

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N°...../SNV/2025

Mémoire

Présentée par

Boulekroune Insaf

Ben Séridi Yasmine

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Biologie

Spécialité : IMMUNOLOGIE

THÈME

L'Hépatite Auto Immune

Soutenue publiquement le 23/06/2025

DEVANT LE JURY

Président

HAICHOIR Rima

MCA. UFA Sétif 1

Promoteur

DERAFA Ismahene

MCB. UFA Sétif 1

Examineur

MEHLOUS Soulaf

MCB. UFA Sétif 1

Année universitaire : 2024 – 2025

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma chère encadrante DARAFIA Ismahen, qui a été la lumière qui nous a guidés tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Elle a contribué avec dévouement à notre orientation et nous a soutenus à chaque étape du travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à mes deux respectables enseignantes HAICHOUR Rima et MEHLOUS SOULAF, dont les conseils précieux et les orientations avisées ont grandement enrichi notre travail.

Sans oublier toutes les personnes expérimentées qui nous ont tendu la main et apporté leur aide précieuse. Grâce à votre soutien et à votre collaboration, nous avons pu surmonter les défis et mener ce projet à bien.

Dédicas

À celle qui a semé l'espoir dans mon cœur, qui m'a donné la force d'affronter la vie...

À celle qui a veillé sur moi, qui a porté mes soucis avant ...

À **ma chère mère**, source infinie de tendresse, lumière de mes jours sombres. Merci pour ton amour, ta patience, tes sacrifices silencieux. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude envers toi.

À **mon cher père**, mon pilier, mon exemple de sagesse et de persévérance. Ta force tranquille, ton soutien discret et constant ont été le fondement de mon parcours. Merci pour ta foi en moi, même lorsque je doutais de moi-même.

À **moi-même**, pour n'avoir jamais abandonné. Pour avoir persévéré malgré les doutes, les fatigues, et les nuits blanches. Tu mérites d'être fière. Cette réussite est aussi la tienne.

À mes frères et sœurs : **Ahdeb , Moumohamed, Afnane et Idriss**, merci pour votre amour, votre soutien, vos encouragements, et votre présence réconfortante tout au long de ce chemin.

À la mémoire de **mes grands-parents**, partis mais à jamais présents dans mon cœur et mes prières... Que Dieu vous accorde Sa miséricorde et vous accueille dans Son vaste paradis.

À mon fidèle ami **Yassine Bendjamaa**, plus qu'un ami, un véritable frère. Tu as été là dans les moments difficiles, tu m'as épaulé sans jamais hésiter. Merci pour ta générosité, ton aide précieuse, et ta présence constante. Une grande part de cette réussite t'appartient aussi.

À mes chères amies : **Yasmine, Maria, Bouthaina, Aya, Ikram, Achwak, Lyzia et Oumaïma**, merci pour vos paroles réconfortantes, votre soutien indéfectible et vos sourires qui ont allégé le poids des jours.

À toutes celles et ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, par un mot, une prière ou un geste...Je vous dédie le fruit de mes efforts et de ces années de persévérance.

INSAF

À ma mère et à mon père,

Vous êtes la lumière de ma vie, le rêve semé dans mon cœur et nourri par vos prières.
Ce succès est le vôtre. Je ne suis que le fruit de votre amour, votre patience et vos sacrifices.
Chaque douleur devenait plus douce en pensant à vous, chaque larme un merci pour votre présence. Aujourd'hui, je vous offre mon diplôme comme une couronne, car vous êtes la source de ma joie.

Ce n'est pas une fin, mais la consécration de tout ce que vous m'avez donné.

Vous êtes, et resterez, ma plus grande victoire.

À moi-même,

À cette fille qui n'a jamais abandonné malgré la fatigue et les épreuves,
À celle qui a pleuré en silence, souri aux autres, et continué à marcher avec détermination,
Je suis fière de toi, car tu as poursuivi le chemin et cru à l'arrivée.
Merci d'avoir résisté, appris, et grandi à chaque étape.

Toi aussi, tu mérites toute la reconnaissance.

Ce succès est le tien, tout autant que celui des êtres chers à ton cœur.

À mes chers frères : Youssef, Zino et Islam,

Vous êtes mon pilier dans cette vie, votre rire a été mon baume.
J'ai grandi avec vous, puisé mon courage dans votre présence, et tiré ma force de vous.
Merci d'avoir toujours été là pour moi, et merci de partager avec moi ce jour qui n'aurait pas eu de sens sans vous.

À mes merveilleuses amies : Insaf, Maria, Aya, Bouthayna et Ikram,

Vous avez été la lumière dans mes moments de fatigue,
La sécurité, le rire, et le soutien inoubliable.
À chaque pas, vous étiez l'âme qui me poussait vers l'avant,
Et dans chaque peine, le baume qui apaisait mon cœur.
Ma joie aujourd'hui ne serait pas complète sans vous.

À ma tante Fatima,

Merci pour ton amour, ta tendresse et ton soutien constant.

À ma tante Siham,

Merci de m'avoir transmis l'amour du savoir et d'avoir été un modèle d'inspiration.

À Khawla et Souad, Merci d'avoir partagé les premiers rêves et souvenirs inoubliables. Vous avez une place unique dans mon cœur.

YASMINE

الملخص

التهاب الكبد المناعي الذاتي (HAI) هو مرض كبدي مزمن ناتج عن خلل في الجهاز المناعي، حيث يهاجم هذا الأخير خلايا الكبد (الهيپاتوسيت) بشكل غير طبيعي، مما يؤدي إلى تدمير تدريجي لنسيج الكبد. يتداخل في تطوره كل من العوامل الجينية خصوصاً الألائل HLA-DR3 وDR4، والعوامل البيئية، إضافة إلى اضطراب في التوازن المناعي ناتج عن نقص في الخلايا التائية المنظمة (Treg). يتميز الكبد ببيئة مناعية خاصة تميل بطبيعتها إلى المقاومة المناعية، لتجنب ردود الفعل الزائدة تجاه المستضدات الدموية، إلا أن هذه المقامة قد تتحول إلى عامل مساعد في ظهور استجابات مناعية ذاتية عندما يختل التوازن المناعي. تتجلى الـ HAI بوجود ارتشاح لمفاوي بلازمي في الكبد، وتنشيط الخلايا التائية $CD4^+$ و $CD8^+$ ذاتية التفاعل، إلى جانب ظهور أجسام مضادة ذاتية مميزة، وهو ما يسمح بتمييز نوعين رئيسيين من المرض حسب الملف المصلي. تتراوح الأعراض السريرية من حالات لا عرضية إلى حالات حادة مهددة للحياة، مما يجعل التشخيص معقداً ويستلزم الاعتماد على معايير سريرية، بيولوجية، مناعية، ونسجية دقيقة. يعتمد العلاج بشكل رئيسي على كبح المناعة باستخدام الكورتيكوستيرويدات، غالباً بالاشتراك مع الأزاثيوبرين، مما يحقق في أغلب الأحيان حالة من الهدوء المرضي. ومع ذلك، فإن الانتكاسات شائعة، والمضاعفات طويلة الأمد مثل التليف الكبدي أو سرطان الكبد تستدعي متابعة دقيقة، كما تبرز الحاجة إلى تطوير علاجات موجهة قادرة على استعادة التسامح المناعي دون التأثير سلباً على الجهاز المناعي ككل.

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد المناعي الذاتي ، الجهاز المناعي ، تحمل مناعي ، الخلايا التائية ، الاستجابة الالتهابية ، الاجسام المضادة الذاتية.

Summary

Autoimmune hepatitis (AHI) is a chronic liver disease resulting from a disorder of the immune system, where the latter attacks hepatocytes inappropriately, leading to a progressive destruction of the hepatic parenchyma. This pathology involves a complex interaction between genetic factors, including the HLA-DR3 and DR4 alleles, environmental triggers, and a disruption of immune tolerance, mainly due to a deficit in regulatory T lymphocytes (Treg). The liver has a unique immunological microenvironment, characterized by a strong tendency to tolerance in order to avoid excessive reactions to circulating antigens, but this property can also promote the establishment of self-responses immune when the immune balance is broken. The HAI manifests itself in the infiltration of lympho plasmocytes from the liver, the activation of self-active CD4 and CD8 T cells, as well as the presence of specific autoantibodies, allowing to distinguish two main types of the disease according to the serological profile. The clinical spectrum is variable, ranging from asymptomatic forms to fulminant hepatitis, making diagnosis difficult and requiring the integration of well-established clinical, biological, immunological and histological criteria. The treatment is mainly based on corticosteroid-based immunosuppression, often associated with azathioprine, to induce remission in the majority of cases. However, relapses are common, and long-term complications such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma justify strict monitoring and the need to develop targeted therapies that can restore immune tolerance without compromising the patient's overall immunity.

Keywords: autoimmune hepatitis, immune system, immune tolerance, T cells, inflammatory response, Autoantibodies.

Résumé

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique chronique résultant d'un dérèglement du système immunitaire, où ce dernier attaque de manière inappropriée les hépatocytes, conduisant à une destruction progressive du parenchyme hépatique. Cette pathologie implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques, notamment les allèles HLA-DR3 et DR4, des déclencheurs environnementaux, et une perturbation de la tolérance immunitaire, principalement en raison d'un déficit en lymphocytes T régulateurs (Treg). Le foie possède un microenvironnement immunologique unique, caractérisé par une forte tendance à la tolérance afin d'éviter des réactions excessives aux antigènes circulants, mais cette propriété peut aussi favoriser l'établissement de réponses auto-immunes en cas de rupture de l'équilibre immunitaire. L'HAI se manifeste par l'infiltration lymphoplasmocytaire du foie, l'activation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ autoreactifs, ainsi que la présence d'auto-anticorps spécifiques, permettant de distinguer deux types principaux de la maladie selon le profil sérologique. Le spectre clinique est variable, allant de formes asymptomatiques à des hépatites fulminantes, rendant le diagnostic difficile et nécessitant l'intégration de critères cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques bien établis. Le traitement repose essentiellement sur l'immunosuppression à base de corticostéroïdes, souvent associée à l'azathioprine, permettant d'induire une rémission dans la majorité des cas. Toutefois, les rechutes sont fréquentes, et les complications à long terme telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire justifient un suivi rigoureux et la nécessité de développer des thérapies ciblées capables de restaurer la tolérance immunitaire sans compromettre l'immunité globale du patient.

Mots-clés : hépatite auto-immune, système immunitaire, tolérance immunitaire, cellules T, réponse inflammatoire, Auto-anticorps.

SOMMAIRE:

Remerciement

الملخص

Summary

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviation

Introduction

Chapitre 1 : Le système immunitaire

1. Immunitaire innée.....	1
1.1. Réponse inflammatoire.....	2
1.2. Cytokine.....	2
1.3. Macrophage.	3
1.4. Naturel Killer.....	4
1.5. Cellule dendritique.....	5
2. Immunité adaptative.....	5
2.1. Immunité cellulaire.....	6
2.1.1. Lymphocytes T CD8 cytotoxique.....	6
2.1.2. Lymphocytes T CD4 auxiliaire.....	7
2.1.3. NKT.....	8
2.2. Immunité humorale.....	8
2.2.1. Lymphocyte B.....	9
2.2.2. Anticorp.....	9
2.2.3. Réponse mémoire.....	10
3. Tolérance.....	11
4. Auto-immunité.....	11
4.1. Maladie auto immune non spécifique d'organe.....	12
4.2. Maladie auto immune spécifique d'organe.....	12

Chapitre 2 : La réponse immunitaire tolérogène dans le foie

1. Le foie.....	13
1.1. Anatomie.....	13
1.2. Composition cellulaire.....	14
1.3. Fonction du foie.....	16
1.3.1. métabolique.....	16
1.3.2. Synthèse des protéines.....	17
1.3.3. Détoxification.....	17
1.3.4. Production de la bile.....	18
2. La réponse immunitaire hépatique pro-Tolérogène.....	18
2.1. Les cellules hépatiques pro-tolérogène.....	18
2.2. Le foie en homéostasie.....	19
2.2.1. La tolérisation des LTCD8 dans le foie.....	19
2.2.2. La tolérisation des LTCD4 dans le foie.....	20
2.3 Le foie en condition pathologique.....	24
2.3.1. Les LTCD8 et LTCD4 dans les cas d'infection virale hépatique chronique.....	24
2.3.2. Les LTCD8 et LTCD4 dans les du carcinome hépatocellulaire.....	26

Chapitre 3 : Hépatite Auto-immune

1. Définition.....	29
2. Épidémiologie.....	30
3. Etiopathologie.....	30
3.1. Le concept d'auto immune.....	30
3.2. Le rôle de lymphocyte T.....	30
3.3. Susceptibilité génétique.....	31
3.4. Facteurs déclenchant et mimétisme moléculaire.....	33
4. Immunopathogénèse.....	34
4.1. Mécanisme immunitaire des lésions.....	36
5. Causes du HAI.....	37
6. Facteur de risque.....	38
7. Les symptômes et les signes hépatite auto immune.....	39
8. Les complications de HAI.....	39
9. Évolution de la maladie.....	41

Chapitre 4 : Aspects diagnostiques des Hépatite Auto Immune

1. Mode de présentation.....	43
2. Caractéristique clinique.....	44
3. Caractéristique biologique.....	44
3.1. Exploration fonctionnelles hépatique.....	44
3.2. Les marqueurs biologiques.....	45
3.3. Les marqueurs immunogénétique.....	47
4. Caractéristique histologique.....	47
5. Diagnostique.....	48
5.1. Critères diagnostiques négatifs.....	48
5.2. Critères diagnostiques positifs.....	49
5.3. Score diagnostique des hépatites auto-immunes.....	49

Chapitre 5 : classification de l'hépatite auto-immune

1. Hépatite auto-immune de type 1.....	52
2. Hépatite auto-immune de type 2.....	53
3. Hépatite auto immune de type 3.....	54
4. Difficultés dans l'interprétation de la présence d'auto anticorps.....	54
5. Autre forme de HAI.....	54
Conclusion.....	57
Références bibliographique.....	58