associée à un syndrome inflammatoire marquée avec une VS moyenne de $49,7\pm 6,9$ mm 1ère heure ($p=0,04$).

Une hypoalbuminémie a été dans cette cohorte notée avec un taux moyen de $30,5\pm 6,5$ g/L versus $35,9\pm 6,8$ ($p=0,04$).

Le TP associé à cette catégorie était plus bas avec un taux moyen de $50\%\pm 17,16$ versus $78\%\pm 13,16$ ($p=0,003$).

Les chiffres des gammaglobulines étaient comparables dans la cohorte avec ou sans adénopathies.

Pour ce qui est de la cholestase, la bilirubine était comparable entre la cohorte avec ou sans adénopathies, mais pour ce qui est des PAL, le taux moyen était plus bas dans la

V.-DISCUSSION

cohorte avec adénopathies estimé à $658 \pm 214,8$ UI/L versus $1214,43 \pm 642,5$ UI/L ($p=0,025$).

Il existe une valeur pronostique entre la présence d'adénopathies périhépatiques et la CBP, leur présence est associée positivement au degré de la fibrose et de l'IHC.

Pour évaluer la fibrose et les stades de la CBP nous avons corrélié ces derniers à plusieurs paramètres et marqueurs biochimiques. Deux de ces derniers sont revenus positifs et significatifs, le taux de la bilirubine et le score APRI. Le score APRI (ASAT to Platelet ratio index), représente le nombre de fois supérieur à la normale des ASAT x 100 / plaquettes (10 9). Le taux moyen chez nos patients était de 1,2, témoignant d'une fibrose. Puis on a couplé le score APRI à la fibrose hépatique, on a constaté que plus la fibrose était importante plus le score APRI l'était ($P=0,001$).

Nous concluons qu'un score APRI élevé est un facteur prédictif d'évolution vers la cirrhose.

Ce marqueur, est utilisé pour stadifier les malades, supérieur à 2 il témoigne d'une cirrhose, entre 1,5-2 il révèle une fibrose significative, entre 1-1,5 une fibrose, entre 0,5-1 la cirrhose est peu probable et entre 0-0,5 la fibrose est peu probable.

Pour ce qui est de la bilirubinémie, on a essayé de calculer un taux moyen pour chaque stade de la fibrose et nos résultats étaient, pour le grade I $7,41 \pm 1,78$ mg/L, pour le grade II $29,6 \pm 4,58$ mg/L, pour le grade III $62,35 \pm 17,25$ mg/L et pour le grade IV la bilirubinémie était de $124,25 \pm 33,2$ mg/L.

Plus le stade de la fibrose hépatique augmentait plus la bilirubinémie était importante.

Nous concluons que la bilirubinémie élevée constitue un élément prédictif de l'évolution vers la cirrhose.

Les données de la littérature rapportent, que la bilirubinémie est le meilleur indicateur pronostic à long terme de fibrose extensive au cours de la CBP ; la survie liée à la bilirubinémie est de 4,1 ans en moyenne si la bilirubinémie est supérieure à 2mg/gl, 2,1 ans si elle est supérieure à 6 mg/dL, et 1,4 an si elle est supérieure à 10 mg/dL en permanence (45).

D'autres facteurs ont été discutés dans la littérature notamment :

- Selon Lindor K D, l'exposition active ou passive au tabac augmente le risque de fibrose hépatique chez les patients atteints de CBP, et arrêter de fumer fait régresser la fibrose ($p= 0,004$) (60).
- La présence de calculs biliaires, plus élevée chez les femmes, dont la fréquence varie entre 30 et 40 %, augmente avec l'âge dans les deux sexes et avec la progression de la maladie du foie vers la cirrhose (274).

Corpechot C, a rapporté des facteurs prédictifs indépendants de la progression vers la cirrhose avec un « risk ratio » et qui sont (275) : si la Bilirubine est supérieure à 17 $\mu\text{mol/l}$, le risk ratio doit être multiplié par 2,15 ($p=0,037$), si le TP est inférieur à 80 %, le risk ratio doit être multiplié par 3,15 ($p= 0,013$), si les Anti-gp 210 sont positifs, le risk ratio doit être multiplié par 1,73 ($p=0,003$).

V.-DISCUSSION

Selon Harms MH et al, après un suivi de 2326 patients atteints de CBP, les facteurs de risque pour le développement de la cirrhose étaient, l'âge au moment du diagnostic ($P=0,007$), une bilirubinémie ou une albuminémie anormale au stade de début de la maladie ($P=0,001$), une bilirubinémie et une albuminémie anormale au stade avancé de la maladie ($P=0,013$), une PAL augmentée ($P<0,001$), des plaquettes diminuées ($P<0,001$), le rapport ASAT/ALAT >1 ($P=0,001$), et la non réponse biochimique après une année de traitement ($P=0,001$) **(276)**.

Enfin le Mayo clinic Risk Score, qui prédit le taux de survie à 7 ans des patients atteints de CBP sans transplantation hépatique, il est basé sur les 5 paramètres suivants : le taux de bilirubine totale, le taux d'albumine sérique, l'âge des patients, le temps de prothrombine (INR) et la sévérité de la rétention liquidienne (œdèmes). Il est calculé comme suit, $0,871$ (bilirubine; mg/dl) – $2,53$ loge (Albumine; gm/dl) + $0,039$ (âge; année) + $2,38$ loge (PT; sec) + $0,859$ (œdème; 0 absence d'œdème, 0,5 si réponse aux diurétiques, 1 si absence de réponse aux diurétiques). Son échelle d'interprétation est

- Score Mayo inférieur à $5,37$: le risque est bas
- Score Mayo ($5,37-6,42$) : le risque est intermédiaire
- Score Mayo ($6,43-8,67$) : le risque est élevé
- Score Mayo supérieur à $8,67$: le risque est très élevé

Au total, les critères retenus pour la prédiction du développement de la cirrhose chez les CBP étaient:

- Un âge avancé
- Le tabac
- Une CBP séronégative
- la bilirubinémie supérieure à $17\mu\text{mol/L}$
- l'albuminémie diminuée
- La présence d'anticorps anti gp210
- La présence d'adénopathies perihépatiques
- L'existence de stéatose
- Un score APRI élevé
- le stade histologique et la sévérité des lésions histologiques d'hépatite d'interface lymphocytaire.
- la ductopénie

3.3. CSP

Au cours du suivi des patients atteints de CSP, 7 (38,89%) étaient au stade de cirrhose, et étaient classés selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade A chez 1 patient (5,65%), stade B chez 2 patients (11,11%), stade C chez 4 patients (22,22%).

Selon Ben Hriz F et al, la découverte à un stade de cirrhose était moins fréquente chez les patients ayant une CSP avec un taux de 10% et la découverte de la maladie à un stade précoce était dans 30 % des cas **(246)**.

Selon Yanai H et al, la cirrhose était développée dans 19,11% des cas de leur série **(259)**.

Pour déterminer les facteurs prédictifs de la cirrhose, nous avons couplé les patients cirrhotiques avec l'âge et on a découvert que ce dernier pourrait constituer un facteur prédictif.

Puis nous avons couplé la proportion des MICI associées à la CSP et nos résultats n'étaient pas concluants ($p=0,122$).

Par contre, la sévérité de la colite semble être un élément prédictif de l'évolution de la fibrose et de la cirrhose ; 3 patients chez qui, une colite était sévère ont une fibrose très marquée. Cependant il faut confronter cet élément avec d'autres études plus importantes en effectifs.

Puis on a fait une analyse en rapport avec la localisation de la CSP sur les voies biliaires, et elle aussi était non concluante ($p=0,26$).

Nous avons procédé au calcul de la moyenne du « mayo risk » qui était, pour le stade 1 de 1,31, Pour le stade 2 de 1,8, Pour le stade 3 de 2,37, et Pour le stade 4 de 2,98.

Nous avons constaté que plus le « mayo risk » était élevé plus le nombre de cirrhose était important.

Quand le « Mayo risk » est inférieur ou égal à 0, le risque est faible, entre 0 et 2 le risque est intermédiaire, plus de 2 le risque est élevé.

Le score « Mayo risk » est un élément prédictif de développement de cirrhose.

Selon des études récentes, de nouveaux facteurs ont été rapportés notamment le rôle des bio marqueurs spécifiques de la fibrose, rôle prometteur des protéines notamment le collagène, le C3M et le proC3 qui sont considérés comme des marqueurs pronostics de la progression de la fibrose (277).

3.4. Overlap syndrome

Au cours du suivi des patients atteints d'overlap syndromes, 5 (23,81%) étaient au stade de cirrhose, et étaient classés selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade A chez 1 patients (4,76%), stade B chez 2 patients (9,52%), stade C chez 2 patients (9,52%).

Selon Ben Hriz F et al, la découverte à un stade de cirrhose était plus fréquente chez les patients ayant un Overlap syndrome avec un taux de 21%, et la découverte de la maladie à un stade précoce était dans 17 % des cas (246).

Nos chiffres sont identiques avec ceux des données de la littérature.

3.5. Maladie de Wilson

Au cours du suivi des patients atteints de la maladie de Wilson, les 6 (100%) patients étaient au stade de cirrhose, et sont classés selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade B chez 3 patients (50%), stade C chez 3 patients (50%).

La cirrhose se constitue à un stade très précoce de la maladie, mais elle reste longtemps compensée ; parfois les complications sont le motif qui révèle l'existence de la pathologie. Les manifestations cliniques sont souvent tardives, ce qui explique le retard diagnostic.

Pour retrouver des signes prédictifs de cirrhose, nous avons évalué la fibrose corrélée à plusieurs paramètres et marqueurs biochimiques, nous n'avons relevé aucun résultat positif capable d'être exploité.

Nous avons ensuite calculé le score de NAZER, et on a constaté que, plus la fibrose était importante, plus le score de Nazer était élevé.

Nous avons ensuite couplé la stéatose à la fibrose, et nous avons constaté que, plus la fibrose était importante plus la stéatose l'était.

D'autres travaux méritent notre attention notamment, celui de Ferenci P qui rapporte que les femmes ordinairement présentent une aggravation hépatique et une évolution vers la cirrhose plus que les hommes avec plus de complications et un taux supérieur d'hépatites fulminantes (278).

3.6. Hémochromatose

Au cours du suivi, les 5 patients étaient au stade de cirrhose et sont classés selon la classification de Child-Pugh comme suit, stade A chez 1 patients (20%), stade B chez 2 patients (40%), stade C chez 2 patients (40%).

Une évaluation initiale de la maladie est nécessaire : Existe-t-il une cirrhose ou non car elle constitue un risque au développement d'un CHC, qui persiste malgré un traitement bien conduit.

Nous avons étudié les patients cirrhotiques par rapport au sexe et à la tranche d'âge, et nous avons conclu malgré notre faible effectif, que l'âge est un élément prédictif de survenue de la cirrhose.

Puis on a fait une évaluation par rapport au taux de la ferritinémie, et on a constaté que plus la ferritinémie était élevée plus le stade de la fibrose était important.

Récemment, plusieurs auteurs ont démontré que la fréquence de survenue d'une cirrhose était élevée quand la ferritinémie initiale était supérieure à 1000 µg/l et justifiait la réalisation d'une PBH (279).

Selon Adams P C, les patients qui ne présentent initialement ni hépatomégalie, ni hypertransaminasémie et dont la ferritinémie est inférieure à 1000 µg/L, le risque de fibrose et de cirrhose est extrêmement réduit (189).

Nous retenons que le taux de la ferritinémie est un élément prédictif de cirrhose.

Nous avons fait ensuite une analyse de la stéatose couplée à la fibrose, et nous avons conclu que, plus la stéatose était importante, plus la fibrose l'était plus.

Des études ont montré chez plus de 25% de la fratrie des malades atteints d'hémochromatose, auxquels on a pratiqué une biopsie hépatique, que l'activité était importante, et que 10 - 15% des cas avaient un certain degré de fibrose hépatique avec 3% qui étaient déjà au stade de cirrhose où un dépistage familial doit être recommandé **(178)**.

3.7. NASH syndrome

Au cours du suivi, 17 (63%) patients étaient au stade de cirrhose et étaient classés selon la classification de Child-Pugh comme suit : stade A 2 patients (7,4%), stade B 7 patients (25,92%), stade C 8 patients (29,62%).

Selon les données de la littérature, 10-25% des NASH syndromes sont diagnostiqués au stade de cirrhose **(199, 203, 206)**. Selon Sanyal AJ, la NASH progresse vers la cirrhose dans 15-20% **(280)**.

Pour évaluer les facteurs prédictifs de cirrhose nous avons couplé les cirrhotiques au sexe et à la tranche d'âge, et nous avons constaté que plus l'âge avançait plus la NASH était présente, de même, selon Farrell G C, plus l'âge du malade était avancé plus le risque de développer une cirrhose était augmenté **(204)**. Une étude menée en 2001 aux USA, en Virginie a montré que, la gravité de la NASH augmentait avec l'âge et elle est plus fréquente chez les populations urbanisées **(203, 204, 207)**.

Le calcul du degré de la fibrose par rapport au taux des ASAT a montré que, plus le taux des ASAT était important plus le degré de fibrose était élevé ($P=0,043$).

Le taux moyen des ASAT était de 82 UI/L en F2, versus 125 UI/L en F3 et 145 UI/L en F4.

Dans notre travail, le degré de fibrose est corrélé au rapport ASAT/ALAT ; en effet lorsqu'il était supérieur à 1 le degré de fibrose est plus élevé.

Nous constatons que le taux des ASAT et le rapport ASAT/ALAT sont des éléments prédictifs de l'évolution vers la cirrhose.

De même le degré de fibrose est corrélé au BMI, en ce sens que plus le BMI est plus important, plus ce degré est élevé.

Nous constatons que le BMI est un élément prédictif de l'évolution vers la cirrhose.

Concernant la stéatose elle est également corrélée au degré de fibrose qui est plus marquée lorsque la stéatose est importante.

Pour ces patients une perte de poids de 10-30 Kg est recommandée, mais elle doit être faite lentement pour stabiliser la stéatose du foie, car une diminution rapide peut conduire à une fibrose voire une cirrhose. Il est donc recommandé une perte de poids de 500g/semaine chez les adolescents et de 1400-1600 g par semaine chez les adultes **(200)**.

Selon Boudabous M, au cours des NASH l'obésité, l'insulinorésistance, et le diabète sont prédictifs de cirrhose. Un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 est prédictif d'une fibrose supérieure ou égale à F2 **(281)**.

V.-DISCUSSION

Selon Sanyial, les facteurs de risque sont les ASAT élevées, l'âge, l'obésité, l'inflammation, la ballonisation et la fibrose augmentée **(280)**.

Au total les éléments prédictifs du développement de la cirrhose au cours de la NASH étaient:

- Un âge avancé
- L'existence d'un diabète
- Une Dyslipidémie
- Un BMI supérieur à 30
- Une HTA
- Un taux de triglycérides supérieur à 1,7 mmol/L
- Un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1
- IR HOMA
- Une Ferritinémie supérieure à 500ng/ml
- L'inflammation et la ballonisation

4. COMPLICATIONS ET DECES

- Thrombose portes :

Dans notre étude on a souvent été confronté à l'existence de thromboses portales, qui est une complication fréquente au cours de la cirrhose, elle est soit cruorique en rapport avec une hypercoagulabilité ou secondaire à un CHC. Les données de la littérature rapportent qu'elles sont retrouvées généralement dans 5-20% des cirrhoses **(282)**.

Dans notre étude elles étaient retrouvées dans 14,62% des cas, dont 68,75% étaient des femmes. Elles étaient révélatrices du CHC dans 3 cas.

- Décès :

Nous avons relevé dans notre série 27 décès (12,37%), dont 44,44% avaient une HAI, 22,22% avaient une CBP et 11,11% avaient une CSP.

Les hommes représentaient 22,22% de tous les décès, par contre les femmes représentaient 77,77%.

Les tranches d'âge de 41-60 ans et les plus de 60 ans sont les plus fréquent dans la cohorte de décès par des taux respectifs chacun de 33,33%.

- Dégénérescence :

11 cas de dégénérescences ont été notés dans notre étude (5,02%), répartis comme suit :

- CHC : 7 cas
- Cholangiocarcinome : 3 cas
- Cancer du côlon : 1 cas

4.1. HAI :

- Les principales complications vues dans notre série étaient l'hémorragie digestive chez 24 patients (30,76%), une ascite chez 19 patients (24,35%), une encéphalopathie hépatique chez 6 patients (7,69%) et un carcinome hépatocellulaire chez 3 patients (3,84%). Nous avons noté aussi le développement chez deux de nos patients HAI type 1 de lymphome malin non hodgkinien. Cette entité est retrouvée quelques fois dans les maladies auto immunes, expliquée par le traitement immunosuppresseur qui perturbe les fonctions immunitaires **(283)**. Selon Strassburg C P, sans traitement 50 à 90% des patients vont décéder dans les 3 et 10 ans **(2, 29)**. Avec traitement 80% des malades ont une rémission clinique et biologique sur 3 ans, mais ces malades sont en général au stade du syndrome d'H T P avec un risque hémorragique présent en rapport avec une rupture de VO et est estimé à 15% **(8)**.
- Le décès était l'apanage de 12 patients (15,38%), 9 patients (11,53%) HAI type 1 et 3 patients (3,84%) HAI type 2, dont deux suite à une hépatite aigüe fulminante. La mortalité dans la série tunisienne de Debbeche et al était de 17 % **(244)**. Le développement d'un carcinome hépatocellulaire est faible par rapport aux autres hépatopathies chroniques et est estimé à 7% **(8, 26)**.

4.2. CBP :

- Les principales complications observées sont l'hémorragie digestive chez 24 patients (37,5%), une ascite chez 31 patients (48,43%) et une encéphalopathie hépatique chez 7 patients (10,93%). Dans l'étude marocaine menée par Afifi R et al, la cirrhose était décompensée dans 35% des cas, 17,5% des cas ont présenté une ascite, 15% des cas une décompensation hémorragique, 2,5% des cas une encéphalopathie chronique, 7,5% des cas sont décédés par insuffisance hépatocellulaire sévère et 2,5% des cas par une hémorragie digestive importante **(249)**. Les patients de notre étude étaient déjà au stade des complications, qui sont nettement élevées par rapport aux autres séries. Selon Strassburg C P, les malades non traités ont une survie globale de 12 ans, la moyenne de survie après l'apparition des premiers symptômes est de 5 ans avec une variation de 1 à 18 ans **(4)**; 31% des malades développeront des varices œsophagiennes et après leur apparition, le taux de survie à 3 ans est de 59% et de 46% seulement après un premier épisode hémorragique **(53)**. Après 10 ans d'évolution, 20% développeront une ascite, 10% feront une hémorragie par rupture de VO et 12,6 % des cas feront une encéphalopathie hépatique **(44)**. 15-25% des cas développeront une insuffisance hépatocellulaire sur une période de 5 ans (ascite, encéphalopathie, ictère). La survie sans transplantation des répondeurs au traitement est identique à celle d'une population normale **(63)**. Les formes

asymptomatiques ont un meilleur pronostic, d'où l'intérêt de diagnostiquer les malades à un stade précoce **(72)**.

- Le décès était observé chez 6 patients (9,37%). Dans notre étude le carcinome hépatocellulaire était observé chez 1 patiente (1,56%) âgée de 62 ans au stade de cirrhose classée child C14 et qui était en échec de traitement. Selon Afifi R et al, 2,5% des cas ont développé un carcinome hépatocellulaire **(249)** et dans une étude néerlandaise menée par Brandhagen D J et al, sur une moyenne de suivi sur 73 mois, le risque de dégénérescence a été calculé à 13%, et qui a conclu que le risque du cancer du sein était multiplié par 1,8, le risque du cancer de la vessie était multiplié par 5 et le risque du CHC et du cholangiocarcinome était multiplié par 9,4 **(284)**.

4.3. CSP :

- Les principales complications relevées étaient l'hémorragie digestive chez 2 patients (11,11%), une ascite chez 2 patients (11,11%), une encéphalopathie hépatique chez 2 patients (11,11%), la diarrhée avec stéatorrhées chez 9 patients (50%) et les ostéopathies chez 8 patients (44,44%).

Selon Chazouilleres O, l'évolution est variable d'un patient à un autre mais pas de régression spontanée, la progression est lente et insidieuse. La médiane de survie était auparavant de 9-12 ans, actuellement elle a été améliorée dans les séries récentes à 18 ans **(92)**.

- Cinq dégénérescences (27,78%) ont été constatées dans notre étude 3 cholangiocarcinomes, 1 CHC et 1 cancer du colon (sigmoïde).

Les trois cholangiocarcinomes sont survenus chez des hommes de 43 ans, 74 ans et 71 ans. Deux avaient une localisation sur les voies biliaires intra et extra hépatiques et un uniquement sur les voies biliaires intra hépatiques.

Le cancer du colon est survenu chez un homme de 35 ans originaire d'Oran porteur d'une maladie de Crohn, diagnostiqué en 2009. Une colectomie totale a été pratiquée avec conservation du rectum avec anastomose termino-terminale, il a été classé C1 de Dukes. Selon Jarlot C et al, 9,9% des cas de CSP avaient développé une néoplasie colique et 8,6% un cholangiocarcinome **(285)**.

Selon Yanai H et al, 4,41% des cas ont été diagnostiqués avec cholangiocarcinome, 4,41% ont été diagnostiqués avec un cancer du côlon **(259)**.

La CSP en elle-même constitue un état pré cancéreux selon Fevery J, et dans 10-30% des cas, il se développe un cholangiocarcinome avec un risque multiplié par 161 par rapport à la population générale **(117, 118)**. Des études en Suède, ont montré qu'il se développe moins d'un an après que le diagnostic de CSP ait été posé **(101)** et il est maximum durant les 3 premières années de la découverte de la CSP. Son incidence annuelle est de l'ordre de 1% **(92)**. Il atteint le plus souvent les voies biliaires extra hépatiques et il est de mauvais pronostic. Dans la majorité des cas la survie est inférieure à un an.

Le diagnostic de cholangiocarcinome est basé sur les CA19-9 supérieures à 130 avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 98% ; il est parfois compliqué par le manque de sensibilité des examens radiologiques puisque les tumeurs se développent fréquemment en intra-muros et sont diagnostiquées à un stade avancé, empêchant toute thérapeutique curative **(101)**. Cependant il y a des signes évocateurs à la radiologie qui sont l'apparition d'une masse intra hépatique à limites nettes, une lacune intracanalair polyplôide d'au moins 1 cm, un épaissement supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire **(92)**.

Un indice a été établi avec une performance de 86% pour le diagnostic du cholangiocarcinome et est calculé comme suit : $CA19-9 + (\text{âge} \times 40)$. S'il est supérieur à 400 il est dit positif **(92)**. De grands espoirs sont portés sur le PET-scan **(92)**.

Pour ce qui est de l'hépatocarcinome, il peut être présent avec des métastases ganglionnaires qui sont présentes dans les 2/3 des cas au moment du diagnostic, d'où l'intérêt des marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE ; il complique 5-15% des cholangites sclérosantes primitives **(14, 64, 88)** et son incidence est de 1,5% par an **(4, 14, 120)**, avec un risque beaucoup plus élevé s'il y a une association avec une RCH ou une consommation d'alcool **(4, 14)**.

Pour ce qui est du cancer du colon, la fréquence de celui-ci compliquant une colite est plus élevée avec une association à la CSP que sans celle-ci **(14)**, le risque est multiplié par dix **(101)** et il est estimé à 20-31%. Chez les malades atteints de RCH sans CSP le risque est de seulement 5% **(98, 100)**. Il augmente encore plus après transplantation imposant un suivi endoscopique tous les ans **(14)**. Il se développe plus chez ceux qui présentent une RCH, que ceux qui ont une maladie de Crohn ou une colite indéterminée **(63, 96)**. La colectomie totale ne modifie pas l'évolution de la CSP **(98)**. La survie médiane est de 10-15 ans. 30 à 40% de décès se voient après 5 à 7 ans d'évolution. En plus chez les colectomisés avec une CSP, une pochite est retrouvée dans 71% versus 30% chez les non CSP **(100)**. Des varices péristomiales peuvent survenir chez les patients avec iléostomie après proctocolectomie pour une MICI. Le saignement peut être très sévère **(94)**.

La série britannique de Good et al quant à elle a enregistré 9,2% de décès, 4,2% étaient due au cancer colorectal et 3% due au cholangiocarcinome **(258)**.

Les facteurs de risque de dégénérescence sont d'après Mauss S et al, **(101)** le sexe masculin, une bilirubinémie élevée, une hémorragie digestive, une proctocolectomie, une RCH avec dysplasie ou néoplasie colique, la durée d'évolution de la MICI, le tabagisme et l'alcool.

4.4. Overlap :

- Les principales complications vues étaient l'hémorragie digestive chez 1 patient (4,76%), une ascite chez 3 patients (14,28%) et une encéphalopathie hépatique chez 2 patients (9,25%).

4.5. Wilson :

- Les principales complications observées sont l'hémorragie digestive chez 2 patients (33,33%), une ascite chez 3 patients (50%), un syndrome hépatorénal chez 1 patient (16,66%) et une encéphalopathie hépatique chez 1 autre (16,66%). Selon Schilsky M, après un traitement, l'évolution favorable et les changements se produisent au cours des 6-12 premiers mois, et l'amélioration se poursuit les prochaines 3-4 années à un rythme plus lent, et probablement pendant de nombreuses années après, par rapport à la régression de la fibrose hépatique **(168)**.
- Dans notre étude nous avons eu un décès, il s'agit d'une patiente qui a fait un syndrome hépatorénal avec insuffisance hépatocellulaire grave, elle était au stade de cirrhose et a totalisé 6 au score de Nazer.

4.6. Hemochromatose :

- Les principales complications observées étaient l'hémorragie digestive chez 2 patients (40%), une ascite chez 3 patients (60%), une encéphalopathie hépatique chez 2 patients (40%) et un CHC chez 2 patients (40%).
- Deux décès étaient notés, les deux suite à un CHC avec insuffisance hépatocellulaire grave et hémorragie digestive.
La hantise d'une dégénérescence persiste malgré un traitement. Selon Bacon BR, les critères de risque pour le CHC sont le sexe masculin, la cirrhose, et l'âge de plus de 50 ans. La dégénérescence est présente même chez les malades traités du moment que la fibrose existe ; d'où l'intérêt de diagnostiquer cette pathologie précocement **(188)**. Le risque de sa survenue est de l'ordre de 30% des cas **(182)**, pour cela un dosage de l' α fœtoprotéine et une échographie doivent être réalisés tous les 6 mois.

4.7. NASH :

- Les principales complications observées étaient l'hémorragie digestive chez 3 patients (11,1%), une ascite chez 5 patients (18,5%) avec, infection du liquide d'ascite chez un cas, un syndrome hépatorénal chez 1 autre (3,7%) et une encéphalopathie hépatique chez 4 autres (14,8%).
- Nous avons relevé trois décès dans notre étude, l'un suite à un syndrome hépatorénal, l'autre par insuffisance hépatocellulaire grave et hémorragie digestive et le dernier par tuberculose pulmonaire, qui s'est greffée sur son état dysimmunitaire.
Kuntz E, rapporte que 3% des cas développeront une IHC **(202)**. Le CHC est rare cependant il a été décrit dans la littérature **(199)**.
Selon Niederau C, 12% des malades, spécialement les diabétiques décéderont avant les 10 ans des suites des complications de la cirrhose **(203)**, 15% décéderont

de complications cardiovasculaires. Plus la fibrose est installée plus c'est un facteur de mauvais pronostic **(226)**.

5. LES SUJETS ELIGIBLES A LA GREFFE HEPATIQUE

Dans notre travail 50 patients étaient éligibles à une TH.

De grands espoirs sont attendus pour le développement d'avantage de la greffe du foie en Algérie. D'excellents résultats ont été réalisés pour les malades atteints d'hépatopathies non virales qui étaient au stade terminal de leur pathologie.

Les causes de la non réalisation de celle-ci étaient multiples

- Décès avant la TH pour les hépatites fulminantes.
- Refus des malades.
- Absence de donneur
- contre indications.

La transplantation hépatique est le traitement le plus efficace pour de nombreux patients. La survie après une transplantation du foie est en constante amélioration au cours des 20 dernières années. La plupart des centres de transplantation ont des taux de survie à un an de 85-90% et de cinq ans des taux de 75-80%.

5.1. HAI

En Europe L'HAI, représente une indication de la TH dans 2,6% des cas et dans 5,9% aux USA **(6)**. Elle est envisagée dans les stades terminaux de la pathologie.

Selon Harnois D M, chez 10- 20 % des patients atteints d'HAI, la transplantation du foie constitue l'alternative finale, et la survie est estimée dans 80-90% des cas à 5 ans **(36)**.

Les indications sont :

- Une non réponse à un traitement immunosuppresseur.
- Une aggravation du stade de l'hépatopathie.
- Une non réponse à un traitement bien conduit après 3-4 ans.
- Les stades terminaux de la maladie, cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire.

5.2. CBP

La TH est la seule option qui reste pour les malades des stades terminaux de la maladie **(45, 62)**. Elle est pratiquée s'il n'y a pas une contre-indication **(14)**.

Les indications sont :

- La bilirubinémie qui dépasse 3 mg/dL et elle devient formelle à plus de 6 mg/dL
- une cirrhose compliquée d'ascite.
- une hypertension portale sévère.
- une encéphalopathie hépatique.

- un « Mayo risk score » supérieur ou égal à 7,8
- un « Meld score » supérieur à 12.

5.3. CSP

La TH est le seul traitement dont l'efficacité est établie (**92, 89**). Elle n'est discutée que si la maladie est très avancée, mais elle doit être considérée à temps, du fait de la hantise de la dégénérescence du cholangiocarcinome. Cependant, la découverte de ce dernier au cours de la transplantation nécessite un protocole spécial (**14, 88, 131**). Il existe un risque de récurrence de la CSP après transplantation dans 20-40% des cas à 5 ans (**14, 88, 92, 133**).

Les indications sont :

- un ictère persistant avec le taux de la bilirubine qui dépasse en permanence 100 μ mol/L
- une apparition d'un syndrome d'IHC
- une ascite
- une hémorragie digestive
- une cirrhose Child-Pugh B et C
- une angiocholite grave ou des épisodes répétés d'angiocholite mal contrôlés par les antibiotiques
- une suspicion de cholangiocarcinome ou de dysplasie biliaire.

5.4. Overlap syndrome

Le recours à la transplantation n'est que de 30% à l'âge adulte.

5.5. Maladie de Wilson

Les indications sont :

- une hépatite fulminante
- un stade avancé de la cirrhose ou de l'H T P, ne répondant pas aux chélateurs

5.6. Hémochromatose

Les indications sont :

- CHC
- Cirrhose avancée

5.7. NASH syndrome

Selon Beckebaum S et al, chez les malades les plus gravement atteints, une transplantation hépatique a été proposée (**1**).

6. LA SURVIE

Sur les 219 cas diagnostiqués durant l'étude, 27 décès sont survenus après 100 mois de suivi.

Le premier décès est survenu huit mois après le diagnostic et le dernier au 42^{ème} mois.

La moyenne de survie des hépatopathies non virales est à $4,387 \pm 0,113$ ans

La probabilité de survie est de 78%.

La moyenne de survie des HAI est à $4,19 \pm 0,2$ ans, avec une probabilité de survie estimée à 60%. Les données de la littérature rapportent que la survie à 5 ans est de 50% et à 10 ans, elle est de l'ordre de 10% **(20)**.

La moyenne de survie des CBP est à $4,54 \pm 0,1$ ans, avec une probabilité de survie estimée à 80%. Selon Strassburg C P, les malades non traités ont une survie globale de 12 ans, la moyenne de survie après l'apparition des premiers symptômes est de 5 ans avec une variation de 1 à 18 ans **(4)**.

Pour la CSP la survie à 3 ans est supérieure à 85%, et à 5 ans, elle est estimée entre 70-80%.

VI.-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Ce travail multicentrique de l'ouest algérien a permis d'identifier quelques aspects épidémiologiques, cliniques et les caractères évolutifs des hépatopathie non virales, qui n'ont pas eu beaucoup d'attention pour des études approfondies.

En effet nous avons enregistré durant huit années de (2007-2014) deux cent dix neuf cas d'hépatopathies non virales, dont 78 cas d'HAI (36,61%), 64 cas de CBP (29,22%), 18 cas de CSP (8,21%), 21 cas d'overlap syndrome (9,59%), 6 cas de la maladie de Wilson (2,73%), 5 cas d'hémochromatose (2,28%) et 27 cas de NASH syndrome (12,32%).

Le sexe ratio était de 0,29 signant une prédominance féminine d'une façon générale.

Les progrès de la recherche fondamentale en biologie cellulaire, la biologie moléculaire, la génétique, l'immunologie, biochimie et de la virologie ont permis de faire un meilleur diagnostic de façon précoce et un traitement spécifique qui peut ralentir la progression de la maladie hépatique en diminuant la fibrose considérablement ou même l'empêcher tout à fait. Il est donc impératif d'identifier précocement ces patients et d'en préciser l'étiologie.

Les hépatopathies conduiront tous à la cirrhose qui est un ensemble lésionnel irréversible, associant des modifications profondes de la vascularisation du parenchyme hépatique, de la fibrose et une régénération nodulaire. L'intérêt de faire un diagnostic précoce réside dans le fait de prévenir les complications qui peuvent survenir comme les hémorragies digestives, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique mais surtout la survenue du carcinome hépatocellulaire qui est redoutable.

Le profil épidémiologique et clinique des malades de notre série est similaire dans l'ensemble à celui rapporté dans la littérature, mais avec un taux de cirrhose au moment du diagnostic plus élevé estimé à 119 cas (54,33%). Mais quels sont les paramètres prédictifs de cirrhose ?

En premier lieu une autre hépatopathie associée, l'alcool, l'âge, la stéatose, un diabète associé, un bilan lipidique perturbé, un taux d'ALAT élevé, une ferritinémie élevée, le score APRI, l'inflammation à la PBF, un score Mayo-risk élevé dans la CBP et la CSP, la consommation de tabac, la présence d'adénopathies perihépatiques et la présence des AC anti GP210 dans la CBP, l'insulinorésistance dans la NASH, un titrage très élevé des AC et le type 2 dans les HAI.

Le taux de cirrhose très élevé dans notre série pourrait être dû à un biais de sélection, effectivement les patients qui nous arrivaient étaient dans le stade de complications de leur hépatopathie. Ceci dit on ne pourrait pas exclure le retard de diagnostic.

Le délai séparant l'apparition des symptômes de celui du diagnostic n'a pas été précisé, cependant le délai entre les premières consultations jusqu'à l'arrivée dans un centre d'hépatologie a été calculé à environs 12 mois.

Un autre volet important est la place de la greffe hépatique. Notre travail comportait en dernier lieu d'identifier les cas éligibles à la transplantation hépatique.

VI.-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Cette dernière représente une alternative ultime pour les stades terminaux des hépatopathies non virales.

Nos constatations et nos conclusions nécessitent une cohorte plus large, nationale pourquoi pas ? Surtout pour les maladies de surcharge ou nous n'avons pas pu collecter un nombre important de malades. Et les limites de notre étude sont justement ce nombre restreint dans certaines hépatopathies surtout la maladie de Wilson et l'hémochromatose.

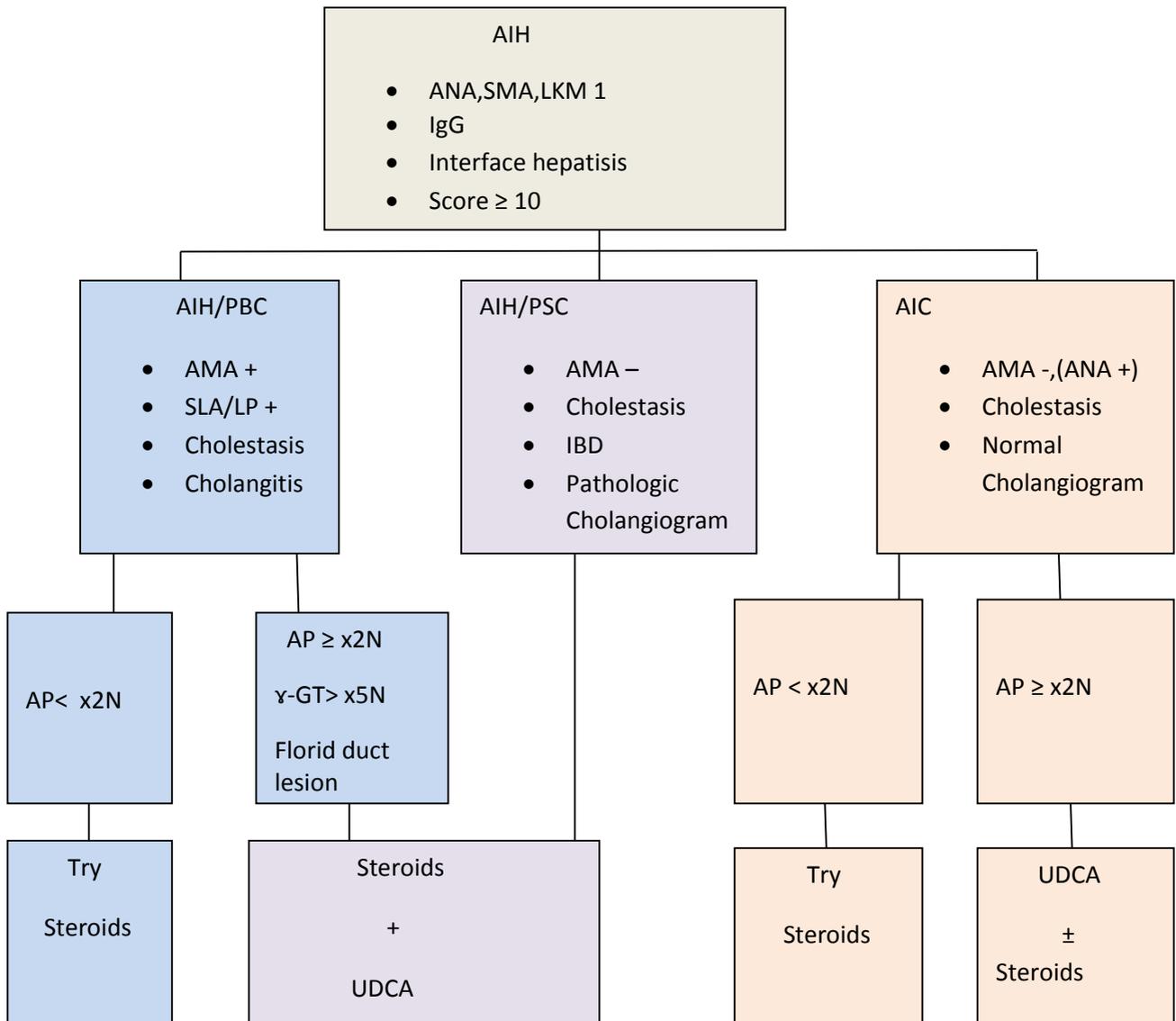
Cependant nous pensons que les malades atteints d'hépatopathies non virales sont sous diagnostiqués et souvent méconnus. Pour cela nous recommandons de:

- Créer un consortium national pour les études des hépatopathie non virales.
- Organiser des journées de formations médicales afin de ne pas méconnaître ces pathologies (NASH, overlap syndrome).
- Créer des centres d'excellences afin de mieux prendre en charge ces malades avec tout le plateau technique radiologie, anatomopathologie et médical.
- Créer des centres d'excellences pour la transplantation hépatique qui reste dans certains cas la seule alternative.
- Vacciner les malades atteints d'une hépatopathie non virale contre l'hépatite virale B pour éviter l'évolution rapide vers la fibrose et donc la cirrhose.
- Faire un dépistage chez les malades surtout ceux avec une maladie de surcharge. En dépit d'une forte prévalence de cirrhose lors du diagnostic, les patients ayant bénéficié d'un dépistage familial de maladie Wilson ou d'hémochromatose ont un maintien plus prolongé du traitement médical et ont un meilleur pronostic en termes de complication hépatique et de survie sans transplantation.

Nous envisageons de poursuivre notre étude pour mieux évaluer certains paramètres.

VI.-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

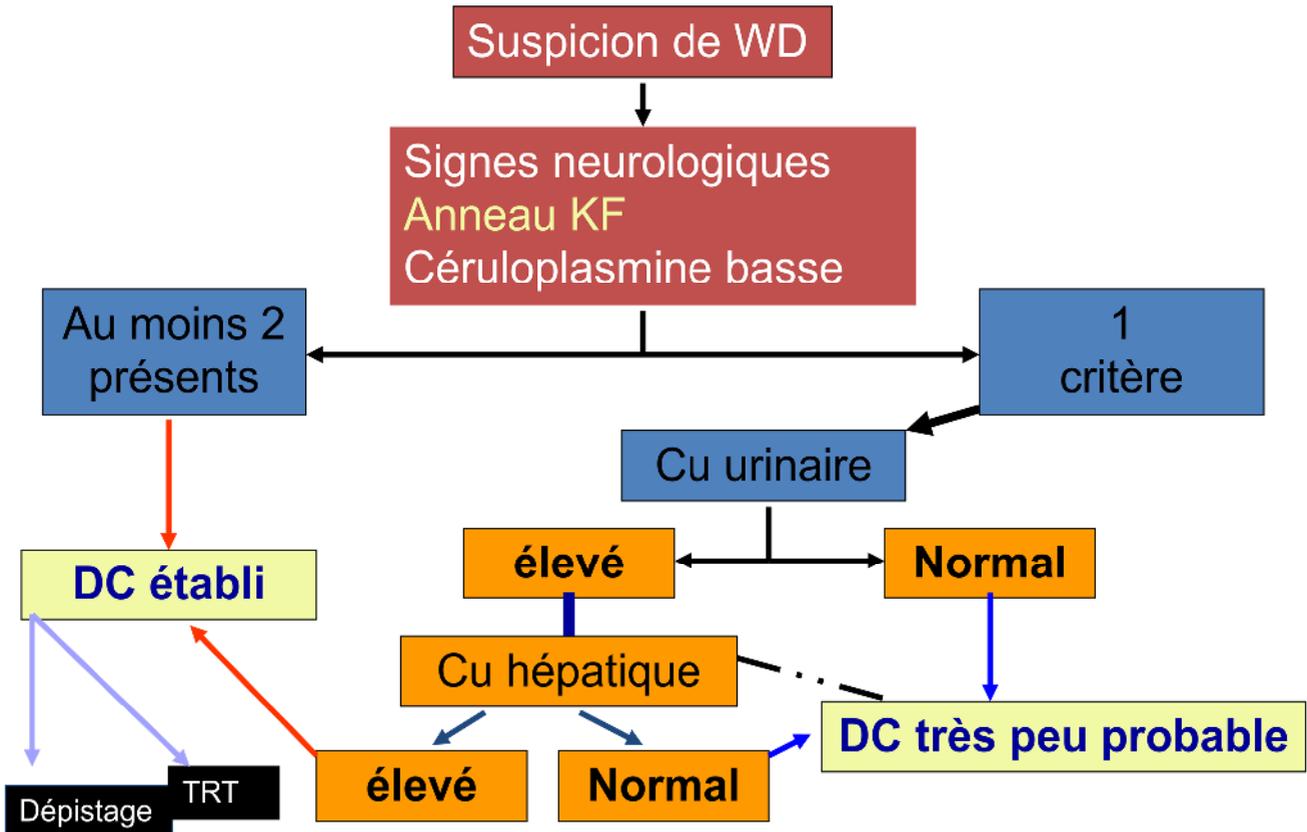
Algorithme diagnostique et thérapeutique des overlap syndromes (29).



VI.-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Stratégie diagnostique en cas de suspicion de la maladie de Wilson

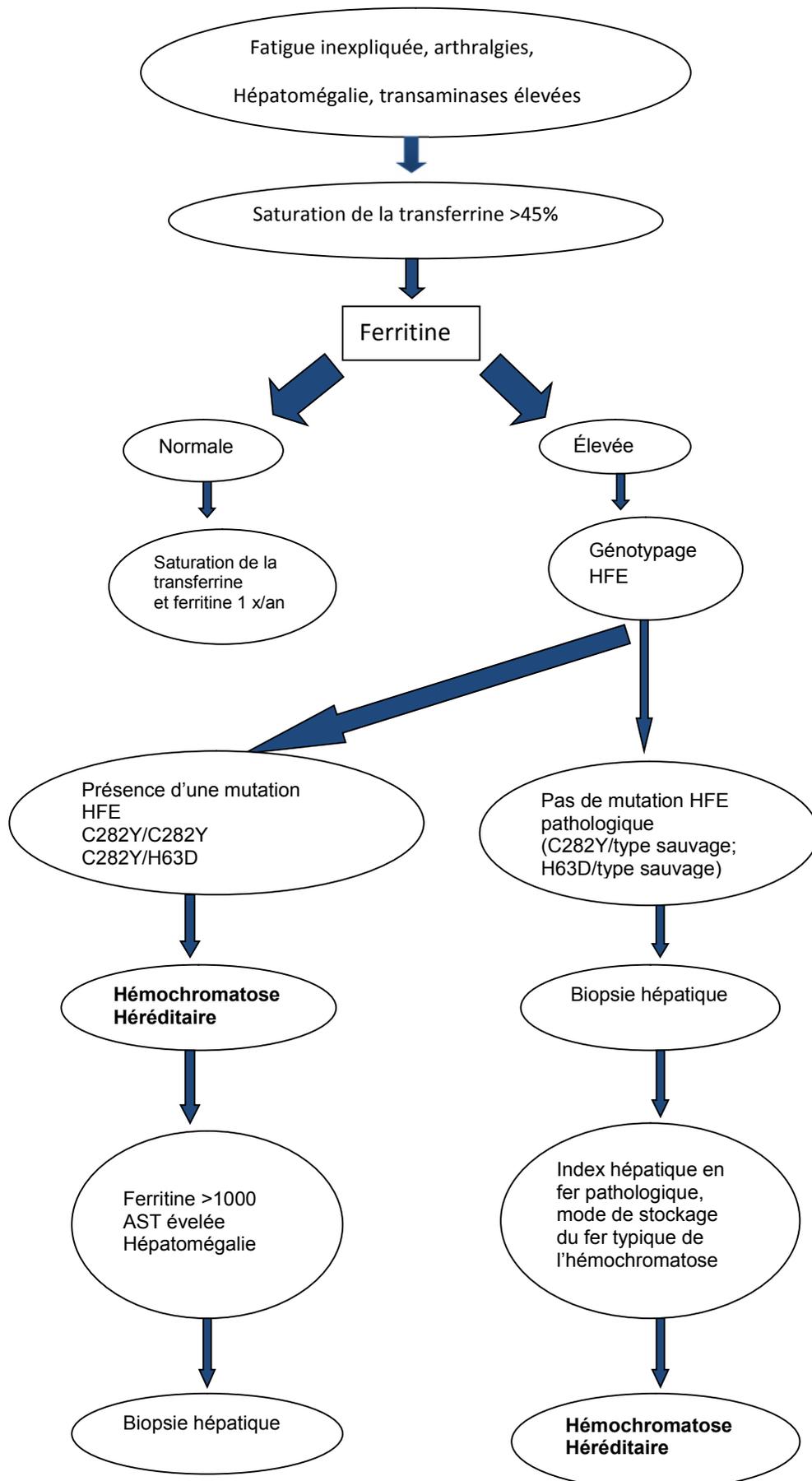
Ferenci. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. APT 2004; 19: 157–165



VI.-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'hémochromatose héréditaire

(Heim M, Hémochromatose. Forum Med Suisse 2011;11(43):755–758)



VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Beckebaum S, Gerken G, Cicinnati V R. Update in Transplant Hepatology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology A Clinical Textbook. 2012 : 349-385
2. Strassburg C P, Manns M P. Autoimmune Hepatitis. In: Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease. ELSERVIER. 2012 ; 40 : 721-737.
3. Manns M P, Bahr M J, Bantel H. Autoimmune Hepatitis. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's Diseases of the Liver, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 31 :866-874.
4. Strassburg C P. Autoimmune Liver Diseases: AIH, PBC and PSC. In: hepatology a clinical text book: Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology. A Clinical Textbook; 2015: 548-584.
5. Leuschner U. Autoimmune Hepatitis. Publisher Dr Falk Pharma, 3rd edition. 2013.
6. Czaja A J. Autoimmune Hepatitis. In: Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J.Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition.2006 ; 36 :337-348.
7. Kuntz E, Kuntz H D. Autoimmune Hepatitis. In: Kuntz E, Kuntz H D. Hepatology Principles and Practice History. Morphology Biochemistry. Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006 ; 33 :678-689.
8. Cohen S M. Autoimmune Hepatitis. In: Reddy K R, Faust T. The Clinician's Guide To Liver Disease. SLACK Incorporated. 2006 ; 5 : 105-118.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. 2010 ; 56 : 1-31.
10. Manns M P, PaumgartnerG, Leuschner U. Immunology and Liver. Kluwer Academic Publishers. 2000 : 288-295.
11. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice THIRD edition, Blackwell Publishing. 2007 ; 11 :1089-1102.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

12. Ersoz G, Vardar R, Akarca US, Tekn F, Yilmaz F, Gunfiar F, Karasu Z. Ornidazole-induced Autoimmune Hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22 (5): 494-499.
13. Czaja AJ. Drug-Induced Autoimmune-Like Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011 ; 56:958–976.
14. Benhammou J p, Erlinger S. *Maladies du foie et des voies biliaires.* 5eme édition. Paris Flammarion. Medecine science. 2007.
15. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. In : Lucey M. *Clinical Liver Disease.* AASLD. 2014.
16. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on Autoimmune Hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(9): 1035-1041.
17. Berrebi W. *Hépatologie Gastroentérologie,* Estem. 2003.
18. Geller S A. Autoimmune Hepatitis: Histopathology. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease.* AASLD. 2014.
19. Lucey MR, Vierling J M. Clinical presentation and natural history of Autoimmune Hepatitis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease.* AASLD. 2014.
20. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis. In:Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. *Liver Immunology Principles and Practice.* Humana Press. 2007 ; 20: 263-276.
21. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver Autoimmune Serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41:677–683.
22. Strassburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 127-139.
23. Johanet C, Ballot E. Hépatites Auto-immunes : Pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1. *Spectra Biologie.* 2005 ; 141 :30-34.
24. Hennes EM, Zenia M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 :169-176.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

25. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis G. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
26. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *EASL. Journal of Hepatology*. 2011 ; 55 : 171–182.
27. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54-66.
28. Gossard A A, Lindor K D. Autoimmune Liver Disease. In: Younossi Z M. *Practical Management of Liver Diseases*. Cambridge University Press. 2008 ; 10 :155-173.
29. Dancygier H. Autoimmune Hepatitis. In: Dancygier H. *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer. 2010 ; 72 : 881-894.
30. Florkemeier V. Autoimmune hepatitis. In: *Cholestatic Liver Diseases Dr Falk Pharma*; 2009:43-46.
31. Czaja AJ. Autoantibody-Negative Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012 ; 57:610–624.
32. Heurgue A, Vitry F, Diebold MD et al. Overlap Syndrome of Primary biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. Retrospective Study of Autoimmune Liver Disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007 ; 31 : 17-25.
33. Arulprakash S, Sasi AD, Bala MR, Pugazhendhi T, Kumar SJ. Overlap Syndrome: Autoimmune Hepatitis with Primary Biliary Cirrhosis. *JAPI*. 2010; 58: 452-453.
34. Manns M P, Taubert R. Treatment of Autoimmune Hepatitis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
35. Manns M et al. Budesonide 3x3mg/d versus Prednisone in Active Autoimmune Hepatitis. In: *Clinical Trials.gov*. Bethesda. National Library of Medicine US. 2009.
36. Harnois D M, Yataco M L, Nakhleh R E. Recurrence of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Primary Sclerosing Cholangitis after transplantation. in: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

37. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, et al. European Liver Intestine Transplant Association: primary liver transplantation for Autoimmune Hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010;16:461–469.
38. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcom and response to therapy of Primary Biliary Cirrhosis –Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Hepatol* 2006 ; 44 :400-406.
39. Masoodi I, Alsayari K. Acute Autoimmune Hepatitis Mimicking Metastatic Liver Disease: A case report. *World J Hepatol*2012; 4(7): 234-236.
40. Campbell M S, Faust T. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. In : Reddy K R, Faust T. *The Clinician's Guide To Liver Disease*. SLACK Incorporated. 2006 ; 4 : 87-103.
41. Borman M, Swain M G. Changing epidemiology and natural history of Primary Biliary Cirrhosis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
42. Gross RG, Odin JA. Recent advances in the epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:289-303; viii.
43. James S P. Primary Biliary Cirrhosis. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. *Schiff's Diseases of the Liver*, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 24 :680-695.
44. Lindor K D, Levy C. Primary Biliary Cirrhosis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. *Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease*. ELSERVIER. 2012 ; 41 : 738-753.
45. Poupon R. Cirrhose Biliaire Primitive. In : Chazouilleres O, Regimbeau J M. *Maladies des Voies Biliaires*. Douin editeur. 2009 ; 11:137-147.
46. Mells GF. Primary Biliary Cirrhosis: Family, genes, and bugs. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
47. Lazaridis KN, Talwalker JA. Clinical epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J. Clin. Gastroenterol*. 2007 ; 41 : 494-500.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

48. Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y. Association Polyarthrite Rhumatoïde et Cirrhose Biliaire Primitive. *Revue du Rhumatisme*. 2007 ; 74 : 496–499.
49. Zein E et al. Fumer nuit-t-il à la CBP ? *Hepatology* 2006;44:1564-1571.
50. Dancygier H. Primary Biliary Cirrhosis. In: Dancygier H. *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer. 2010 ; 73 : 895-908.
51. Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin M E. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. In : Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. *Liver immunology principles and practice*. Humana Press. 2007 ; 18 :235-248.
52. Feld J J, Heathcote E J. Primary Biliary Cirrhosis. In: Bayless T M, Diehl A M. *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Fifth edition 2005; 121: 700-706.
53. Erlinger S, Chazouilleres O, CBP. *Hépto Gastro et oncologie digestive*. 2013 ; 20 :433-440.
54. InvernizziP, RansomM, RaychaudhuriS, KosoyR, LleoA, ShigetaR, FrankeA, BossaF, AmosCI, GregersenPK, SiminovitchKA, CusiD, BakkerPIW, PoddaM, GershwinME, SeldinMF. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with Primary Biliary Cirrhosis. *European Network for Genetic-Epidemiological Studies HEALTH*. 2012 doi: 10.1038/gene.201217.
55. V. Florkemeier. CBP. In: *cholestatic liver diseases Dr Falk Pharma*; 2009:31-39.
56. Leuschner U. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis.2007; 15:1-12.
57. Kuntz E· Kuntz H D. Primary Biliary Cholangitis. In: Kuntz E· Kuntz H D. *Hepatology Principles and Practice History. Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy*. Springer. 2006 ; 32 :643-652.
58. Lindor K D, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V, Heathcote E J. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2009 ; 50 :291-308.
59. Heathcote E J, Milkiewicz P. Primary biliary cirrhosis. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third edition*, Blackwell Publishing. 2007 ; 11 :1071-1088.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

60. Lindor K D. Cholestatic Liver Disease: Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis. In : Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition.2006 ; 35 :333-336.
61. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. Orphanet J Rare Dis 2008 ; 3 :1.
62. Corpechot C. La Cirrhose Biliaire Primitive : actualites. FMC-HGE. 2013 :145-154.
63. Pariente A. Prise en charge des cholestases : êtes-vous à jour ? hépato Gastro et oncologie Digestive. 2013 ; 20 (9):791-801.
64. EASL Clinical practice guidelines:Management of cholestatic liver diseases, Journal of Hepatology, Elsevier 51;2009: 237-267.
65. Corpechot C. Cirrhose Biliaire Primitive. GCB, 2003 ; 27 :320-324 P 321.
66. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2005;25:298-310.
67. Corpechot C. Cholangiopathies Inflammatoires. Bases sémiologiques et nosologiques. Hépato Gastro oncologie digestive 2014 ; 21 :662-678.
68. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology 2006;43: 1118-1124.
69. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology. 2012 ; 56 : 198-208.
70. Selmi C, Lleo A, Invernizzi P, Gershwin M E. Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Cholangitis. In :Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press. 2007 ; 18 :235-248.
71. Devulder B, Hattron PY, Hachulla E. Medecine interne Masson. 2002.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

72. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2008 ; 48 :871-877.
73. Beuers U, Rust C, Overlap Syndromes. *Semin Liver Dis* 2005 ; 25 :311-320.
74. Dyson J, Jones D. Diagnosis and management of patients with Primary Biliary Cirrhosis. In : Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
75. Parés A. Treatment of Primary Biliary Cirrhosis: Is there more to offer than Ursodeoxycholic acid? In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
76. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of Bezafibrate in patients with Primary Biliary Cirrhosis treated with Ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012Aug22.
77. Erlinger S. Indications actuelles de l'AUDC. *Hepato gastro* 2012 ; 19 :817-822. P 818, 5.
78. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with Primary Biliary Cirrhosis and biochemical response to Ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130: 715–720.
79. Lindor K, Jorjensen RA, Therneau T, et Al. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in Primary Biliary Cirrhosis. *Mayo Clinic Proceedings*; 1997, 72:1137-40.
80. Carbone M, Mells GF, Pells G, and al. Sex and Age are determinants of the clinical phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and response to Ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 560-569.
81. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary Biliary Cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011 ; 55 :1361-1367 .
82. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonid combined with UDCA to improve liver histology in Primary Biliary Cirrhosis: a three year randomized trial. *Hepatology* 2005 ; 41 :747-752.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

83. Poupon R. Treatment of Primary Biliary Cirrhosis with Ursodesoxycholic Acid, Budesonide and Fibrates. *Digestive Diseases* 2011 ; 29 :85-88.
84. Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of Primary Biliary Cirrhosis in patients with an incomplete response to Ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 :168-171.
85. Takeuchi Y, Ikeda F. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with Primary Biliary Cirrhosis showing refractory response to Ursodeoxycholic acid. *Journal of gastroenterology and hepatology* : 26. 2011 ; 1395-1401.
86. Mason A, Luketic VA, Lindor K, Hirschfield GM, Gordon SC, Mayo MJ, Kowdley KV, Pares A, Trauner M, Sciacca CI, Beecher Jones T, Pruzanski M, Shapiro DA. Farnesoid - X Receptor Agonists: a New Class of Drugs for the Treatment of PBC? An International Study Evaluating the Addition of Obeticholic Acid (INT - 747) to Ursodeoxycholic Acid. *Hepatology*. 2010;52:357A.
87. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getashaw Y, Rush AJ. Sertaline as a first line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007 ; 45 :666-674.
88. Beckebaum S, Gerken G, Cicinnati VR. Update in Transplant Hepatology. In : Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A Clinical Textbook*, 2012 : 349-385.
89. Harnois D M, Yataco M L, Nakhleh R E. Recurrence of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Primary Sclerosing Cholangitis after transplantation. In : Lucey M. *Clinical Liver Disease. AASLD*. 2014.
90. Milkiewicz P. Liver Transplantation in Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008 ; 12 :461-472.
91. Toy H, Balasubramanian S, Selmi C, Chin-Shang Li, Bowlus C. The prevalence, incidence and natural history of Primary Sclerosing Cholangitis in an ethnically diverse population. *BMC Gastroenterology* 2011, 11:83.
92. Chazouilleres O. Cholangites Sclerosantes. In : Chazouilleres O, Regimbeau J M. *Maladies des Voies Biliaires*. Douin editeur. 2009 ; 12: 149-163.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

93. Kuntz E, Kuntz H D. Primary Sclerosing Cholangitis. In : Kuntz E, Kuntz H D. Hepatology, Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006 ; 32 :653-659.
94. Lazaridis K N, Larusso N F. Primary Sclerosing Cholangitis. In : Schiff E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's Diseases of the Liver, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 23 :665-677.
95. Lazaridis K N, LaRusso N F. Sclerosing Cholangitis. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. Textbook OF Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing. 2007 ; 11 :1103-1110.
96. Corless L, Tsai H. Primary Sclerosing Cholangitis - Current Issues in Clinical Practice. The Open Pharmacology Journal, 2012 ; 6 :45-51.
97. Worthington F, Clin Rev Allergy Immunol 2005; 28:93-103 Bergquist, J Hepatol 2005; 42:252- 256.
98. Broome U, Bergquist A. Primary Sclerosing Cholangitis, Inflammatory Bowel Disease, and colon cancer. Semin LiverDis 2006;26:31-41.
99. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on Primary Sclerosing Cholangitis. Digestive and Liver Disease. 2010 ; 42 :390–400.
100. Karlsen T H, Boberg K M, Schrumpf E. Primary Sclerosing Cholangitis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. ELSERVIER. 2012 ; 42 : 754-781.
101. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Clinical Textbook Of Hepatology. Third Edition 2012.
102. Bowlus C L. Primary Sclerosing Cholangitis: One disease or several? In : Lucey M. Clinical Liver Disease. AASLD. 2014.
103. Maggs JR, Chapman RW. An Update on Primary Sclerosing Cholangitis. Curr Opin Gastroenterol 2008 ; 24 :377-383.
104. Cullen S, Chapman R. Sclerosing Cholangitis Primary and Secondary. In:Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press. 2007 ; 19 :249-262.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

105. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:3-21.
106. Bergquist A, Glaumann H, Lindberg B, Broome U. Primary Sclerosing Cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases. *J Hepatol* 2006;44:1005-1008.
107. Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. *Textbook of Hepatology: From basic science to clinical practice 3e*. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
108. Dancygier H. Primary Sclerosing Cholangitis. In: Dancygier H. *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer. 2010 ; 75 : 911-920.
109. Chazouilleres O. Cholangite Sclerosante. *FMC-HGE*. 2008 : 143-152.
110. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder Disease in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *J Hepatol* 2008 ; 48 :598-605.
111. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Primary Sclerosing Cholangitis. *AM J Gastroenterol* 2009; 104 :855-860.
112. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ et al. Diagnosis accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 ; 4 : 514-520.
113. Law R, Todd H, Baron T H. Endoscopic management of Primary Sclerosing Cholangitis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
114. Paoletti MT, Boëlle PY, Corpechot C, Chazouilleres C, Wendum D. Biopsie Hépatique et la Cholangite Sclérosante Primitive de l'adulte: identification de nouvelles lésions histologiques utiles au diagnostic. These Anatomie et cytologie pathologiques Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2010 à l'université Pierre et Marie Curie, Paris.
115. Al Mamamri S, Djordjevic J, Halliday JS et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1,5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 329-334.
116. Angulo P, Gores G J. Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. In: Bayless T M, Diehl A M. *Advanced Therapy in Gastroenterology And Liver Disease*. Fifth edition 2005 ; 123 : 714-719.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

117. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, Diagnosis, and Therapy of Cholangiocarcinoma in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 :3123-3135.
118. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523-526.
119. Rabiee A, Levy C. Medical Management of Primary Sclerosing Cholangitis. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
120. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R et al. Hepatic and Extrahepatic Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis. *J Hepatol*, 2002 ; 36 : 321-327.
121. Boberg K M, Schrupf E. Primary Sclerosing Cholangitis. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's *Hepatology A textbook of Liver Disease*. ELSEVIER. 2012 ; 42 : 754-781.
122. Bjornson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134:975-980.
123. Chapman R W. Malignancy in Primary Sclerosing Cholangitis: Bile duct, liver, and colon. In: Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
124. Hunter M, Loughrey MB, Gray M, Ellis P, McDougall N, Callender M. Evaluating distinctive features for early diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome in adults with Autoimmune Hepatitis. *Ulster Med J* 2011;80(1):15-18.
125. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007; 45:1547-1554.
126. Florkemeier V. CSP. In: *Cholestatic Liver Diseases* Dr Falk Pharma; 2009:40-42.
127. Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman R. High dose Ursodeoxycholic acid for the treatment of Primary Sclerosing Cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008 ; 48 :792-800.
128. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, et al. High-dose Ursodeoxycholic acid for the treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2009 ; 50 : 808-814.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

129. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U and al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis, Predictors and consequences of Hepato biliary malignancy. *J Hepatol.* 2004 ; 40 : 815-822.
130. Tischendorf JJW, Geier A, Trautwein C. Current Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Liver Transplantation.* 2008 ; 14:735-746.
131. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: Is transplantation an option? For whom? *J Hepatol* 2007.
132. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I. Clinically Recurrent Primary Sclerosing Cholangitis Following Liver Transplantation: A Time Course. *Liver Transplantation.* 2008 ; 14: 181-185.
133. Cholangitis E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis after liver transplantation. *Liver transpl* 2008 ; 14 :138-143.
134. Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvanca rova M, Castedal M, Friman S, Schrupf E, Foss A, Isoniemi H, Nordin A, Holte K, Rasmussen A, Bergquist A, Vatn MH, Boberg KM. Colorectal neoplasia in patients with Primary Sclerosing Cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2012 : 1-9.
135. O. Chazouilleres, C. Corpechot, F. Gaouar, R. Poupon. Le Fénofibrate améliore les tests hépatiques dans les Cholangites Sclérosantes Primitives ayant une réponse biologique incomplète à l'acide Ursodésoxycholique. *AASLD.* 2010.
136. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, Opioid antagonists, or Rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *AM J Gastroenterol* 2007 ; 102 :1528-1536.
137. Pares A, Herrera M, Aviles J, et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 307-312.
138. Decock S, Roelandts R, Steenberg WV, and al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 637-641.
139. Czaja AJ. Overlap Syndromes. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(8): 934–947.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

140. Hirschfield G M, Heathcote E J. Overlap Syndromes. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. ELSEVIER. 2012 ; 43 : 782-789.
141. Florkemeier V. Overlap Syndromes. In: Cholestatic Liver Diseases Dr Falk Pharma; 2009:43-46.
142. Rust C, Beuers U. Overlap Syndromes among Autoimmune Liver Diseases. World J Gastroenterol 2008; 14:3368-3373.
143. Beuers U. Overlap Syndromes. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing. 2007 ; 11 :1120-1128.
144. Dancygier H. Autoimmune Overlap Syndromes. In: Dancygier H. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010 ; 77 : 925-928.
145. Leuschner U. Overlap Syndrome : Atypical manifestations of Autoimmune Hepatitis. Publisher DR. Falk Pharma. 2013.
146. Beuers U, Rust C. Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis with Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. In: Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. Liver Immunology Principles and Practice. Humana Press. 2007 ; 22 :285-292.
147. Czaja AJ. Overlap Syndromes. In: Lucey M. Clinical Liver Disease. AASLD. 2014.
148. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Etude épidémiologique du syndrome de chevauchement de la Cirrhose Biliaire Primitive et de l'Hépatite Auto-immune. À propos d'une série rétrospective de 115 cas d'hépatopathies Auto-immunes. Gastroenterol Clin Biol 2007 ; 31 : 17-25.
149. Kuntz E· Kuntz H D. Overlap Syndrome. In: Kuntz E, Kuntz H D. Hepatology Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006 ; 32 :660-661.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

150. Heathcote J. Overlap Syndromes and changing diagnosis. In: Manns M P, Paumgartner G, Leuschner U. Immunology and Liver. Kluwer Academic Publishers. 2000 : 288-295.
151. Dancygier H. Autoimmune Cholangitis. In : Dancygier H. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010 ; 74 : 909-910.
152. Niederau C. Wilson's Disease. In : Hepatology A Clinical Textbook : Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology A Clinical Textbook, 2015 : 530-547.
153. Kuntz E, Kuntz H D. Wilson's Disease. In: Kuntz E, Kuntz H D. Hepatology, Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006 :610-616.
154. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 671–685.
155. Roberts E A, Cox D W .Wilson Disease. In: Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease. ELSEVIER. 2012 ; 63 : 1110-1126.
156. Riordan SM, Williams R. The Wilson Disease gene and phenotypic diversity. J.hepatol 2001 ; 34 :165-71.
157. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. Physiol Rev 2007 ; 87 : 1011-46.
158. Schilsky M L, Tavill A S. Wilson Disease. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's Diseases of the Liver, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 35 :1024-1040.
159. Merle U, Stremmel W. Wilson's Disease. In: Dancygier H. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010 ; 81 : 1035-1044.
160. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: Clinical Management and Therapy. Journal of Hepatology.2005; 42: S13–S21.
161. Brandhagen D J, Gross JB. Metabolic Liver Disease. In: Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition.2006 ; 34 :321-332.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

162. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007; 27:123–132.
163. Cisse A, Morel Y, Coulibaly M, Souare IS, Cisse AF, Nabe A, Camara LM, Cisse B, Camara S, Bangoura SA, Sylla A, Dia H, Dasilva L. Maladie de Wilson : Étude de six formes neurologiques observées au CHU de Conakry. *Med Trop* 2004 ; 64 : 53-57.
164. Carta MG, Mura G, Sorbello O, Farina G and Demelia L. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 2012 ; 8 :102-109.
165. Catana AM, Medici V. Liver Transplantation for Wilson Disease. *World J Hepatol* 2012 January 27; 4(1): 5-10.
166. Duvoux C. Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson. *GCB* 2004 ; 28 :D202-D205, P D203.
167. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: an update. American association for study of liver diseases (AASLD). *Hepatology* 2008 ; 47 : 2089-111.
168. Schilsky M. Wilson's Disease. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* Third édition, Blackwell Publishing. 2007 ; 16 :1315-1322.
169. Brewer G J. *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management*. Kluwer academic publishers. 2003.
170. Wakim-Fleming j, Mullen k d. Wilson's disease. In: Younossi Z M. *Practical Management of Liver Diseases*. Cambridge University Press. 2008 ; 8 :131-139.
171. Shetty K. Metabolic Liver Disease. In: Reddy K R, Faust T. *The Clinician's Guide to Liver Disease*. SLACK Incorporated. 2006 ; 7 : 139-158.
172. Schilski M L. Managment ofWilson's disease. In: Bayless T M, Diehl A M. *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Fifth edition 2005 ; 124 : 720-723.
173. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of Liver Transplantation on neurological manifestations in Wilson Disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 384-386.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

174. Danadevi K, Jie D, George J, Brewer J, Michael M, Wang G, Jimo B. Wilson Disease Mutations in the American Population: Identification of Five Novel Mutations in ATP7B. *The Open Hepatology Journal*, 2009, 1, 1-4.
175. Pietrangelo A. Haemochromatosis. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* Third édition, Blackwell Publishing. 2007 ; 16 :1323-1329.
176. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol*. Elsevier 2010.
177. Janssen M, MD, Swinkels DW. Hereditary Haemochromatosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009 ; 23 :171-183.
178. Harrison S, MD, Bacon B. Hereditary Hemochromatosis. In: Bayless T M, Diehl A M. *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Fifth edition 2005 ; 125 : 724-727.
179. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. Genetique Moleculaire de l'Hemochromatose. *gastroenterol clin biol*. 2002 ; 26 :563-9.
180. Niederau C. Metabolic Liver Diseases: Hemochromatosis. In: *Hepatology A Clinical Textbook*. Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A Clinical Textbook*, 2015 : 484-506.
181. Bacon B R, Britton R S. Hemochromatosis and Iron Storage Disorders. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. *Schiff's Diseases of the Liver*, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 36 :1042-1061.
182. Niederau C. Hereditary Hemochromatosis and iron overload. In: Dancygier H. *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Springer. 2010 ; 82 : 1045-1070.
183. Janssen M, MD, Swinkels DW. Hereditary Haemochromatosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009 ; 23 :171-183.
184. Kuntz E, Kuntz H D. Haemochromatosis. In: Kuntz E, Kuntz H D. *Hepatology Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy*. Springer. 2006 :617-624.
185. Gordon D, McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary Hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *American society of Hematology*. 2009 :195-206.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

186. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the Liver: Update 2008. *J Hepatol* 2008;317-335.
187. O'neil J, Powell L. Clinical Aspects of Hemochromatosis. *Sem Liv Dis.* 2005 ; 25 :391.
188. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Vol. 54, No. 1, 2011 :328-343.
189. Adams P C. Hemochromatosis. In: Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease. ELSERVIER. 2012 ; 64 : 1127-1144.
190. Moirand R, Guillygomarc'h A, Brissot P, Deugnier Y. Diagnostic et Traitement des Hémochromatoses Génétiques. *rev prat* 2000 ; 50 ; 977-82.
191. Brissot P, Le Lan C, Berdou-Jacquet C. Suivi et Traitement d'une Hémochromatose. *Post'U* ; 2009 : 147-152.
192. Sogni P. Foie Voie biliaire et Pancreas. l'Hémochromatose. *Faculte de medecine rene descartes paris 5.* 2005:248-251.
193. Moirand R. Hémochromatose. *Gastroenterol clin biol* 2000 ; 24 :B68-B78.
194. Adams PC, Barton JC. How I Treat Hemochromatosis. *Blood journal hematology.* 2010 Vol 116 ; 3 :317-325.
195. Bacon B R. Genetic Hemochromatosis and Iron Overload. In: Younossi Z M. *Practical Management of Liver Diseases.* Cambridge University Press. 2008 ; 5 :77-97.
196. Sogni P. Dépistage de l'hémochromatose. *GCB*, 2003, 246-253, P246.
197. Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular Diagnostic and Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 1497-1511.
198. Thomson ABR, Shaffer EA, Paré P. *Principes Fondamentaux de Gastroenterologie etats pathologiques et demarches therapeutiques.* 5eme édition.2005 : 643-649.
199. Leuschner, U. *Non-alcoholic Steatohepatitis NASH.* Publisher Dr Falk Pharma. 2014.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

200. Florkemeier V. NASH. In: Cholestatic Liver Diseases Dr Falk Pharma; 2009:49-51.
201. Dancygier H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Dancygier H. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010 ; 89 : 1153-1180.
202. Kuntz E, Kuntz H D. Non-alcoholic Steatohepatitis. In: Kuntz E, Kuntz H D. Hepatology Principles and Practice History Morphology Biochemistry Diagnostics Clinic Therapy. Springer. 2006 :583-586.
203. Niederau C. NAFLD and NASH. In : Hepatology A Clinical Textbook : Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology A Clinical Textbook, 2015 : 507-529.
204. Farrell G C. Non-alcoholic Fatty Liver and Non-alcoholic Steatohepatitis. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third edition, Blackwell Publishing. 2007 ; 13 :1195-1210.
205. Czaja A J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO Clinic Scientific Press, Second Edition.2006 ; 37 :349-356.
206. Mishra P, Rafiq N, Younossi Z M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Younossi Z M. Practical Management of Liver Diseases. Cambridge University Press. 2008 ; 5 :77-97.
207. Caldwell SH. Steatohepatitis NASH. Kluwer academic publishers. 2001, 151-158.
208. Caldwell S H, Al-Osaimi A M S, Argo C K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's Diseases of the Liver, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 39 :1118-1167.
209. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic Syndrome and NASH. Clin Liver Dis Elsevier 11 (2007) 105–117.
210. Chalasani N. Who should be screened for NASH ? EASL postgraduate course Metabolic liver disease. The international liver congress TM 2015.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

211. Yang L, Diehl M A. Role of Immune Response in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In : Gershwin M E, Vierling J M, Manns M P. Liver immunology principles and practice. Humana Press. 2007 ; 26 :337-348.
212. Angulo P. Nonalcoholic Fatty liver disease. N engl J Med 2002 ; 346 : 1221-1231.
213. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005–23.
214. Mitsuyoshi H. Analysis of hepatic genes involved in the methabolism of fatty acids and iron in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.Hepatology Research. 2009 ; 39 :366-373.
215. Pariente A. Foie gras non alcoolique prise en charge. FMC-HGE 2008, 153-163.
216. Balaban YH, Sumer H, Simsek H, Durdal U, Tatar G. Metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and hepatocyte growth factor (HGF). Annals of Hepatology 2006; 5(2): April-June: 109-114.
217. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: The diagnosis and staging of Non-alcoholic Steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:525–40.
218. Noureddin M, Loomba R.Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Indications for liver biopsy and noninvasive biomarkers. In: Lucey M. Clinical Liver Disease. AASLD. 2014.
219. Promrat A and al. Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology 2004 ; 39 :188-196.
220. Sanyal AJ, et al. Endpoints and Clinical Trial Design for Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology 2011;54:344-353.
221. Adams L A. Non-invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD : How reliable is it ? EASL postgraduate course Metabolic liver disease. The international liver congress TM 2015.
222. Madiou JP. Fibroscanet score NFS pourraient permettre d'éviter plus de 50 % des biopsies. The Liver Meeting AASLD. 2013.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 223.** Zeng MD, GAO Fan J, Lun Gen LU, You Ming LI, Cheng Wei Chen, Bing Yuan Wang, Yi Min Mao. Guidelines for the diagnosis and treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Journal of Digestive Diseases* 2008; 9; 108–112.
- 224.** Puri P, Sanyal A J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In : Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. *Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease*. ELSEVIER. 2012 ; 53 : 941-968.
- 225.** Sun J C, Burke A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Reddy K R, Faust T. *The Clinician's Guide To Liver Disease*. SLACK Incorporated. 2006 ; 6 : 121-137.
- 226.** Younossi ZM et al. Pathologic Criteria for Nonalcoholic Steatohepatitis: Interprotocol Agreement and Ability to Predict Liver-Related Mortality. *Hepatology* 2011;53:1874-1882.
- 227.** Corey K E, Vuppalanchi R. Assessment and Management of comorbidities including cardiovascular disease in patients with Nonalcoholic fatty liver disease. In : Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.
- 228.** Neuschwander B, Tetri B A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Bayless T M, Diehl A M. *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Fifth edition 2005 ; 116 : 671-674.
- 229.** Serfaty L. Traitement de la Stéatohépatite non alcoolique autre que celui de la cause. *Journee d'hepatologie*, EPU Paris 7, 11 Janvier 2014.
- 230.** Schalm SW, Von Hoek B. Treatment of Non-alcoholic steatohepatitis. Role of Ursodeoxycholic acid. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Kluwer academic Publishers, Dordrecht 2001 :185-187.
- 231.** Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen SA et al. Betasine, a promising new agent for patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 91 : 2711-2717.
- 232.** Lavine JE. Vitamin E Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in children: a pilot study. *J pediatry* 2000; 136: 734-738.
- 233.** Watt K D. Liver Transplantation and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In : Lucey M. *Clinical Liver Disease*. AASLD. 2014.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

234. Perlmutter D. α 1 Antitrypsin Deficiency. In: Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease. ELSEVIER. 2012 ; 65 : 1145-1154.
235. Perlmutter D H. α 1-Antitrypsin Deficiency. In : Schiff, E R, Sorrell M F, Maddrey W C. Schiff's Diseases of the Liver, Lippincott Williams & Wilkins. 10th Edition. 2007 ; 37 :1064-1084.
236. Serres FJ, Blanco I and Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of Alpha-1 Antitrypsin eDeficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. Clin Genet 2003; 63: 490–509.
237. Denden S, Lakhdar R, Leban N, Daimi H, El Hayek D, Knani J, Perrin P, Lefranc G, Ben Chibani J, Haj Khelil A. Mise au point: Déficit en Alpha 1 Antitrypsine. Rev Med Genet Hum, 1:26-33.
238. Tanash et al. Survival in severe Alpha-1-Antitrypsin deficiency PiZZ. Respiratory Research 2010, 11:44.
239. Dancygier H. Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. In: Dancygier H. Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer. 2010 ; 83 : 1071-1076.
240. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review. Am J Gastroenterol 2008;103:2136–2141.
241. Nathan S D, Stoller J K. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and the Liver. In: Younossi Z M. Practical Management of Liver Diseases. Cambridge University Press. 2008 ; 9 :140-154.
242. Teckman J H. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and related disorders. In : Rodés J, Benhamou J P, Blei A T, Reichen J, Rizzetto M. Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice Third édition, Blackwell Publishing. 2007 ; 16 :1330-1335.
243. Carrell RW, Lomas DW. Alpha 1 Antitrypsine Deficiency. A model for conformational diseases. N England journal Med 2002 ; 346 (1) : 45-53.
244. Debbeche R, Maàmouri N, Ajmi S, Azzouz MM, Ben Mami N, Dougui M H, Filali A, Ghorbel A, Khedhiri F, Krichene M S, Najjar T, Saffar H, Zouari B. L'HAI en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas. La Tunisie Médicale - 2010 ; Vol 88, n°011 : 834 – 840.
245. (Lahcene M, Oumnia N, Chiali N, Benzaghrou L. Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. Journal Africain d'Hépatogastro-entérologie December 2013, Volume 7, Issue 4, pp 220-224).

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 246.** Ben Hriz F, abbessi H, Naïja N, Maamouri M, Chouaib S, Belkahla N, Ouerghi H, Chaabouni H, Ben Mami N. Les hépatopathies auto-immunes : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A propos d'une série tunisienne de 75 cas. GCB-03-2009-33-HS1-0399-8320.
- 247.** Golli L, Fathallah N, Ben Slama A, Kahloun A, Jmaa A, Ajmi S. Association des différentes hépatopathies auto-immunes à d'autres maladies auto-immunes. GCB mars 2009, Vol 33 : Doi : 10.1016/S0399-8320(09)72774-5.
- 248.** Weiler-Normann C, Wahl I, Weigard C, Glaubke C, Lohse A W, Rose M, Schramm C. Anxiety and depression in patients with HAI. Journal of hepatology, supp 1 ; 52,2010 :S433.
- 249.** Afifi R, Ajana F Z, Benazouz M, Benelbarhdadi I, Boussaeden A, Chouqui N, Essaid A, Essamri O. Profil épidémiologique et clinique de la cirrhose biliaire primitive au Maroc. Gastroenterol Clin Biol, 2008, 32 P15.
- 250.** Mahmoudi M, Ben Mustapha N, Serghini M, Béjaoui M, Fekih M, Matri S, Kallel L, Boubaker J, Filali A. Maladies auto-immunes associées à la cirrhose biliaire primitive. La Revue de Médecine Interne, Volume 35, P A160.
- 251.** Afredj N, Amir Z C, Asselah F, Boucekkine T, Boudjema K, Debzi N, Guessab N, Nani A. Cirrhose biliaire primitive : une série de 52 cas. JFHOD 2010.
- 252.** Corpechot C et al. Facteurs de risques de la CBP. J Hepatol 2010; 53: 162-169
- 253.** Varyani F, West J, Card T. An investigation into the association between E Coli urinary tract infection and developpement of PBC, a case control study. Gut 2009 ; 58 (supp II) : A345
- 254.** Hegade VS, Mells GF and al. A comparative study of pruritus in PBC cohorts from UK, USA and Italy. J of Gast. 2015 ; vol 62 : S 263
- 255.** Lakina V, Barakaskiena A, Speiciene D, Valantinas J. histological steatosis presentation in PBC patients correlate with body mass index, diabete mellitus comorbidity and indices of bile ductules injury. Gut 2009 ; 58(supp II) : A343
- 256.** Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. J Bone Miner Metab. 2008; 26(4):379-84
- 257.** Chouaïb S, Abbes L, Ouerghi H, Mâamouri N, Azaïz O, Ben Hriz F, Belkahla N, Chaabouni H, Menif E, Ben Mami N. Cholangite sclérosante primitive : données épidémiologiques et cliniques. À propos d'une série tunisienne. GASTROENTEROL CLIN BIOL, 2008, 32 P20

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 258.** Good EC, Scrivastava B, Clarck AB, Spiess K, Hisshfield GM, Gelson WTH, Trivedi PJ, Mells GF, Sandford RN, Alexander GJ, Chapman RW, Rushbrook SM. Early clinical feature associated with long term risk of transplantation in PSC result from the UK PSC consortium. *Journ of Hepatol.* 2015 : S230
- 259.** Yanai H, Matalon S, FlissIsakov N, Santo E, Dotan I. Primary sclerosing cholangitis: A case series and natural history. *Journal of Crohn's and Colitis.* Volume 6, Issue Supplement 1. Pp. S90 - S90
- 260.** Wellge BE, Sterneck M, Tenfel A, Rust C. Fertility and pregnancy in PSC. *J of hepatology, supp 1 vol 52 ; 2010 :S434*
- 261.** El Machkour M, Babakhouya A, El Ouali O, Chouki S, Hida M, Maaroufi M, Belahsen M F, Messouak O. La maladie de Wilson – A propos de sept cas et revue de la littérature. *African Journal of Neurological Sciences.* 2011vol 30, vol 1.
- 262.** Sobesky R, Jean Marc T, Woimant F, Hillion S, Betourne S, Samuel D, Duclos Vallee JC. Évaluation de la fibrose par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) chez les patients avec des formes neurologiques et hépatiques de la maladie de Wilson. *GASTROENTEROL CLIN BIOL,* 2008, 32 :P196.
- 263.** Bono W, Moutie O, Benamar A, Aidi S, Al alaoui-Faris M, Yahiaoui M, Chkili T. La maladie de Wilson étude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas. *Rev Med Interne.* 2002 ; 23 :419-31
- 264.** Panagariya A, Sureka R K, Sharma AK, Dev A, Agarwal N. Wilson's disease: A study of 21 cases from north-west India. DOI: 10.4103/0972-2327.37819
- 265.** Mahmoudi A, N'Kontchou G, Lemoine M, Reboul-Marty J, Ziolo M, Bourcier V, Grando Lemaire V, Ganne Carrie N, Nahon P, Trinchet J C, Beaugrand M. Faisabilité et performance du Fibroscan® pour le diagnostic de la fibrose hépatique au cours de la stéatose et de la stéatohépatite non alcoolique : une étude monocentrique. *GASTROENTEROL CLIN BIOL,* 2008, 32 : A151.
- 266.** Diaz E, Crombe V, Hollebecque A, Boubchir R, Callafé R, Demol B, Catala P, Vandamme H, Manolache O, Cassagnou M, Plane C. Prévalence de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) chez des patients obèses éligibles pour une chirurgie bariatrique et corrélation avec l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR). *GASTROENTEROL CLIN BIOL,* 2008, 32 :A83.
- 267.** Wasmuth HE, Lammert F, Matern S. Genetic risk factors for hepatic fibrosis in chronic liver diseases. *Med Klin (Munich).* 2003 Dec 15;98(12):754-62.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

268. Véronique Grando-Lemaire, Farhad Kazemi, Jean-Claude Trinchet. Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie. *La revue du praticien*. 2005 : 55
269. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, Myers RP, Muntenau M, Ratziu V, Manns M, Vogel A, Capron F, Chedid A, Bedossa P; PANFIBROSIS Group. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):257-65
270. Heurgue-Berlot A, Joupance P, Vitry F, Bernard- Chabert B. Impact of age on natural history and response to treatment of type 1 autoimmune hepatitis. *Gut* 2009 ; 58 supp II : A343.
271. Salmon C, Hoeroldt B, Duke A, Mcfarlane E, Gleeson D. Hepatic steatosis in patients with HAI prevalence, progression and possible signifiacnce. *J of Hepato, supp 1 ; vol 52, 2010 :S431*
272. Punstinen L, Mustonen H, Arkkila P, Boyd S, Awola J, Farkkila M. Pronostic value of liver histology in autoimmune hepatitis. *Jour of Gastroenterology*. 2015 vol 62 : S787
273. Nakamura M, Ito M, Yamamoto K, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E. Positive Anti GP 210 anti bodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis wich induce jaudice type progression of PBC in japanese patients. *J of Hepato*. 2010 ; Supp n 1, vol 52 :S428
274. Castellano L, De Sio I, Silvestrino F, Marmo R, Del Vecchio Blanco C. Cholelithiasis in patients with chronic active liver disease: evaluation of risk factors. *Ital J Gastroenterol*. 1995 Oct-Nov;27(8):425-9.
275. Corpechot C et al. L'anticorps anti-gp 210 est un marqueur d'évolution péjorative de la cirrhose biliaire primitive. *AASLD 2005*, abstract 685 actualisé.
276. Harms MH, Lammers WJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Nevens F, Thorburn D, Mason AL, Kowdley KV, Ponsioen C, Corpechot C, Janssen HL, Hirschfield GM, Mayo M, hepatic decompensation in PBC-result of an international follow up study of 2326 patients0. *J of hepatology*. 2015 ; vol 62 :S795
277. Karsdale M. Does a PSC specific fibrosis biomarker profile existe ? *EASL 2015.*)
278. Ferenci P, Merk U, Zloukouska A, Bruha R. impact of gender on the clinical presentation of Wilson disease. *J of hepatology*. Supp 1 vol 52 ; 2010 :S31
279. Abergel A, Aublet-Cuvelier B, Bommelaer G, Cassan P, Creveaux I, Dumas C, Jaffeux P, Roye J M, Ruivard M, Tournilhac O. Hémochromatose génétique (HG) : étude de la survie dans une série de 112 patients homozygotes C282Y. *JFHOD* 2010.

VII.-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 280.** Sanyial AJ. The course of cirrhotic NASH : how different is it from other cirrhosis. EASL post graduate course metabolic liver disease. The international liver congress T4. 2015
- 281.** Boudabous M, Amouri A, Mnif L, Ayadi L, Boudawara T, Tahri N. Facteurs prédictifs de stéatohépatite non alcoolique au cours des stéatohépatopathies non alcooliques. GCB Vol 33 - N° 3S1. marzo 2009 P. A91
- 282.** Ogren M et al. throm haemost 2006,95:541-545.
- 283.** Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Kontopidou FN, Filiotou A. Development of non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis: A case report and review of the literature. Ann Gastroenterol. 2011; 24(2): 125–128.
- 284.** Boonstra K. The risk of cancer in patients with PBC. Pays-Bas, EASL 2013, Abs. 922 actualisé.
- 285.** Jarlot C, Faure P, Marotte H, Nahon S, Del Tedesco S, Clavel L, Peyrin-Biroulet L, Phelip J M, Roblin X. Cholangite sclérosante primitive et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : état des lieux en 2014. SNFGE 2015.

Annexe 1 : Score diagnostique des HCAI : (14)

Paramètres		
1	Sexe féminin Sexe féminin	+2 0
2	<u>Rapport PAL/ALAT</u> - <1,5 X N - 1,5- 3X N - >3X N	+2 0 - 2
3	<u>Gamma globuline ou IgG</u> - >2XN - 1,5-2XN - 1-1,5XN - <1	+3 +2 +1 0
4	<u>AC anti nucléaires, anti ML, anti LKM1</u> - >1/80 - =1/80 - =1/40 - <1/40	+3 +2 +1 0
5	<u>Anti corps anti mitochondries</u> - Positif - négatif	-2 0
6	<u>Marqueurs viraux</u> - Positifs (anti VHA IgM, Ag HBS, Ac anti HVC IgM, ARN VHC+) - AC anti HVC - Négatifs	-3 -2 +3
7	<u>Prise de médicaments hépatotoxiques ou produits sanguins</u> - Oui - Non	-2 +1
8	<u>Consommation alcoolique</u> - <25 g/J chez la femme et <35g/J chez l'homme - 25-40 g/J chez la femme et 35-50g/J chez l'homme - 40-60 g/J chez la femme et 50-80g/J chez l'homme - >60g/J chez la femme et >80g/J chez l'homme	+2 0 -2 -1
9	<u>Histologie hépatique</u> - Hépatite d'interface avec piecemeal necrosis - Infiltrat lympho-plasmocytaire prédominant - Présence de rosettes - Aucune de ces lésions - Lésions biliaires - Autres lésions de surcharge (fer ou cuivre)	+3 +1 +1 -5 -1 -3
10	<u>Maladies auto-immunes associées ou chez un parent du premier degré</u>	+1
11	<u>Séropositivité pour d'autres anticorps</u>	+2
12	<u>HLA-DR3 ou DR4</u>	+1
13	<u>Réponse au traitement</u> - <u>Complete</u> - <u>Rechute</u>	+2 +3

- Avant traitement : Dg certain : > 15 ; probable : 10 à 15
- Après traitement : Dg certain : > 17 ; probable : 12 à 17

Annexe 2 : Score HAI simplifié (24)

<u>Autoantibodies</u>	+1:40	+1
• ANA or SMA	+1:80	+2
• ANA or SMA	+1:40	+2
• Antibodies to liver kidney microsome type 1	Positive	+2
• Antibodies to soluble liver antigen	None	0
• Absent autoantibodies		
Immunoglobulin level	+UNL	+1
• Immunoglobulin G	+1.1 ULN	+2
	Normal	0
Histological Findings	Compatible	+1
• Morphological features of AIH	Typical	+2
	Incompatible	0
Viral Disease	No viral markers	+2
• Absence of viral hepatitis	Viral markers present	0
<u>Score pré- traitement +=7 Dg certain</u>		<u>Score pré- traitement 6 Dg probable</u>

Annexe 3 : types d'hépatites auto-immunes (71)

	HCA de type I	HCA de type II
Auto anticorps	Anti muscles lisses Anti nucléaires	Anti LKM1
Antigène cible	Cytochrome p450-1A2	Cytochrome p450-2D6
Pics de fréquence	Bimodal 10-20ans et 45-70 ans	Pédiatrique (2-14ans) Rare chez l'adulte
Maladies dysimmunitaires associées	41% des cas	35% des cas
Haplotype HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3
Elévation des gamma-globulines	+++	+
Progression vers la cirrhose	45%	82%

Annexe 5 : évaluation de la fibrose par Fibroscan au cours de la CBP (63)

Stade de la fibrose	Coupe optimale
\geq F1	7,4
\geq F2	8,7
\geq F3	9,6
= F4	14,3

Annexe 6 : Critères de non réponse biochimique a l'AUDC dans la CBP : (63).

Critères	Période	Définition
Rochester	6 mois	PAL $\geq 2N$ ou Mayo score $\geq 4,5$
Barcelone	12 mois	Diminution des PAL $\leq 40\%$
Paris (1)	12 mois	PAL $\geq 3N$ ou ASAT $\geq 2N$ ou bili $> 17\mu\text{m/L}$
Paris (2)	12 mois	PAL $\geq 1,5N$ ou ASAT $\geq 1,5N$ ou bili $> 17\mu\text{m/L}$
Rotterdam	12mois	Bilirubine ou albumine anormale
Toronto	24 mois	PAL $\geq 1,67N$
Ehime	6 mois	Diminution des GGT $\leq 70\%$

Annexe 7 : CLASSIFICATION DE MARJOIE (CSP)

- 3 types d'anomalies des VBIH :

- Type 0 : absence d'anomalies
- Type 1 : présence de multiples sténoses étendues séparées par des segments de calibre normal ou peu dilatés.
- Type 2 : présence de multiples sténoses, de dilatations canalaire et d'une réduction de l'arborisation des voies biliaires.
- Type 3 : disparition presque complète des voies biliaires intrahépatiques avec identification que de quelques branches hilaires.

- 4 types d'anomalies des VBEH :

- Type 0 : absence d'anomalies
- Type 1 : petites irrégularités du contour de la voie biliaire sans sténose segmentaire ou totale sans rétrécissement distinct.
- Type 2 : sténoses segmentaires de la voie biliaire principale
- Type 3 : sténose canalaire complète avec aspect en perle enfilé sur toute la longueur.
- Type 4 : présence de micro-ectasies ou de pseudo diverticules, les bords sont très irréguliers avec alternance de rétrécissements et de dilatations.

Annexe 8 : PROPOSITION DE SURVEILLANCE DES CSP (76)

- Tous les 6 mois : examen clinique, tests hépatiques simples (bilirubine, enzymes, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP) et marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9).
- Tous les ans : imagerie du foie et des voies biliaires (échographie « experte » ou mieux IRM hépatique et biliaire), une coloscopie avec biopsies systématiques, une élastométrie (?)
- Tous les 4 ans : une DMO, un dosage sérique des vitamines liposolubles.
- Si les plaquettes sont < 150 000 : endoscopie digestive haute.
- Si sténose isolée ou évolutive : un brossage endobiliaire, un PET-scan.
- Si cirrhose / 6 mois: une échographie, un dosage des Alpha foetoprotéines.
- Si colite : une coloscopie avec biopsies étagées et colorations **(4)**.

Annexe 9 : HAI, CBP, OVERLAP SYNDROME (149)

	HAI	CBP	HAI/CBP
PAL	+	+++	++
TGP	+++	+	++
AAM	-	+++	++
AAN	+++	+	++
AC anti ML	++	+	+
IgG	+++	+	++
IgM	-	++	+/-
Piecemeal necrosis	+++	-	++
Destruction des voies biliaires	-	+++	++

Annexe 10 : Overlap syndrome HAI/CBP variante 1 et 2eme variante

VARIANTE 1
<ul style="list-style-type: none">• <u>HISTOLOGIE</u> : prédominance HAI• <u>IMMUNOLOGIE</u> : AAM M2 IgM élevés IgG basses ANA, AAML plus rares que l'HAI HLA comme l'HAI : DR3, DR4 PAL, GGT, ALAT élevés
VARIANTE 2
<ul style="list-style-type: none">• <u>HISTOLOGIE</u> : caractères de la CBP seule• <u>IMMUNOLOGIE</u> : AAM négative ANA/AML (+) plus fréquents que la CBP mais moins que l'HAI IgG et gammaglobuline basses IgM plus basse que dans la CBP HLA comme l'HAI : DR3, DR4 PAL, GGT, ALAT élevés

Annexe 11 :Overlap syndrome (leuschner 2006)

HAI/CBP	HAI/AIC	HAI/CSP	HAI/HEP C
Histologie HAI	Histologie CBP	Histologie CSP	Histologie HAI
Sérologie CBP (AAM)	Sérologie HAI AAM(-), ANA 18% AML 41%	Sérologie HAI ANA, δ Globulines élevés	Sérologie HCV (+), ANA, AML 20-40% LKM1 1-6%

CRITERES HAI :

- Prédominance féminine
- Hypergammaglobulinémie
- Auto anticorps positifs (ANA, AML, LKM1, PANCA,)
- Association à HLA DR3, DR4
- Réponse aux immunosuppresseurs

Annexe 12 : Bilan cuprique : cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine (169)

	Sujet sain	Maladie de Wilson
Ceruloplasmine plasmatisque	0,2-0,4 g/l	<0,1g/l Peut être normale chez 10% des wilsoniens
cuprémie	0,8-1,4 mg/l	<0,6mg/l Peut être normale en cas d'hépatite aigue et d'hémolyse
Cuprurie	<0,05 mg/24 H	>0,064mg/24 H
Cuivre hépatique	>56 ug/g tissu sec	>250ug/g tissu sec

Annexe 13 Score de Leipzig dans la maladie de Wilson

<ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasminemie <0,1g/L=2 	0,1-0,2g/L=1	>0,2g/L=0
<ul style="list-style-type: none"> • Cupurie >2xN=2 	1-2xN=1	normal=0
<ul style="list-style-type: none"> • Présence de l'anneau de Kayser Fleisher Présent=2 		absent=0
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes neurologiques Sévères=2 	moyens=1	absents=0
<ul style="list-style-type: none"> • Cuivre dans le foie >4umol/g=2 	0,8-4umol/g=1	<0,8umol/g= -1
<ul style="list-style-type: none"> • Test génétique de mutation ATP7B 2chromosomes=4 		1chromosomes=1
<ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique à Test de coombs négatif Présente=1 		absente=0

- **≥ 4 points=diagnostic certain**
- **3 points= diagnostic possible**
- **≤2 points= doute diagnostique**

Annexe 14 :Score de Nazer dans la maladie de Wilson(169)

Mesures	Valeurs normales	0	1	2	3	4
Bilirubine	0,2-1,2 mg/dl	<5,8	5,8-8,8	8,8-11,7	11,7-17,5	>17,5
ASAT	10-35 UI/l	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongation du TP (sec)	/	<4	4-8	9-12	13-20	>20

Annexe 15 : Traitement de la maladie de Wilson

Drogues	Dose	Evaluation de l'efficacité	Surveillance
D Penicillamine	1-1,5 g/j en 2ou 3 prises orales Entretien 0,75-1g/j	Cuprurie 200-500ug	FNS, examen dermatologique
Trientine	1-1,5 g/j en 2ou 3 prises orales Entretien 0,75-1g/j	Cuprurie 200-500ug	FNS, ferritinemie, capacité de fixation de la transferrine.
Zinc	50 mg/j en 2ou 3 prises orales Entretien en fonction de l'efficacité	Cuprurie <75ug	Créatinine, TGO, TGP

Annexe 16 : génétique dans l'hémochromatose

Gène HFE-1 : Situé sur le bras court du chromosome 6, il peut subir une mutation donnant naissance à une protéine anormale. Différentes possibilités de mutations peuvent exister : **(180, 181)**

- **Mutations principales :**

- la tyrosine remplace la cystéine en position 282 au niveau de la protéine HFE donnant une mutation C282Y.
- l'acide aspartique remplace l'histidine en position 63 donnant une mutation H63D.

- **Mutations mineurs :**

- a) la cystéine remplace une serine donnant une mutation S65C
- b) la thréonine remplace une glycine en position +1 de l'intron 3 donnant une mutation « IVS3+1G→T ».

Génétiquement l'hémochromatose liée à HFE-1 est homozygote pour la mutation C282Y(**182**), l'hétérozygotie peut exister : **(180)**

- C282Y+/- et H63D-/- : n'expose à aucun risque de surcharge ferrique.
- C282Y+/- et H63D+/- : présente dans 2-8% des cas, l'excès en fer est modéré.
- C282Y+/- et S65C+/- : donne une hémochromatose modérée.
- C282Y+/- et « IVS3+1G→T » : rare donne une hémochromatose à forte expression phénotypique **(176, 181)**.

Il existe d'autres mutations qui ont été signalées: S65C, G93R, I105T, et Q127H ou alors IVS3+1G/T et IVS5+1G/A, ou encore R74X, E168X, W169X(**181**).

Hémochromatose génétique non liée à HFE-1 :

- 1) HFE-2 : sur le chromosome 1, elle est juvénile survient avant 30 ans et se manifeste par des lésions cardiaques et gonadiques.
- 2) HFE-3 : autosomique récessive il y a une mutation du gène du récepteur 2 de la transferrine
- 3) HFE-4 : autosomique dominante secondaire à une mutation du gène de la ferroportine 1 situé sur le chromosome 2.
- 4) HFE-5 : autosomique dominante secondaire à une mutation de la séquence régulatrice du gène de la ferritine H situé sur le chromosome 11(**181, 182, 183, 184**).

Annexe 17 : Dosages de laboratoire dans l'hémochromatose

Test	Valeurs normales	Hémochromatose symptomatique	Hémochromatose asymptomatique homozygote	Hémochromatose asymptomatique hétérozygote	Cirrhose alcoolique
Fer sérique (ug)	50-150	180-300	peu Elevé	Normal ou peu Elevé	Peu Elevé
saturation transferrine (%)	22-46	50-100	50-100	Normal ou peu Elevé	27-60
Ferritinémie (ug/L)	10-200	900-6000	200-500	Généralement <500	10-500
Concentration hépatique (ug/g poids sec)	300-1400	6000-18000	2000-4000	300-3000	300-2000
Transferrine index (ug/g poids sec/56 x age du patient)	<1	>2	Généralement >2	<2	<2

Annexe 18 : Causes et risques relatifs de décès chez les patients atteints d'hémochromatose diagnostiqués à un stade tardif (192)

Causes de décès	Risque relatif x	Décès %
CHC	220	30
Cirrhose	13	19
Diabète	7	6
Cardiopathie	306	6

Annexe 19 : Diagnostic en fonction de la ferritinémie (189)

300-----1000-----5500-----100.000

Obésité	Hémochromatose	Histiocytose
Consommation d'alcool	Hépatopathies alcooliques	Maladie de Still
Inflammation	Hépatite C	HIV
Hémochromatose débutante	Hépatite B	CHC
	Autres saturations en fer.	

Annexe 20 : Eléments du diagnostic du syndrome métabolique (IDF.2006)

Obésité centrale	Tour de taille
<p>Européen : H\geq 94cm, F>ou égal 80 cm</p> <p>Asiatique : H\geq94cm, F>ou égal 80 cm</p> <p>USA : H\geq 102cm, F>ou égal 88 cm</p>	
+ au moins 2 des critères suivants	
Hypertriglycéridémie	>ou égal 1.7Mm (1.5g/L) *
Hypo HDL-cholestérol	H<1.03mM (0.4g/L) * F<1.29Mm (0.5g/L) *
HTA	Systolique>ou égal 130mmHg * Diastololique>ou égal 85mmHg *
Hyperglycémie	>ou égal 5.6 Mm (1g/L) **
<p>*ou traitement spécifique</p> <p>**ou diabète de type 2 connu</p>	

Annexe 21 : SCORE HISTOLOGIQUE NASH SELON PROMRAT(222)

Caractéristiques	Score	Description
I. Stéatoses	0	<5% des cellules
	1	Entre 5 et 33% des cellules
	2	Entre 34 et 66% des cellules
	3	>66% des cellules
II. Lésion hépatocellulaire (Ballonnisation, Apoptose, nécrose)	0	Aucune
	1	Limitée à zone 3, atteinte < 50%
	2	Limitée à zone 3, atteinte > 50%
	3	Atteintes des zones 2 et 3 (entre 1/3 et 2/3 du parenchyme)
4	Toutes les zones acinaires (plus de 2/3 du parenchyme)	
III. Inflammation du parenchyme	0	Aucune
	1	Moins de 2 champs (gross. 20)
	2	2 champs à 4 (gross.20)
	3	Plus de 4 foyers par champs (gross.20)
IV. Inflammation portale	0	Aucune
	1	Moins de 25% des espaces porte
	2	Entre 25 et 50% des espaces porte
	3	Entre 50 et 75% des espaces porte
4	Plus de 75% des espaces porte	
V. Fibrose	0	Aucune
	1	Fibrose sinusoïdale/péricellulaire
	2	Idem + fibrose périportale
	3	Fibrose en pont
4	cirrhose	
VI. Corps hyalins de Mallory	0	Aucun
	1	Moins de 2 par 10 champs (gross.20)
	2	De 2 à 10 champs à 1 par champs (gross.20)
	3	De 1 à 3 par champs (gross.20)
4	Plus de 3 par champs (gross.20)	

Annexe 22 :Les scores S.A.F NASH

Stéatose %	Activité	Fibrose Kleiner et al.
0-3	0-8	0-4
0 : <5%	Stéatose : 0-3	0 : normal
1 : 5-33%	+ballonisation : 0-2 Non : 0 Peu : 1 Importante : 2	1 : central (1a, b), portal (1c)
2 : 34-66%	+inflammation : 0-3 Non : 0 <2foyers : 1 2-4foyers : 2 >4foyers : 3	2 : central+ portal
3 : 67-100%		3 : septa fibreux
		4 : cirrhose

- **Score : ≥ 5 : NASH**
- **Score 3-4 : borderline**
- **Score < 3 : no NASH**

Annexe 23 :HOMA-IR et QUICKI

HOMA-IR= Insulinémie à jeun (en $\mu\text{UI/L}$) x glycémies a jeûn (en mmol/L) / 22,5,

Insulinorésistance si $> 2, 0$.

(1)

QUICKI = $1/\log$ insulinémie à jeûn $\text{mU/L} + \log$ glycémie à jeûn en mg/dL

(2)

- (1) **Matthews DR, Fosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostais model assesement: insulin restance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.**
- (2) **Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method, for assessing insulin sensitivity in human. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-10.**

HOMA-IR score :

- <3 insulinoresistance normale
- 3-5 insulinoresistance modérée
- >5 insulinoresistance sévère

Annexe 24 : Comparaison entre l'hémochromatose, la maladie de Wilson, et le déficit en alpha1-antitrypsine.

	Hémochromatose	Wilson	Dα1AT
Transmission	Autosomal récessif	Autosomal récessif	Autosomal codominant
Fréquence homozygote	1/200-300	1/30.000	1/2000
Fréquence hétérozygote	1/10	1/100	1/30
Gene	HFE	ATP7B	
Nombre de mutations	2	>100	
Chromosome	6	13	14
Diagnostic +	Saturation en transferrine, ferritinémie, concentration de fer à la PBF	Cupremie, cuprurie, ceruloplasmine, examen ophtalmologique, dosage pondéral du cuivre à la PBF	
Traitement	phlébotomie	D Penicillamine, Trientine, zinc	Transplantation.

(Brandhagen D J, Gross JB. Metabolic Liver Disease. In : Hauser S C, Pardi D S, Poterucha J J. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. MAYO CLINIC SCIENTIFIC PRESS, Second Edition. 2006 ; 34 :321-332)

Annexe 25 : Déficit en alpha anti trypsines

	Population générale	Déficit hétérozygote	Déficit homozygote
génotype	PiMM	PiMZ	PiZZ
AAT de type	M	M et Z	Z
AAT sérique	2-4g/l	NL ou ↓ modérée	< 1g/l
Taux sériques	20-48uM	12-35	2,5-7

Pi = protéase inhibitor

Annexe 26 : Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	absente	Confusion (grade 1 et 2)	Coma (grade 3 et 4)
Ascite	absente	modérée	importante
Bilirubine	< 35 µmol/l	35-50 µmol/l	> 50 µmol/l
Albumine	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
Prothrombine	> 50 %	40 – 50 %	< 40%

Pour chaque malade, on calcule un score en additionnant les points.

- La classe A correspond aux patients ayant un score de 5-6
- La classe B aux patients ayant un score de 7-9
- La classe C aux patients ayant un score 10-15

FICHE TECHNIQUE

Numéro d'ordre :

Diagnostic : Nash (1) HAI (2) CBP (3) CSP (4) Wilson (5) Hémochromatose (6)

Overlap : HAI/CBP (7) HAI/CSP (8) HAI/C (9)

Stade du diagnostic final : hépatite (1) cirrhose (2)

Structure d'origine :

Année :

A/Etat civil :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : homme (1) femme (2)

Originaire :

Age au moment du diagnostic :

B/Antécédents :

Personnels :

Médicaux : Diabète (1) cœliaque (2) thyroïde (3) PR (4) anémie hémolytique (5) HTA (6) lupus (7) dermatite auto-immune (8) Sclérodemie (9) hémolyse chronique (10)

Crohn (11) cardiopathie (12) vitiligo (13) psoriasis (14)

Infections urinaires :

Familiaux :

Diabète (1) cœliaque (2) thyroïde (3) PR (4) anémie hémolytique (5) HTA (6) lupus (7) dermatite auto-immune (8) Sclérodemie (9) wilson (10) hémochromatose (11) tumeur (12) psoriasis (14)

Obésité :

- Normal :

- Surpoids :

- Obésité :
- Obésité massive :

C/Histoire de la maladie :

Début des troubles :

Motifs de l'hospitalisation : Hgie digestive (1) ascite (2) cholestase (3) ictère (4) œdème (5) douleur (6) H T P (7) hépatomégalie (8) thrombose porte (9) spmg (10) anémie (11)

.....

Hépatite sub fulminante :

Hépatite fulminante :

Hépatite chronique :

D/Symptomatologie :

Prurit :

Ictère :

Xanthélasma xanthomes:

Mélanodermie :

Asthénie :

Arthropathies :

Ostéoporose :

Crise de pseudo goutte :

Mélanodermie :

Diabète :

E/Examen physique :

Examen général :

Etat général : bon (1) moyen (2) altéré (3)

TA :

Poids : Taille : BMI :

Signes généraux :

- Asthénie.....
- Perte de poids.....
- Fièvre fluctuante.....
- Œdèmes des membres inférieurs :
- Anémie clinique
- Fatigue :
- Malaise :
- Gêne abdominale.....

Signes fonctionnels :

- Douleur.
- Ictère :
- Prurit :

Maladies associées :

- Diabète.....
- HTA.....
- Dyslipidémie.....
- Synd métabolique.....

Manifestations hépatiques :

- H T P:
- Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire :
- Cirrhose :

Manifestations extra-hépatiques :

- Atteinte thyroïdienne auto-immunitaire avec auto-anticorps :
- Arthralgies :
- Syndrome sec :
- Syndrome de Raynaud :
- Polyarthrite rhumatoïde.....

RCH.....
Maladie de Crohn.....
Colite indéterminée
Sclérodermie :
Maladie cœliaque.....
Maladie de Biermer.....
Lupus érythémateux disséminé.....
Purpura thrombopénique auto-immun :
Vitiligo.....
Pancréatite auto-immune :

- **Cutanées :**

Mélanodermie grisâtre ; siège :

Ichtyose :

- **Ostéoarticulaires :**

Arthropathie.....

Ostéoporose.....

Pseudo crise de goutte :

- **Cardiaque :** troubles du rythme/conduction AV

Insuffisance cardiaque congestive.....

- **Endocrinienne :** Diabète type I.....Hypogonadisme

Hypothyroïdie.....hyperparathyroïdie.....

insuffisance surrénalienne.....

- Diminution de la libido :

Impuissance :

Atrophie testiculaire :

Ménopause précoce:

- **Ophtalmique :** anneau KF

Cataracte

rétinopathie.....

- Neurologique : dystonie
 ataxie.....Sd Park.....
 tremblements.....choréoathétose.....
 Dysarthrie..... épilepsie.....
 ophtalmoplégie..... pseudo-démence.....
- Psychologique : troubles de la personnalité.....
 troubles du comportement
 dépression.....
 Anxiété.....
 délire/hallucinations.....
- Hématologique : anémie hémolytique.....
- Néphrologique :
 Tubulopathie.....hématurie
 Sd néphrotique.....
- Rhumatologique :
 ostéoporose.....ostéomalacie.....
 Arthralgies.....
 Coloration bleutées des lunules unguéales.....

F/Biologie :

HB nl (1) anémie (2) PLQ nl (1) diminuée (2)

VS CRP

TP nl (1) diminuée (2).

Glycémie : nl (1) augmentée (2).

EFH : BT BC BNC ASAT

ALATPAL..... GGT

Electrophorèse des protéines : nl (0) Gamma élevée (1) Beta élevée (2)

.....

IGG.....

IGM.....

Bilan lipidique : cholestérol total nl (1) augmentée (2).

.....

TG : nl (1) augmentée (2).

Bilan d'auto-immunité :

AC anti-nucléaire :moucheté

AC anti GP 210.....

AC anti SP 100.....

AC anti DNA natif :

AC anti cellule pariétale.....

AC anti mitochondrie : M2

AC anti LKM1 :

AC anti muscle lisse :

AC anti actine

AC anti transglutaminase :

AC antiphospholipides :

AC anti thyreoperoxydase :

AC anti TPO :

AC anti cardioline :

Bilan martial :

Fer sérique

Ferritinémie

Saturation de la transferrine

Bilan cuprique :

Cuprémie

Cuprurie

Céruplasmine

PBF : A (0) (1) (2) (3)

F (0) (1) (2) (3) (4)

- Stéatose :

<5%

5-33%

33-66%

>66%

- Inflammation lobulaire

Absente

<2 foyers/ champs

2-4 foyers/ champs

>4 foyers/ champs

- Ballonisation :

Absente

Un peu

Beaucoup

- fibrose :

- Ludwig : Gr I (1) Gr II (2) Gr III (3) Gr IV (4)

Score d'HAI :

G/Morphologie :

FOGD : nl (0) VO gr I (1) VO gr II (2) VO gr III (3)

Gastroraphie hypertensive (4) ligature (5)

Echographie abdomino-pelvienne :

Foie dysmorphique(1) hépatomégalie (2) atrophie hépatique (3) spmg (4)

VS(5) TP(6) thrombose (7) foie brillant de stéatose (8) adénopathies (9)

Bili-IRM : sténose des voies biliaires (1) dilatation (2) adénopathies satellite (3)

cholestase intrahepatique (4)

Colonoscopie : Crohn (1) RCH (2) Indéterminée (3) dysplasie (4)

Echo cœur : dilatation du VG (1) disfonctionnement (2)

Fond d'œil : Anneau cornéen de Kayser-Fleischer (1)

H/Traitement : Date du début :

- Corticoïdes :

Dose :

- Immunosuppresseurs :

Dose :

- D Penicillamine :

Dose :

- Ursolvan :

Dose.....

- Autres :

Effets secondaire :

Diarrhées (1) nausées (2) anémie (3) pancréatite aigue (4) infections sévères (5)
chute de cheveux (6) diabète (7) douleurs osseuses (8)

Surveillance :

-Perte pondérale : oui (1) non (2)

- plaquettes : nl (0) Diminuées (1)

- TP : nl (0) Diminuées (1)

- tests hépatiques :

La cytolysé : Diminuée (0) persistante (1) augmentée (2)

La cholestase : Diminuée (0) persistante (1) augmentée (2)

Diminution stéatose échographique : non (0) oui (1)

I/Evolution :

Délai entre début des symptômes et le diagnostic :

Evolution sous traitement : bonne (1) mauvaise (2)

Rémission : non (0) oui (1)

Densitométrie osseuse : ostéopénie (1) risque fracturaire absent (2) risque fracturaire augmente (3)

.....

Complications :

- Hémorragie digestive :
- Encéphalopathie hépatique :
- Ascite :

Qualité de la rémission :

- Parfaite :
- Incomplète :
- Echech du traitement :

CHILD PUGH : A (1) B (2) C (3)

Transplantation :

Décès :

Cancer du colon :

CHC

Cholangiocarcinome :

J/Overlap syndrome :

HAI/CBP (1) HAI/CSP (2) HAI/C (3)

Résumé

Introduction et objectifs

Les hépatopathies non virales représentent une entité à part dans le domaine de l'hépatologie. Elles se manifestent parfois sur le mode aigu parfois chronique mais elles conduiront sûrement vers une cirrhose qui est un ensemble lésionnel irréversible.

Sujet et méthode

L'étude a concerné 219 patients recrutés des différentes structures sanitaires de l'ouest algérien. elle c'est déroulée de façon rétrospective allant de janvier 2007 a 2010 et prospective de 2011 a avril 2014. Tous nos patients ont bénéficié d'examen biologiques voir immunologiques et d'examen radiologiques, quand cela le permettait on a eu recours a une PBF. Tous nos malades ont été mis sous traitement et un suivi régulier a été réalisé. La moyenne de suivi a été de 34,6 Mois. L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de chaque hépatopathie non virale, de rechercher l'existence d'éléments prédictifs de développer une cirrhose et de recenser les patients éligibles a une greffe hépatique.

Résultats

On a recueilli : 78 malades portant une HAI, 64 CBP, 18 CSP, 21 Overlap syndrome, 6 maladies de Wilson, 5 Hémochromatose et 27 malades portant un NASH syndrome. Dans notre série nous avons relevé 49 hommes ce qui représente 22,37 % de la série pour 170 femmes ce qui représente 77,62% de la série. Le sexe ratio est égal à 0,29. Nous avons colligé dans notre série 27 décès, ce qui équivaut à 12,32% de l'ensemble des malades. 11 dégénérescences ont été vues dans notre série, ce qui correspond à 5,02% des cas. Dans notre série nous avons relevé 119 cas de cirrhose ce qui représente : 54,33% 50 patients étaient éligibles à une transplantation hépatique. Nous avons identifiés dans ce travail quelques facteurs qui sont prédictifs de développer la cirrhose propres à chaque hépatopathies non virale.

Conclusion

Les patients nous parviennent à un stade tardif de la maladie, l'intérêt est de faire un diagnostic précoce pour prévenir les complications qui peuvent survenir comme les hémorragies digestives, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique mais surtout la survenue du carcinome hépatocellulaire qui est redoutable. La transplantation hépatique reste l'alternative finale.

Mots clés : Hépatopathies, cirrhose, CHC, Transplantation hépatique.

Dr DIB Fadel

Structure de rattachement : Faculté de médecine de Tlemcen, CHUT

Email : sneider2@yahoo.fr

Summary

Introduction and Objectives

Non-viral liver diseases represent an entity apart in the field of hepatology. They sometimes arise in the acute mode and sometimes in chronic mode but surely they lead to cirrhosis which is an irreversible lesion.

Subject and method

The study involved 219 patients recruited from different health centres in western Algeria. It is unwound retrospectively from January 2007 to 2010 and forward 2011 to April 2014. All our patients underwent immunological and biological tests, radiological examinations, when it allowed we used a Liver biopsy. All patients were put on treatment and regular monitoring was carried out. The average follow-up was 34.6 months. The aim of our study was to determine the epidemiological, clinical, paraclinical and scalable each non-viral liver disease, seek the existence of predictors of developing cirrhosis and to identify patients eligible for liver transplantation.

Results

We collected 78 patients with an AIH, 64 PBC, 18 PSC, 21 Overlap syndrom, 6 Wilson diseases, 5 hemochromatosis and 27 patients with NASH syndrome. In our series we found 49 men representing 22.37% of the serie for 170 women representing 77.62% of the serie. The sex ratio is equal to 0.29. We collected 27 deaths in our serie, which is equivalent to 12.32% of all patients. 11 degeneration have been seen in our serie, which corresponds to 5.02% of the cases. In our serie we found 119 cases of cirrhosis which is: 54.33%. 50 patients were eligible for liver transplantation. In this study some factors that allow us to identify subjects who are at the stage of cirrhosis were identified.

Conclusion

Patients come to us at a late stage of the disease, the interest is to make an early diagnosis to prevent complications that can occur such as gastrointestinal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy and especially the occurrence of hepatocellular carcinoma. Liver transplantation remains the final alternative.

Keywords: liver disease, cirrhosis, HCC, liver transplantation.

Dr. Fadel DIB

Connecting structure: Faculty of Medicine of Tlemcen, CHUT

Email: sneider2@yahoo.fr

الملخص

• المقدمة والأهداف

أمراض الكبد غير الفيروسية تمثل كيان على حدة في مجال أمراض الكبد. ظهورها يكون في بعض الأحيان على الوضع الحاد أو المزمن في أحيان أخرى ولكن يؤدي بالتأكيد إلى تليف الكبد الذي هو آفة لا رجعة فيها.

• الموضوع والأسلوب

شملت الدراسة 219 مريض من مختلف المرافق الصحية في غرب الجزائر. أقيم البحث بأثر رجعي من يناير 2007 - 2010، وتحيل من 2011 إلى أبريل 2014. خضع جميع المرضى لدينا إلى الاختبارات المناعية والبيولوجية مع الفحوصات الإشعاعية، استخدمت كلما سمح لنا ذلك دراسة الأنسجة. تم وضع جميع المرضى تحت العلاج و كان متوسط المتابعة 34.6 شهرا. وكان الهدف من دراستنا تحديد الخصائص الوبائية والسريرية، و تطورية، والسعي وجود تنبئ تطوير تليف الكبد وتحديد المرضى المؤهلين لزراعة الكبد.

• النتائج

جمعنا 78 مريض الذين يعانون التهاب الكبد المناعي الذاتي، 64 تشمع صفراوي أولي، 18 التهاب الأفتنية الصفراوية المتصلبة، 21 متلازمة متداخلة، 6 من مرض ويلسون، 5 من داء ترسب الصبغة الدموية و 27 مريضا يعانون من متلازمة التنكس الدهني غير الكحولي أو متلازمة ناش. في دراستنا وجدنا عدد الرجال يساوي 49 وهو ما يمثل 22.37٪ من المجموعة مقابل 170 امرأة التي تمثل 77.62٪ من هذه السلسلة. كانت نسبة الجنس تساوي 0.29. جمعنا 27 حالة وفاة في هذا البحث، وهو ما يعادل 12.32٪ من جميع المجموعة. كانت في هذه السلسلة 11 حالة وفاة وهو ما يعادل 5.02٪ من جميع الحالات. في سلسلة بياناتنا، وجدنا 119 حالة تليف الكبد و هو ما يعادل: 54.33٪ وكان 50 مريضا مؤهلا لزراعة الكبد. و تم حصر بعض العوامل التي تسمح لنا لتحديد الأشخاص الذين هم في مرحلة التطور إلى تليف الكبد.

• الخلاصة

المرضى الذين يأتون إلينا هم في مرحلة متأخرة من المرض و خلاصة الاهتمام بهذه الحالات هو إجراء التشخيص المبكر لمنع المضاعفات التي يمكن أن تحدث مثل نزيف الجهاز الهضمي، والاستسقاء، اعتلال الدماغ الكبدي وخاصة حدوث سرطان الكبد الذي هو جد مرعب. تبقى زراعة الكبد البديل النهائي.

• الكلمات الأساسية: أمراض الكبد وتليف الكبد، سرطان الكبد، وزراعة الكبد.

الدكتور فاضل ديب

ربط هيك: كلية الطب تلمسان، CHUT
البريد الإلكتروني: sneider2@yahoo.fr

Résumé

Introduction et objectifs

Les hépatopathies non virales représentent une entité à part dans le domaine de l'hépatologie. Elles se manifestent parfois sur le mode aigu parfois chronique mais elles conduiront surement vers une cirrhose qui est un ensemble lésionnel irréversible.

Patient et méthode

L'étude a concerné 219 patients recrutés des différentes structures sanitaires de l'ouest algérien. elle c'est déroulée de façon rétrospective allant de janvier 2007 à 2010 et prospective de 2011 à avril 2014. Tous nos patients ont bénéficié d'examen biologiques voir immunologiques et d'examen radiologiques, quand cela le permettait on a eu recours à une PBF. Tous nos malades ont été mis sous traitement et un suivi régulier a été réalisé. La moyenne de suivi a été de 34,6 Mois. L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de chaque hépatopathie non virale, de rechercher l'existence d'éléments prédictifs de développer une cirrhose et de recenser les patients éligibles à une greffe hépatique.

Résultats

On a recueilli : 78 malades portant une HAI, 64 CBP, 18 CSP, 21 Overlap syndrome, 6 maladies de Wilson, 5 Hémochromatose et 27 malades portant un NASH syndrome. Dans notre série nous avons relevé 49 hommes ce qui représente 22,37 % de la série pour 170 femmes ce qui représente 77,62% de la série. Le sexe ratio est égal à 0,29. Nous avons colligé dans notre série 27 décès, ce qui équivaut à 12,32% de l'ensemble des malades. 11 dégénérescences ont été vues dans notre série, ce qui correspond à 5,02% des cas. Dans notre série nous avons relevé 119 cas de cirrhose ce qui représente : 54,33% 50 patients étaient éligibles à une transplantation hépatique. Nous avons identifiés dans ce travail quelques facteurs qui sont prédictifs de développer la cirrhose propres à chaque hépatopathies non virale.

Conclusion

Les patients nous parviennent à un stade tardif de la maladie, l'intérêt est de faire un diagnostic précoce pour prévenir les complications qui peuvent survenir comme les hémorragies digestives, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique mais surtout la survenue du carcinome hépatocellulaire qui est redoutable. La transplantation hépatique reste l'alternative finale.

Mots clés : Hépatopathies, cirrhose, CHC, Transplantation hépatique.

Dr DIB Fadel

Structure de rattachement : Faculté de médecine de Tlemcen, CHUT

Email : sneider2@yahoo.fr