



HEPATITE AUTO IMMUNE

Expérience du Chu Hassan II Fès

Mémoire présenté par

Docteur SALIM Sara

Neé le 28/09/1993 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN
MEDECINE

OPTION : HEPATO GASTROENTEROLOGIE

Sous la direction du Professeur. ABID Hakima

Dr. Sidi Adil BRAHIMI

Professeur en Hépatogastro-entérologie
Chef de Service
CHU Hassan II - Fès

Session Juin 2024

Dr. Sidi Adil BRAHIMI
Professeur en Hépatogastro-entérologie
CHU Hassan II - Fès
N°PE: 141246405

REMERCIEMENTS

Nous rendons hommage à l'ensemble de nos Maîtres qui nous ont enseigné pendant toutes nos études que ça soit médical ou non . Nous leurs sommes reconnaissantes, pour la patience avec laquelle, ils ont guidé nos premiers pas dans le domaine de savoir et principalement le domaine médical et d'avoir fait grandir dans notre esprit l'idée de suivre cette voie noble.

À notre cher maître Monsieur le Professeur IBRAHIMI Sidi

Adil,

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre cher maître Monsieur le professeur El ABKARI
Mohamed,

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Grâce à votre savoir-faire, vous nous avez guidé, au long des 4 années de spécialité et de façon remarquable, notre intégration dans le service et le bon déroulement de notre formation dans une ambiance d'épanouissement et de confiance. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

*À notre cher maître Monsieur le professeur **BENAJAH***

Dafr-Allah,

Votre rigueur, votre sagesse, vos compétences ainsi que vos qualités humaines et professionnelles nous ont marqués tout au long de notre formation et ont illuminé notre chemin. Vous étiez, pour nous, l'exemple de droiture du travail et de persévérance.

Puissiez-vous trouver dans ce travail tous nos remerciements et notre gratitude le témoignage de notre grand respect. Nous espérons, cher maître, être à la hauteur de la confiance que vous avez bien voulu placer en nous.

À notre cher maître Madame le professeur EL YOUSFI
MOUNIA,

Nous tenons à vous remercier pour votre gentillesse, votre accompagnement, votre amitié, votre savoir scientifique et votre dévouement au service du malade. Vous n'avez pas cessé de nous faire participer activement dans les travaux scientifiques, les gestes pratiques, et la prise en charge des malades. Le travail à votre côté est une occasion de profiter de vos connaissances, compétences et expérience. Aucun mot ne saurait exprimer notre profond amour, notre attachement, notre considération et notre gratitude envers votre dévouement. Qu'ils soient assurés de notre profonde considération. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.

*À Notre maître madame le **Professeur LAHMIDANI Nada**, nous avons été particulièrement impressionnés par votre gentillesse, votre accompagnement et votre amitié, votre savoir scientifique et votre dévouement au service du malade. Vous n'avez pas cessé de nous faire participer activement dans les travaux scientifiques, les gestes pratiques, et globalement la prise en charge des malades. Le travail à votre côté est une occasion de profiter de vos connaissances, compétences et expérience. Aucun mot ne saurait exprimer à votre juste valeur notre profond amour, notre attachement, notre considération et notre gratitude envers vos dévouements. Qu'ils soient assurés de notre profonde considération. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.*

À notre cher maître madame le Professeur ABID Hakima, vos qualités humaines et sociales force l'admiration. Vos qualités scientifiques font de vous un exemple à suivre. Votre disponibilité malgré vos préoccupations et votre acharnement pour rendre service au malade fait de vous un modèle à suivre. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre soutien, vos conseils ainsi que votre vaillance à enrichir notre formation pratique et théorique durant ces 4 années de formation. Veuillez accepter, cher maître, notre profonde gratitude. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.

*Nous tenons à exprimer toutes nos reconnaissances à **Professeur El Mekkaoui Amine**, nous le remercions infiniment pour l'enrichissement de notre formation pratique et théorique ; Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.*

Nous tenons à remercier tous les membres de cette grande famille en particulier: Docteur

LAMINE-SAJEI Asmae, Docteur LAHLALI María,

l'ensemble des résidents et des internes ainsi que toute

l'équipe paramédicale des du service

d'hépatogastroentérologie et les explorations fonctionnelles

et endoscopiques digestives.

Je remercie mon cher père, Abderrahmane SALIM et ma

chère mère bouchra Qorich

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien

tout au long de mes études, Aucune dédicace ne saurait

exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et

longue vie .

Un grand merci à mon mari hamza belatik pour . Tes sacrifices, ton soutien ; ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que dieu

réunisse nos chemins

Merci à mon précieux trésor ziyad ; tu as été mon rocher

tout au long de ce parcours .tu as compris mes

sacrifices ;mes moments de doute et tu m'as encouragée à

persévérer même quand la route semblait longue

Je remercie mes Frères Amine et Moad pour leurs encouragements et

leur soutien inconditionnel.

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	25
MATERIELS ET MÉTHODES	28
I-PATIENTS ET MÉTHODES:.....	29
1-type d'étude:.....	29
2-lieu d'étude:.....	29
3-durée de l'étude:.....	29
4-Population cible:	29
II-METHODOLOGIE:	30
▪ Données sociodémographiques :.....	30
▪ Données cliniques :.....	30
▪ Données paracliniques :	30
▪ Traitement :	31
▪ Evolution et complications :.....	32
III. Saisie des données et analyse statistique :.....	32
IV.les Réponses thérapeutiques :.....	32
V . Considérations éthiques :	33
RESULTATS	34
I-DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES:	35
1-âge:	35
2-sexe:.....	36

3–origine géographique:	37
II–DONNÉES CLINIQUES:	37
1–les antécédents:	37
2–Délai de diagnostic :	41
3–mode de révélation :	42
4–les manifestations cliniques :	43
A–motif de consultation :	43
B–les signes généraux :	43
C–signes digestifs :	44
D–signes extra–digestifs :	45
III– LES DONNÉES BIOLOGIQUES :	45
A–bilan de cytolyse (transaminases :ASAT ; ALAT)	45
B–bilan de cholestase :	46
C–taux de prothrombine:	46
D–Anomalies de l'hémogramme :	46
E–électrophorèse des protéines :	47
F–sérologies hépatiques :	48
G–bilan lipidique :	48
H–bilan de cuivre :	49
I–sérologie de maladie coeliaque :	49
J–bilan thyroïdien :	49

IV–DONNÉES RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES :.....	50
1. Echographie abdominale :	50
2. TDM abdominale:	51
3. IRM hépatique:	51
4. Fibroscopie œsogastroduodénale :	51
V–BILAN IMMUNOLOGIQUE.....	52
VI–DONNÉES HISTOLOGIQUES:.....	53
VII–SCORES DIAGNOSTICS:	55
VIII–LES DIAGNOSTICS FINAUX:.....	56
IX–LES MALADIES AUTO–IMMUNES ASSOCIÉES:.....	57
X–DONNÉES THÉRAPEUTIQUES:	59
1–les moyens du traitement:	59
2–délai de début du traitement:	61
3–la réponse au traitement d’attaque:	61
XI–Etude analytique	62
X–ÉVOLUTION:.....	64
XII–COMPLICATIONS:	65
1–de la maladie:	65
2–complications liées au traitement:	68
DISCUSSION	70
I–DEFINITION	71

II–HISTORIQUE:	71
III–PHYSIOPATHOLOGIE :	72
IV–DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	79
V–DIAGNOSTIC :	84
VI –TRAITEMENT :	134
VII–EVOLUTION ET COMPLICATIONS :	170
CONCLUSION	176
RESUMES	178
BIBLIOGRAPHIE.....	187

LISTE DES FIGURES

Figure 1:répartition des patients de notre série en fonction de l'âge	35
Figure 2:répartition du sexe des patients de notre série	36
Figure 3:la moyenne du délai de diagnostic dans notre série	41
Figure 4:mode de révélation de l'HAI dans notre série	42
Figure 5:anomalies de l'EPP dans notre série.	48
Figure 6:anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'HAI	52
Figure 7:les diagnostics retenus dans notre étude	57
Figure 8:les complications de la cirrhose au cours de l'HAI.....	67
Figure 9:les complications du traitement au cours de notre série:.....	69
Figure 10:Facteurs incriminés dans le déclenchement et le maintien d'un processus auto-immun hépatique.....	78
Figure 11:Les principales hypothèses physiopathologiques de l'hépatite auto-immunes.	78
Figure 12:Aspects des auto-anticorps sur cellules Hep-2 en faveur ou accompagnant les HTAI	98
Figure 13:structure histologique du lobule hépatique.....	102
Figure 14:constituants d'un espace porte.....	104
Figure 15:Hesx250: infiltrat inflammatoire portal riche en plasmocytes [anatomopathologie CHU Hassan II]	106
Figure 16:Hesx 250: ballonnisation des hepatocytes [anatomopathologie CHU HassanII	107
Figure 17:Hesx 250: parenchyme hépatique comportant des septas fibreux délimitant des nodules [anatomopathologie CHU HassanII.....	107

Figure 18:Hesx 250: coloration spéciale par le trichrome montrant les septas fibreux colorés en vert [anatomopathologie CHU HassanII 108

Figure 19:Hesx 250: foie stéatosique [anatomopathologie CHU HassanII . 109

Figure 20:Hépatite d'interface. Histopathologie typique de l'hépatite auto-immune avec prédominance portale / péri portale des lésions nécrotico-inflammatoires :Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x200. 1 : branche de la veine porte, 2 : artère portale,3 : infiltrat inflammatoire : 110

Figure 21:Nécrose médiane de la zone centrilobulaire (flèche) associée à un infiltrat inflammatoire mononucléaire. Coloration à l'éosine; Agrandissement, x200 : 111

Figure 22:Infiltration de cellules plasmatiques (X). Les cellules plasmatiques, caractérisées par un halo cytoplasmique autour du noyau, infiltrent le parenchyme hépatique Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x400..... 112

Figure 23:à droite aspect histologique de rosette typique des hepatocytes: hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté ne contenant pas de matériel biliaire. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x160. À gauche image d'emperipolèse: un lymphocyte dans le cytoplasme d'un hepatocyte lésé. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x240. 113

Figure 24:Mécanisme physiopathologique du phénomène d'emperipolèse. Pénétration et la traversée d'un lymphocyte à travers le cytoplasme un hepatocyte 114

Figure 25:stratégie diagnostique devant une HAI..... 134

Figure 26:illustrant les indications du traitement selon Update of AIH: 2023
..... 141

Figure 27:illustrant les Modalités du traitement selon Update of AIH 2023 145

Figure 28:illustrant les Modalités du traitement AASLD2019..... 146

Figure 29:Schéma habituel de traitement des hépatites auto immunes 146

Figure 30:Suivi des hépatites auto-immunes après mise en rémission..... 154

Figure 31:Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale:..... 159

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:répartition des antécédents de la population étudiée :.....	39
Tableau 2:signes généraux dans l’HAI dans notre série :	43
Tableau 3:les signes digestifs présents dans notre série.....	44
Tableau 4:les signes extra–digestifs au cours de l’HAI :.....	45
Tableau 5:Taux des transaminases au cours de l’HAI.....	45
Tableau 6:anomalies de l’hémogramme :	47
Tableau 7:anomalies échographiques chez les patients atteints d’HAI	50
Tableau 8:les autoanticorps et HAI dans notre série	53
Tableau 9:anomalies histologiques au cours de l’HAI dans notre série:	54
Tableau 10:les maladies associées a l’HAI dans notre série.....	58
Tableau 11:les différentes moyes thérapeutiques dans notre série:	60
Tableau 12:l’évolution sous traitement de nos malades :.....	65
Tableau 13:L’évolution des patients au cours du suivi:	66
Tableau 14:les complications de la cirrhose dans notre série:.....	67
Tableau 15:Risque relatif correspondant au statut allélique	74
Tableau 16:incidence et prévalence de l’hépatite auto–immune	81
Tableau 17:La moyenne d’âge des patients ayant des HAI selon les différentes séries:	83
Tableau 18:comparaison du sexe entre les différentes séries :.....	83
Tableau 19:mode de révélation de l’HAI :.....	85
Tableau 20:principales maladies auto–immunes associées aux hépatites auto–immunes	89

Tableau 21:caractéristiques des principaux auto anticorps associés aux hépatites auto -immunes	99
Tableau 22:comparaison des signes échographiques :.....	101
Tableau 23:comparaison des signes endoscopiques :.....	101
Tableau 24:Diagnostic différentiel de l hépatite auto immune.....	118
Tableau 25:Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de L'activité des transaminases.....	119
Tableau 26:Score révisé 1999 du groupe international d'HAI (IAIH.....	120
Tableau 27:Score « simplifié » 2008 de l'IAIHG.....	122
Tableau 28:Critères de réponse au traitement du score modifié (1999) de l'IAHG, d'après	123
Tableau 29:classification et caractéristiques des types HAI.....	126
Tableau 30:classification proposée par l'équipe du King s collège des formes aiguës d'hépatite auto -immunes : Rahim2019	127
Tableau 31:Critères de Paris des OVERLAP SYNDROME il faut au moins 2 critères sur 3pour retenir le diagnostic :.....	130
Tableau 32:Indications du traitement (recommandations de l'AASLD)	142
Tableau 33:Traitement de première intention des hépatites auto-immunes.	147
Tableau 34:schémas de traitements initiaux, thérapie combinée proposée pour un adulte de 60 kg d'après l'EASL.....	148
Tableau 35:Critère de réponse autraitement initial selon les recommandations de l'AASLD	149
Tableau 36:Azathioprine et prévention des rechutes	153

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

HAI: hépatite auto-immune

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

AAN: anticorps anti-nucléaires

AAc: Auto-anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

AgHBS : antigène HBs

ALAT : alanine aminotransférase

AAM : anticorps anti-mitochondries

AML : anticorps anti muscles-lisses

ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires

Anti-LC1 : anticorps anti-liver cytosolic protein type 1

Anti-LKM1: anticorps anti-liver/kidney microsome type 1

Anti-M2 : anticorps anti-mitochondries

Anti SLA/LP: anticorps anti soluble liver antigen/liver-pancreas

AOC : Acide Obéticholique

APRI : Aspartate aminotransferase to platelet ratio index

ASAT : aspartate aminotransférase

AUDC : acide ursodésoxycholique

CBP : cholangite biliaire primitive

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CSP : Cholangite sclérosante primitive

EASL: European Association for the Study of the Liver

EBV: epstein – Barr virus

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

FAN : Facteur antinucléaire

FTCD : forminino transférase cyclo désaminase

GGT : Gamma–glutamyl–transpeptidase

HLA : antigènes des leucocytes humains

HSV : Herpes virus

IAIHG : International Auto–Immune Hepatitis Group

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

IL– : interleukine

INR : international normalised ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LES : Lupus érythémateux systémique

LPAC : Low phospholipid associated cholelithiasis

LSN : limite supérieure de la normale

MELD: Model for End stage Liver Disease

MMF : Mycophénolate mofétil

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

PAL : Phosphatases alcalines

PBF : ponction-biopsie du foie

Score HAI : Hepatitis activity index

SC : Syndrome de chevauchement

TCD8+: Lymphocyte T cytotoxique

TGF- β : transforming growth factor β

TH : transplantation hépatique

VHA, VHB, VHC, VHD, VHE : virus de l'hépatite A, B, C, D, E

PDH : pyruvate-déshydrogénase

OGDC : α -cétoglutarate déshydrogénase

BCOADC : déshydrogénase des acides cétoniques à chaîne branchée

INTRODUCTION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une pathologie inflammatoire peu répandue du foie caractérisée par la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, d'auto-anticorps (AAc) sériques, d'une infiltration lymphocytaire péri portale et une forte activité nécrotique-inflammatoire en dehors d'une étiologie virale, médicamenteuse ou toxique dont l'élimination est obligatoire avant de prononcer le diagnostic[1]. L'HAI est habituellement associée à l'haplotype HLA A1-B8-DR3 ou DR4 [2].L'étiopathogénie de l'HAI est multifactorielle et mal connue, faisant intervenir des facteurs immunologiques, génétiques, et des facteurs de l'environnement.

Ces différents facteurs interagissent entre eux pour déclencher et faciliter le développement de la réponse auto-immune [3].L'infiltration du parenchyme hépatique par des lymphocytes auto-réactifs est due à un déficit en lymphocytes T régulateurs qui entraîne la destruction progressive du parenchyme hépatique [4].La présentation clinique de l'HAI peut être asymptomatique découverte suite à une perturbation d'un bilan hépatique ou lors d'une imagerie ou bien découverte a l'occasion d'une hépatite aigue fulminante.

Devant l'absence de signes spécifiques, le diagnostic de l'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques,comme cela a été proposé par le groupe international de l'hépatite auto-immune de 1992 et modifié en 1999 [5].La nature des auto-anticorps permet d'individualiser l'HAI en 2 formes, le type 1 caractérisé par la présence d'anticorps antinucléaires (ANN) et/ ou d'anti-muscles lisses (AML) de spécificité anti-actine à 85 % des cas , des anticorps dirigés contre

l'antigène soluble du foie ou anti-SLA peuvent aussi être retrouvés dans 6 % à 32 % des cas et le type 2 est caractérisé par la présence d'anticorps anti-microsomes de foie et de reins de type 1 (LKM1) ou d'anticorps anti-cytosol du foie de type 1 ou Anti LC1 dirigés contre la formimino-transférase cyclodésaminase (FTCD) [3]. L'HAI peut être souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, telle que la thyroïdite, le diabète de type 1, le vitiligo et la maladie coeliaque. L'hépatite auto-immune peut être également associée à une cholangite sclérosante primitive ou à une cirrhose biliaire primitive réalisant un « syndrome de chevauchement » caractérisé par des lésions des voies biliaires et d'hépatite d'interface [6]. L'association entre les gènes HLA de susceptibilité à l'HAI avec ses principales manifestations cliniques a été peu étudiée dans le monde.

MATERIELS ET MÉTHODES

I-PATIENTS ET MÉTHODES:

1-type d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, rétrospective, portant sur des patients admis pour une hépatite auto-immune.

2-lieu d'étude:

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès, en analysant les hospitalisations au service, et les patients suivis en consultation d'hépatologie.

3-durée de l'étude:

L'étude a porté sur 54 patients recrutés sur 13 ans durant la période allant du janvier 2010 au décembre 2023

4-Population cible:

Ont été inclus dans notre étude les patients répondant aux critères suivants :

- **Critères d'inclusion :**

- * Patients répondant aux critères du score d'hépatite auto-immune dont l'âge est supérieur à 16 ans.

- **Critères d'exclusion :**

- * Patients dont le diagnostic d'hépatites auto-immunes a été posé avant l'âge de 16 ans (patients suivis en pédiatrie :vu le manque de données).

- *Tous les patients présentant d'autres types d'hépatites

* Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable ou incomplets.

II-METHODOLOGIE:

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie mentionnant les paramètres suivants :

➤ **Données sociodémographiques :**

*Age

* Sexe

* origine

* Situation familiale

➤ **Données cliniques :**

* Les antécédents personnels et familiaux

* Le délai du diagnostic

* Le mode de révélation : aigu, chronique, autres.

* L'interrogatoire et l'examen physique : à la recherche de manifestations générales, digestifs, et extra-digestifs (neurologiques, cutanées, ...).

➤ **Données paracliniques :**

* **Bilan biologique général :**

* **Bilan hématologique :**

– NFS

* Bilan hépatique : ALAT/ASAT ; GGT/PAL ; TP/INR ; BT/BD

* bilan d'auto-immunité : EPP ; auto-anticorps(ANN ; Ac anti-LKM1 ; Ac anti-LC1 ; Ac anti-SLA ; Ac anti-M2 ; Ac anti-gp210 ; Ac anti-sp100...)

* sérologies hépatitiques virales , sérologies maladie caeliaque, bilan lipidique, bilan de cuivre, bilan des autres maladies auto-immunes (thyroïdite...)

Imagerie :

* Données échographiques :

échographie abdominale

* imagerie en coupe :

* TDM hépatique si indication

* IRM hépatique si indication

Bilan endoscopique : fibroscopie oeso-gastroduodénale avec analyse des patients ayant bénéficié des biopsies duodénales

Biopsie hépatique

Résultats histologiques des PBH

➤ **Scores calculés** : le score de Child et MELD ; et le score d AHI simplifié

➤ **Traitement** :

* Traitement d'attaque et d'entretien ;

* Traitement des rechutes ;

* Traitement des pathologies associés

*traitement des complications notamment les décompensations de la cirrhose

➤ Evolution et complications :

III. Saisie des données et analyse statistique :

➤ Source des données :

Les données des patients ont été recueillies à partir des dossiers des patients en se basant sur le système informatique HOSIX

➤ Analyse des données :

L'analyse a été réalisée manuellement à l'aide d'un tableau excel avec une méthode descriptive unie variée utilisant des pourcentages et des moyennes

IV.les Réponses thérapeutiques :

Selon le groupe international des hépatites auto immunes :

- **La réponse biochimique complète** : défini comme la normalisation des transaminases sériques et des IgG en dessous de la limite supérieure de la normale soit adopté pour inclure un point dans le temps à 6 mois après le début de traitement
- **Une réponse insuffisante** : à 6 mois était un échec à répondre à la définition ci -dessus

- **La Non-réponse** : a été définie comme une diminution <50% des transaminases sériques dans les 4 semaines suivant l'initiation du traitement
- **Echec** : aggravation des paramètres cliniques ; biologiques , et /ou histologiques malgré un traitement standard dont l'observance est correcte
- **Rechute** : élévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN
- **Rémission histologique** :est définie par un indice d'activité histologique de l'hépatite <4/18
- **L'intolérance au traitement** : tout événement indésirable possiblement lié au traitement entraînant l'arrêt potentiel du médicament

V . Considérations éthiques :

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

RESULTATS

I-DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES:

Notre étude comprend 54 malades dont les données socio-démographiques sont:

1-âge:

La moyenne d'âge des patients était de 47.76 ans avec un âge médian à 50 ans et des âges extrêmes entre 23 ans et 76 ans.

Nous avons réparti les patients de notre série en 3 catégories d'âge, chacune correspond à un groupe avec une prédominance de la catégorie des patients entre 40 et 59 ans :

- Catégorie 1 : entre 23 et 39ans(11)
- Catégorie 2 : entre 40 et 59 ans(30)
- Catégorie 3 : au-delà de 60 ans(13)

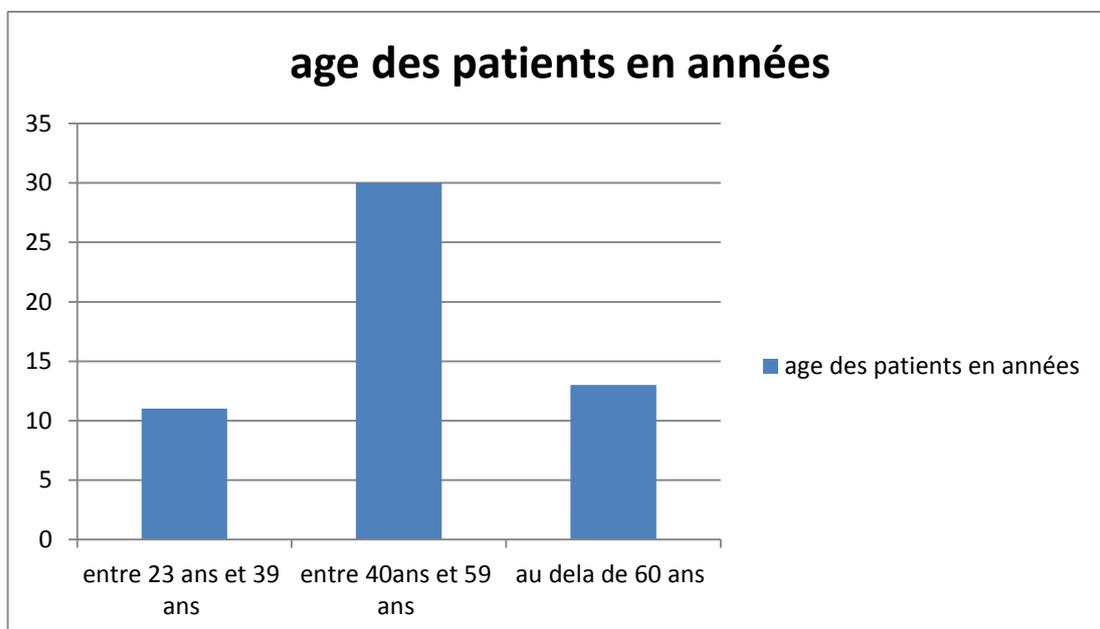


Figure 1:répartition des patients de notre série en fonction de l'âge

2-sexe:

Notre série comporte 51 femmes soit 94% de la population étudiée et 3 hommes soit 5.5% avec un sexe ratio homme/femme de 0.058(3 :52). (Figure2)

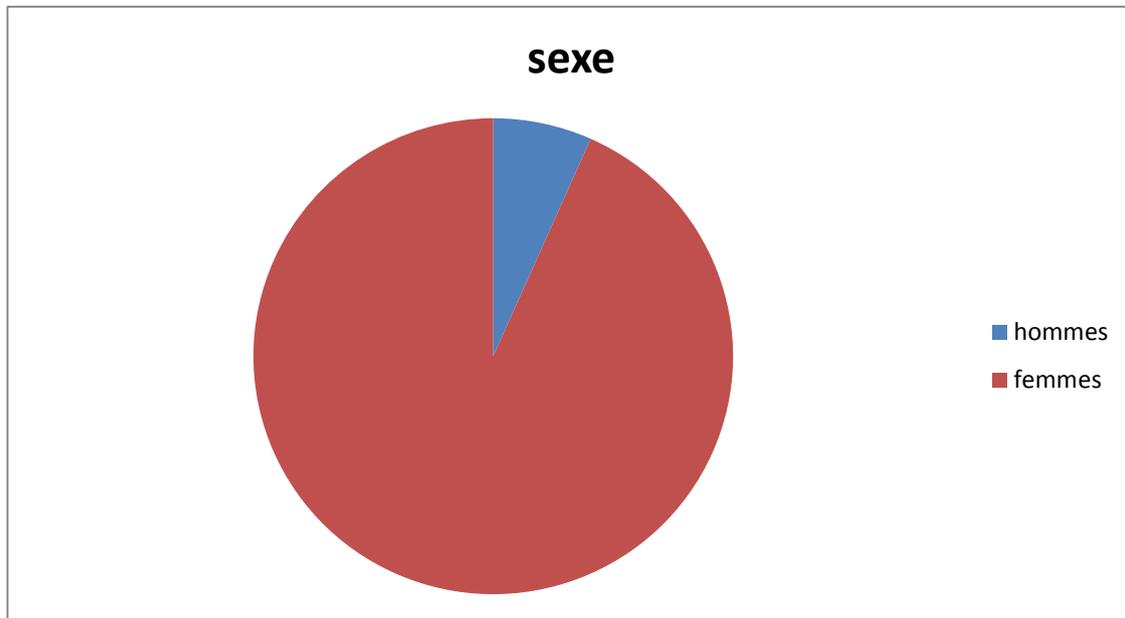


Figure 2:répartition du sexe des patients de notre série

Nous avons étudié le sexe des patients en fonction des tranches d'âge comme le montre le tableau ci-dessous :

			Age		
			Entre 20 et 39 ans	Entre 40 et 59 ans	Plus de 60 ans
Sexe	Femmes	Effectif	9	28	14
		Pourcentage%	16.66%	51.85%	25.92%
	Hommes	Effectif	2	1	0
		Pourcentage %	3.70%	1.85%	0%

3-origine géographique:

72.7% (40)de nos patients étaient originaires de FES, alors que les 27.28% réstant étaient originaires des regions auteurs (MEKNES, EL HAJEB, TAOUNAT ; TAZA ...).

Origine géographique	Nombre de patient	Pourcentage
urbain	39	72.22%
rural	9	16.66%
Non précisée	6	11.11%

II-DONNÉES CLINIQUES:

1-les antécédents:

Six patients soit 10.90% des cas avaient comme antécédent une HTA ; quatre patients (7.2%) étaient diabétiques dont 1 était diabétique type 1 et 3

diabète type 2; deux patients (3.6%) étaient suivis pour un asthme ; trois cas (5.4%) avaient une tuberculose (1 cas Tb ganglionnaire ; 1 cas Tb intestinale ; 1 cas maladie de pott avec méningo encéphalite tuberculose).

L'ensemble des antécédents est rapporté dans le tableau 3

Tableau 1 :répartition des antécédents de la population étudiée :

Type d'antécédents	Nombre de patients	Pourcentage %
Tares		
Diabète type II	3	5.55%
Hypertension artérielle	6	11.11%
Asthme	2	3.70%
Tuberculose (ganglionnaire ; intestinale ; méningo encéphalite)	3	5.55%
Syphilis	1	1.85%
HVC	1	1.85%
AVCI	1	1.85%
Goutte	1	1.85%
Autres pathologies auto -immunes		
diabète type I	2	3.70%
Maladie de crohn	1	1.85%
rectocolite hémorragique	1	1.85%
polyarthrite rhumatoïde	2	3.70%
Syndrome sec	2	3.70%
Vitiligo	1	1.85%
Psoriasis	2	3.70%
lupus	1	1.85%
Pemphigus vulgaire	1	1.85%
Anémie hémolytique	1	1.85%

Hépatite auto immune

Thrombopénie auto-immune	1	1.85%
Maladie cœliaque	3	5.55%
Thyroïdite auto immune	3	5.55%
CBP	19	35.18%
CSP	2	3.70%
Prise de toxiques		
Alcool	1	1.85%
Tabac	1	1.85%
Plantes(fougère)	1	1.85%
ATCDs chirurgicaux		
cholecystéctomie	5	9.25%
Hérnie ombilicale	1	1.85%
Méningiome opéré	1	1.85%
Kyste de l'ovaire	1	1.85%
ATCDs familiaux		
HAI chez un apparenté de 1er degré	2	3.70%
Parent décédé par une hépatopathie non déterminée	2	3.70%

2-Délai de diagnostic :

Le délai du diagnostic chez nos patients, défini par l'intervalle de temps entre le début de la symptomatologie et la première consultation est rapporté dans le gra-phi-que ci-dessous.

Des extrêmes allant de 10 jours à 4 ans avec une moyenne de 12mois.

- < 1mois : 11
- 1-12 mois :13
- >12mois :30

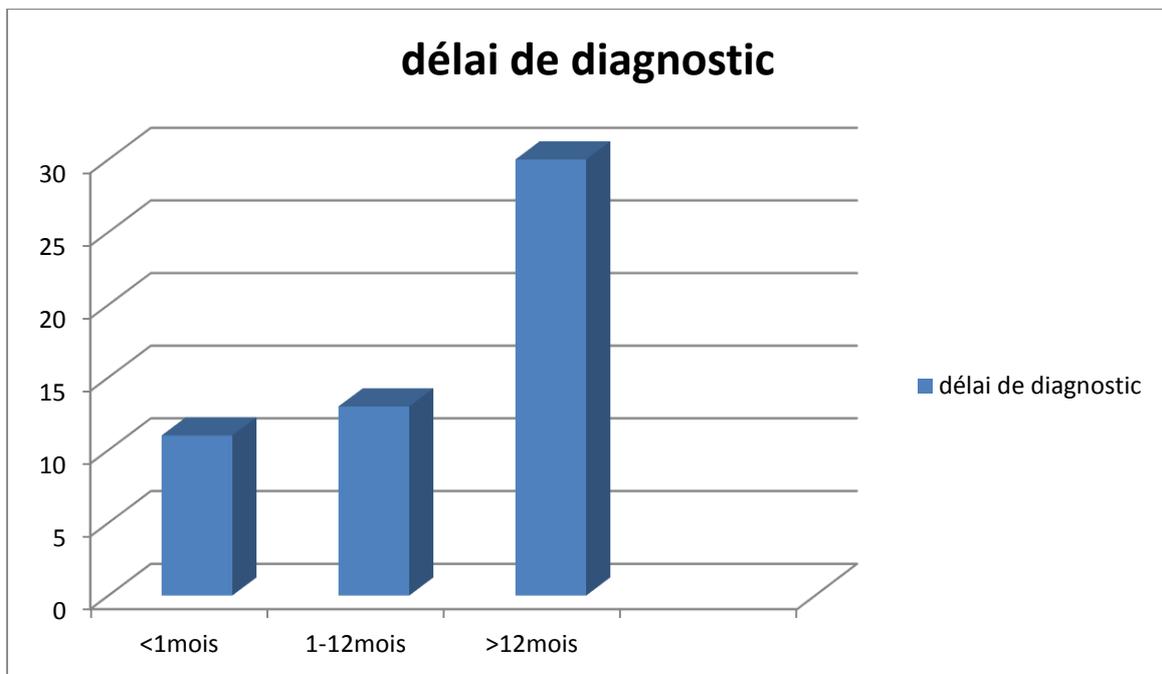


Figure 3:la moyenne du délai de diagnostic dans notre série

3-mode de révélation :

Dans notre série , 14 patients (25.92%) se sont présentés dans un tableau d'hépatite aigue dont 7 cas d'hépatite aigue grave et 2 cas d'hépatite aigue sévère et 5 cas d'hépatite aigue non grave,

Par ailleurs 25 cas (46.29%) se sont présentés sous forme d'une hépatite chronique avec des manifestations générales à type d'asthénie, ictère, AEG..., 12 cas (22.22%) sous forme d'un tableau de décompensation d'un foie de cirrhose dont 6 cas de dé- compensation ascitique, 2 cas de décompensation hémorragique et 4 cas d'encéphalopathie hépatique

Alors que 3 cas (5.55%) étaient découverts fortuitement lors d'un bilan biologique pour autre symptomatologie extradigestive.

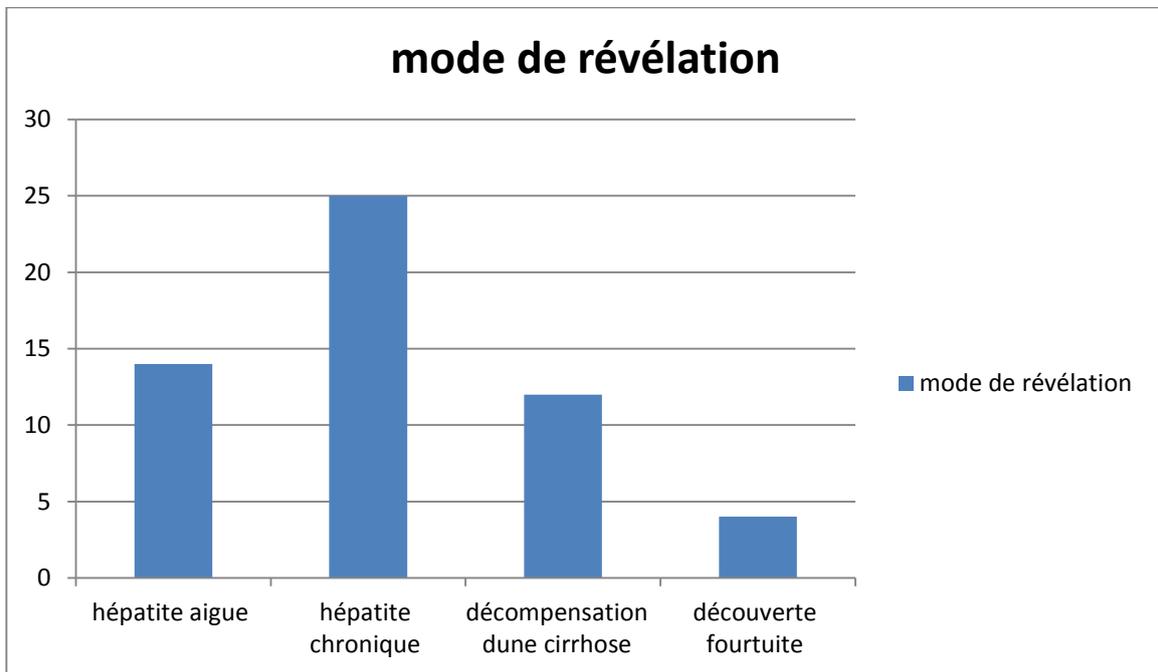


Figure 4:mode de révélation de l'HAI dans notre série

4-les manifestations cliniques :

A-motif de consultation :

Dans notre série l'asthénie représente le motif de consultation le plus fréquent 75.92% (n=41), suivie par l'ictère retrouvé chez 38 cas (70.37%) ; il est généralement de type cholestatique associé à des selles décolorées et des urines foncées. L'ictère était accompagné chez deux patients d'un syndrome hémorragique(HDH), chez sept patients d'un syndrome œdémateux-ascitique, et chez cinq patients était associé à une fièvre. Neuf patientes avaient consulté pour des douleurs abdominales ; 2 patients ayant présenté des vomissements post prandiaux tardifs intermittents associées Quatre cas avaient consulté pour une altération de l'état général isolée.

B-les signes généraux :

Les signes généraux étaient dominés par l'asthénie notée chez 75.92% des patients (41 patients), suivie par l'amaigrissement, puis la fièvre et l'anorexie.

Tableau 2:signes généraux dans l'HAI dans notre série :

Signe général	Nombre des cas	Pourcentage
Asthénie	41	75.92%
Amaigrissement	5	9.25%
Chiffré a 3Kg/2 mois	1	1.85%
Non chiffré	4	7.40%
fièvre	5	9.25%
Anorexie	3	5.55%

C-signes digestifs :

Dans notre série, les signes digestifs étaient représentés essentiellement par l'ictère retrouvé chez 70.37% (n=38) des patients, suivi par les douleurs abdominales retrouvées chez neuf cas soit 16.66.%, puis vomissements, diarrhée, hématurie méléna, une distension abdominale ...avec une fréquence plus rare.

A l'examen clinique on a noté surtout une matité, SMG, HMG, ...avec une fréquence décroissante.

Le tableau ci-dessous résume les différents signes digestifs présentés chez les patients dans notre série.

Tableau 3:les signes digestifs présents dans notre série

Signe digestif	Nombre de cas	Pourcentage
Ictère	38	70,37%
Douleur abdominale	9	16.66%
Ascite	7	12.96%
SMG	10	18.51%
HMG	6	11.11%
HDH	2	3.70%
vomissements	7	12.96%
Autres signes : diarrhées ; dyspepsie....	4	7.40%

D–signes extra–digestifs :

Les signes extra–digestifs étaient dominés par le prurit chez 37.03% des patients (n=20), un syndrome anémique chez 20.37% des patients (n=11), ralentissement neurologique avec FT positif chez 3 patients et des arthralgies périphériques d’allure inflammatoires chez 2 malades

Tableau 4:les signes extra–digestifs au cours de l’HAI :

Signes extra digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Prurit	20	37.03%
Syndrome anémique	11	20.37%
Flapping tremor	3	5.55%
Arthralgies	2	3.70%

III– LES DONNÉES BIOLOGIQUES :

A–bilan de cytolyse (transaminases :ASAT ; ALAT)

Le taux des transaminases ASAT, et ALAT était élevé chez 52 patients (96.29%) et normal chez les 2 autres. Le tableau 7 rapporte le taux des transaminases en fonction des valeurs standards.

Tableau 5:Taux des transaminases au cours de l’HAI

Taux de transaminases	Nombre de cas	Pourcentage
NL	2	3.70%
<5*NL	19	35.18%
5–10*N	14	25.45%
>10N	19	35.18%

B-bilan de cholestase :

- La PAL était élevée chez 66.66 % des patients (n=36) avec une valeur moyenne de

540ul/L et des valeurs extrêmes entre 45ul/l et 1000ul/l.

- Les GGT étaient élevées chez 85.18 % des patients (n=46) avec une moyenne de

630ul/l et des valeurs extrêmes entre 35u/l et 1260u/l.

- La bilirubine totale était élevée chez 57.40 % des patients (n=31) avec une valeur

superieur à 692 μ mol/l.

C-taux de prothrombine:

La fonction hépatique exprimée ici par le TP, était diminuée (<50%) chez 16patients (29.62%) avec des valeurs extrêmes entre 24% et 48%.

D-Anomalies de l'hémogramme :

L'hémogramme objectivait une anémie hypochrome microcytaire chez 37.03% des patients (n=20) et normochrome normocytaire chez 11.11% (n=6) et une thrombopénie chez 24.07% des cas (n=13) (tableau et figure 8)

Tableau 6:anomalies de l'hémogramme :

Anomalie de l'hémogramme	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	20	37.03%
Anémie normochrome normocytaire	6	11.11%
thrombopénie	13	24.07%
Pancytopénie	2	3.70%

E-électrophorèse des protéines :

L'électrophorèse des protéines (EPP) sériques a été réalisée chez 94.44% (n=51)des patients de notre série objectivant une hypergammaglobulinémie polyclonale avec des taux variables entre 1.2N et 3.2N (15-41g/l).

L'EPP a objectivé également une hypoalbuménimie < 30g/dl chez 57.40% des cas(n :31)

Alors que l'EPP a été revenue normale chez 7 cas (12.96%)

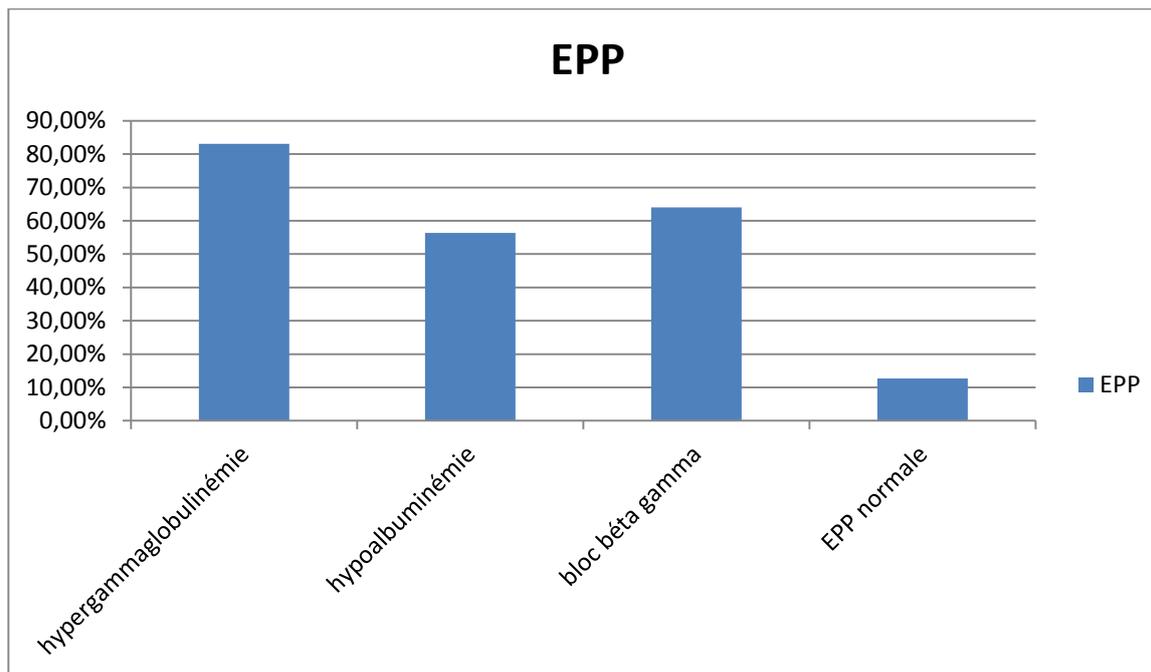


Figure 5:anomalies de l'EPP dans notre série.

F-sérologies hépatiques :

Les sérologies hépatiques B et C ont été demandées chez 100% des cas dans notre série.

La sérologie HVC était positive chez une seule patiente ayant une HAI de type 1(la charge virale était positive a 6log , patiente mise sous une bithérapie).

G-bilan lipidique :

Le bilan lipidique comportant le cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides a été demandé chez presque 48.14% (n=26) des cas.

Il est revenu normal chez 25 cas et un seul cas d'hypertriglycéridémie à 1.76*N

H-bilan de cuivre :

Le bilan de cuivre comportant le dosage de la céruloplasmine, la cuprémie et la cuprurie de 24 heures.

Ce bilan a été réalisé seulement chez 14.81% (8 cas) des patients et revenant normal dans tous les cas

I-sérologie de maladie coeliaque :

La sérologie de la maladie coeliaque comporte le dosage des IgA totales, Les anti transglutaminases type IgA, et antiendomysium.

Dans notre étude elle a été demandé chez 36 patients soit 80% des cas Elle est revenue négative chez 29 patients ; et on a noté 4 cas de faux positives des anticorps antitransglutaminases IgA avec anapath duodénales négatives et 3 autres patients avec sérologie positive et anapath compatible avec maladie coeliaque soit une atrophie villositaire totale avec exocytose lymphocytaire stade 3c de Marsh

J-bilan thyroïdien :

Le bilan thyroïdien représenté essentiellement par la TSHus est réalisé chez 38 cas soit 70.37% de nos patients.

2 cas avaient une TSH basse alors que T3 et T4 étaient normales.

Et un cas avait une TSHus élevée mais pas de suivi par le patient

IV-DONNÉES RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES :

1. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale objectivait un foie d'hépatopathie chronique avec Signes d'HTP chez plus de 75.92 % des patients (n=41), une lésion focale chez 2 cas

L'échographie initiale est revenue normale chez 14 patients.

Tableau 7:anomalies échographiques chez les patients atteints d'HAI

Anomalies échographiques	Nombre des cas	Pourcentage
Etat du foie		
foie normal	14	25.92%
foie dysmorphique	28	51.85%
Contours réguliers	4	7.40%
Contours irréguliers	24	44.44%
Angle ouvert	10	18.51%
échogénicité homogène	2	3.70%
échogénicité hétérogène	26	48.14%
Tronc porte		
Dilaté	5	9.25%
Calibre normal	50	92.59%
Rate		
Augmentée de taille	13	24.07%
Taille normale	42	77.77%
Ascite	10	18.51%
Lésions focales en faveur d'un angiome	2	3.70%

2. TDM abdominale:

Dans notre série la TDM abdominale et surtout l'AngioTDM hépatique a été réalisée chez 11 patients, et avait objectivé un foie de cirrhose chez 10 cas, avec un foie compatible avec une stéatose hépatique chez un cas.

Dans 2 cas l'angioTDM a été demandé après une échographie objectivant une lésion hépatique, et elle est revenue en faveur d'un angiome.

Et chez 2 cas la TDM a été réalisée d'emblée (dans une structure privée)

3. IRM hépatique:

L'IRM hépatique a été réalisée chez 22 patients; et avait objectivé un foie decirrhose avec signes d'HTP dans 12cas avec un nodule compatible avec un CHC de foie droit chez un cas ou le patient a perdu de vue par la suite ; une nécrose hémorragique dans un cas ; 2 cas de cholangite

Alors que l'IRM est revenue normale chez 6 patients.

4. Fibroscopie œsogastroduodénale :

La FOGD était réalisé chez 37 patients soit 68.51% des cas.

Les anomalies retrouvées étaient dominées par les VO (grade I et II) retrouvées chez 27.77% des cas (n=15), suivies par la gastropathie d'HTP chez 11 patients et puis une gastrite antro-fundique érythémateuse isolée (GAFE) chez 6 patients ; un aspect crénelé du duodénum chez 4 patients

Les biopsies duodénales étaient réalisées chez 22 patients revenant négatives chez 7 patients ; et en faveur d'une duodénite subaiguë ou chronique non spécifique chez 15 patients ; et trois biopsies positives

compatible avec une maladie coelique : atrophie villositaire totale ; exocystose lymphocytaire stade 3c de Marsh

La figure ci-dessous résume les différentes anomalies retrouvées à la FOGD réalisée chez les patients de notre série.

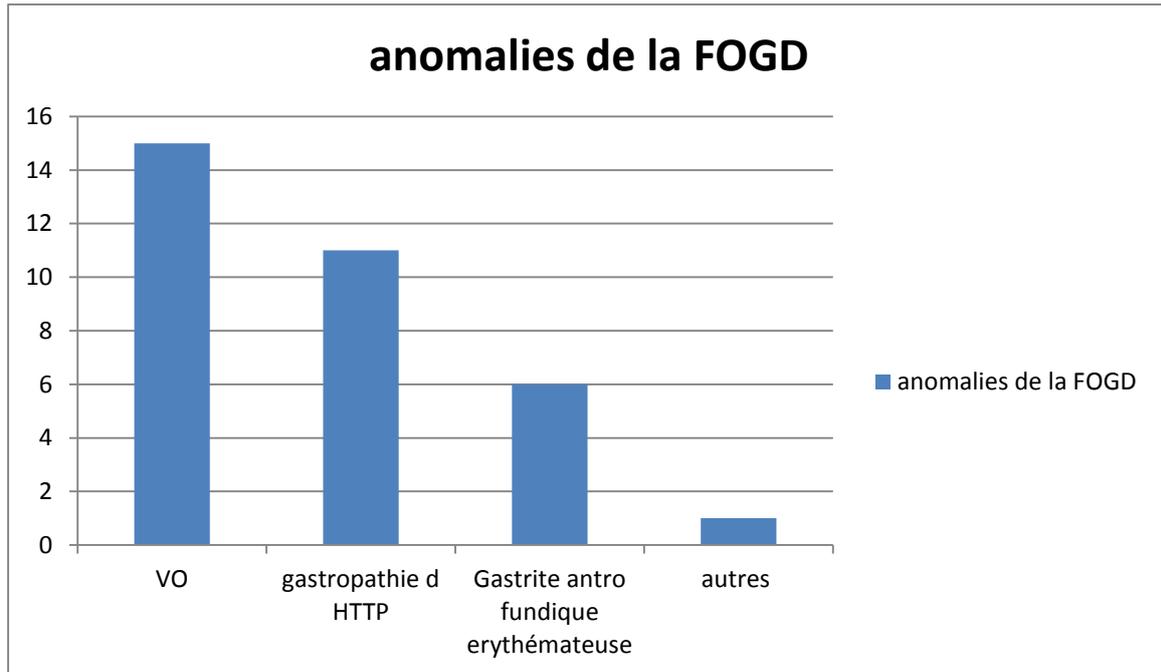


Figure 6:anomalies endoscopiques chez les patients atteints d'HAI

V-BILAN IMMUNOLOGIQUE

Dans notre série :

- les AAN étaient dominants, retrouvés chez 22 patients, puis
- les Ac anti mitochondries retrouvés chez 17 patients,
- Anti muscle lisse chez 15 patients
- Anti LKM1 chez 3 patients.

Tableau 8:les autoanticorps et HAI dans notre série

Type d auto anticorps	Nombre de cas	Pourcentage %
AAN	22	40.74%
Anti mitochondries	17	31.48%
Anti LKM 1	3	5.55%
Anti ML	13	27.77%
Anti LC1	1	1.85%
Anti SLA	6	11.11%

VI-DONNÉES HISTOLOGIQUES:

La ponction biopsie hépatique (PBH) a été réalisée chez 75.92

% (n=41) de nos patients.

Les anomalies histopathologiques étaient dominées par une hépatite chronique non spécifique retrouvée chez 33.33% des patients (n=18), suivie par une infiltration inflammatoire des espaces portes notée chez 42.59% des patients(n=23)

Tableau 9:anomalies histologiques au cours de l'HAI dans notre série:

Anomalies histologiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Hépatite d'interface	5	9.25%
Infiltration inflammatoire des espaces portes	11	20.37%
Fibrose hépatique importante	11	20.37%
Fibrose hépatique minime	10	18.51%
Hépatocytes en Rosettes	1	1.85%
Anomalies des voies biliaires (dilatation,sténose)	5	9.25%
Foie de stéatose	3	5.55%

NB :pour les autres patients, la PBH est non faite soit vue l'ascite, ou des troubles de l'hémostase (thrombopénie surtout, TP très bas).

VII–SCORES DIAGNOSTICS:

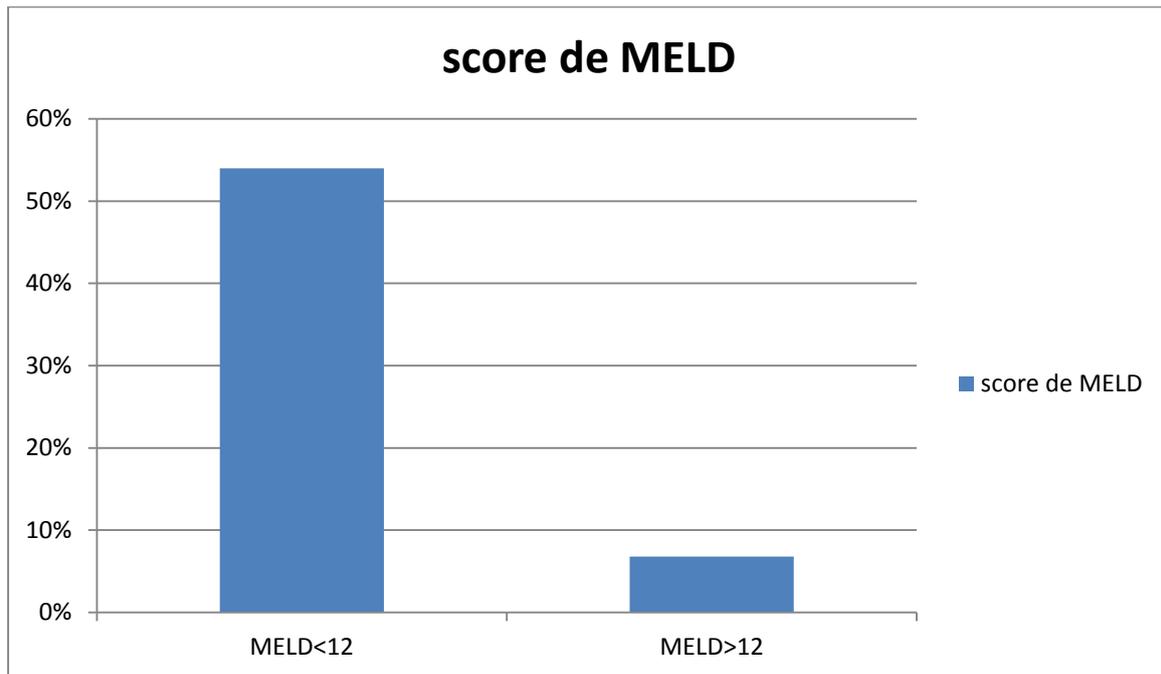
Le score le plus utilisé était les critères simplifiés 2008, dans notre série, le score de probabilité a été calculé chez 76% des patients, le score était de 6 chez 50.90% des patients ; et de 7 chez 16.36% des patients .

Le tableau ci-dessous résume les résultats du score simplifié au cours de notre Série

Cutof des critères simplifiés	Nombre de cas	Pourcentage %
6	28	51.85%
≥7	9	16.66%
Moins de 6	6	11.11%

Le score de MELD :

le score de MELD a été calculé chez 61% des patients cirrhotiques ; dont 54% des patients ont un score de MELD < 12 on a répartis les patients on 2 catégories :



VIII-LES DIAGNOSTICS FINAUX:

Les diagnostics finaux étaient réparties entre syndrome de chevauchement entre HAI et CBP et CSP dans 38.88% des cas (n=21) ; (dont 19 cas d HAI +CBP)et hépatite autoimmune isolée dans 62.96%des cas (n=34).

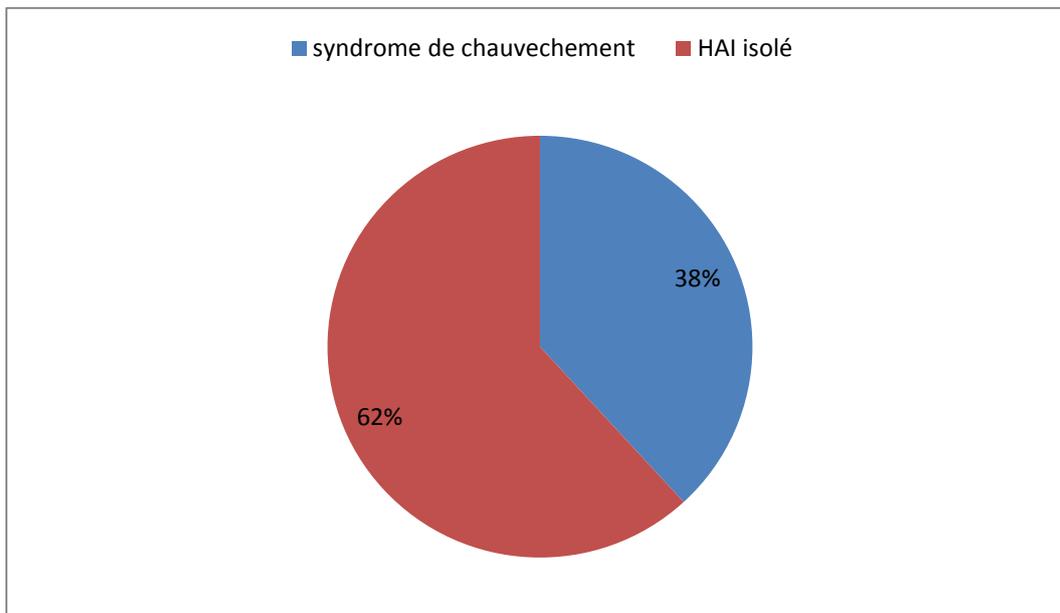


Figure 7:les diagnostics retenus dans notre étude

Dans le syndrome de chevauchement, les pathologies associées étaient représentées essentiellement par la CBP, avec comme critères de diagnostic:

- la présence d'une choléstase intrahépatique;
- la positivité des anticorps antimitochondries
- La présence de signes histologiques en faveur de la CBP a la PBH

IX-LES MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES:

Dans Notre série, les maladies associées à l'HAI étaient dominées par la cholangite biliaire primitive constituant ainsi un overlap syndrome chez 35.18% (n=19) des cas.

Suivie par le psoriasis cutané chez un seul cas , un syndrome sec chez deux cas , une anémie hémolytique chez un cas , avec un diabète de type 1

chez 2 cas ; maladie cœliaque chez 3 cas et une thyroïdite auto immune chez 3 cas

Le tableau ci-dessous résume les différentes maladies associées dans notre série.

Tableau 10:les maladies associées a l’HAI dans notre série.

Maladie associée	Nombre des cas	Pourcentage %
CBP	19	35.18%
CSP	2	3.70%
Psoriasis	1	1.85%
Syndrome sec	2	3.70%
Lupus	1	1.85%
Diabète type I	2	3.70%
Thrombopénie auto immune	1	1.85%
Anémie hémolytique	1	1.85%
Maldie de crohn	1	1.85%
RCH	1	1.85%
Polyarthritr rhumatoide	2	3.70%
Maladie coeliaque	3	5.55%
Thyroïdite auto immune	3	5.55%

X-DONNÉES THÉRAPEUTIQUES :

1-les moyens du traitement :

Les moyens thérapeutiques dans notre série étaient dominés par les corticoïdes prescrits chez 100% des patients, suivis par l'azathioprine chez 77.77% des patients.

3 patients ont été mis sous MMF vu une intolérance à l'azathioprine.

L'AUDC était prescrit chez les patients ayant une CBP ou CSP associée soit 38.88% des cas.

Les indications du traitement étaient établies selon les recommandations de l'EASL 2015.

Le traitement symptomatique était prescrit chez 12 cas, avec une prédominance des antihistaminiques, les bêtabloquants et les diurétiques pour le traitement des décompensations de la cirrhose.

Le tableau ci-dessous résume les moyens thérapeutiques retrouvés dans notre série.

Tableau 11:les différentes moyes thérapeutiques dans notre série:

Moyens thérapeutiques Nombre d	Nombre de cas	Pourcentage %
Traitements de fond de l HAI		
Corticoides (VO++ , IV +/-)	55	100%
Azathioprine	35	77.77%
MMF	3	5.55%

Traitements de la maladie associée:CBP,CSP ;crhon,RCH ; diabète type I		
AUDC pour la CBP et CSP	21	38.88%
Anti-TNF:Infliximab pour RCH	1	1.85%
Anti-TNF:Adalimumab pour maladie de crohn	1	1.85%
Insulinothérapie pour les patients diabétiques	2	3.70%
Les hormones thyroïdiennes pour la thyroidite	2	3.70%

Traitements des décompensations de la cirrhose		
Bétabloquants pour la prévention hémorragique primaire et secondaire	4	7.40%

Diurétiques pour la décompensation ascitique (ascite grade II ou III)	4	7.40%
Lactulose +Antibioprofylaxie (rifaximine pour la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique)	2	3.70%

Traitements symptomatiques		
Antihistaminiques pour le prurit	5	9.25%

2-délai de début du traitement :

Dans notre série la moyenne entre la pose du diagnostic positif et le début du traitement était de 5+/- 2 jours.

Le retard du début du traitement était du soit au retard de consultation, soit au retard du bilan.

3-la réponse au traitement d'attaque :

La réponse au traitement a été évaluée cliniquement par l'amélioration des symptômes et biologiquement par l'amélioration des transaminases et le bilan de choléstase

-Une réponse favorable (rémission biologique) a été obtenue chez 87.03% des patients(n=47) ; dont 85.4% des patients sous traitement de première intention et 1.62% sous traitement de deuxième intention

-L'amélioration Clinique (amélioration des symptômes: prurit et l'ictère) a été objectivé chez plus de 72% des malades avec un intervalle de 2 mois après début de traitement.

-La non réponse est définie comme une diminution <50% des transaminases sériques dans les quatres semaines suivants l initiation du traitement observé chez 7.40% des cas (n=4)

-l'Échec : est défini par l'aggravation des paramètres clinico biologiques et /ou histologiques malgré le traitement dont l observance est correcte a été objectivée chez 9.25% des maladies(n=5)

- rechute : défini par l élévation des ALAT à plus de 3fois la LSN est objectivée chez 6 patients

1 seul cas de transplantation hépatique a été réalisé dans notre série

XI-Etude analytique

1-Facteurs de non réponse au traitement

Non avons réalisé une étude analytique univariée des différents facteurs pouvant être associés a une éventuelle mauvaise réponse au traitement de fond ; les facteurs ont été étudiés avec un objectif de rémission biologique a 6 mois définie par une normalisation des transaminases et des immunoglobulines

-la réponse non complète est statistiquement significative à la présence Ac anti mitochondries M2($p < 0.013$) ; anti SLA ($p < 0.039$) ;et la cirrhose ($P < 0.04$) et la présence des ac anti muscles lisses ($p < 0.009$) et l'âge mois de 20 ans et plus de 60ans

Variable	P-value
Age mois de 20 ans	< 0.03
Age de plus de 60 ans	< 0.076
Ac anti mitochondries Type M2	< 0.01
Ac anti muscles lisses	< 0.009
Ac anti SLA	< 0.039
Cirrhose	< 0.04

2-Facteurs de résistance au traitement

Dans notre série On n'a pas trouvé des associations statistiquement significatives liées à la résistance au traitement : l'âge < 30 ans ($p = 0.71$)

, l'insuffisance hépatique aigue ($p = 0.21$) , et la nécrose lobulaire submassive sur le biopsie ($p = 0.15$)

Variable	P-value
L'âge <30 ans	=0 .71
L'insuffisance hépatique aigue	=0 .21
Nécrose lobulaire submasive sur la biopsie	=0 .15

X-ÉVOLUTION:

Dans notre série, la durée moyenne de suivi était de 4.2 ans (3 mois-10ans).

La répartition des patients selon l'évolution est schématisée dans le tableau 15. On a défini la rémission comme étant une période de 6 mois continus d'inactivité de la maladie sous traitement. Quant à la rechute, c'est la réapparition de manifestations cliniques déjà présentes avant le début du traitement ou de nouveaux symptômes après une période de rémission

Tableau 12:l'évolution sous traitement de nos malades :

Evolution de la maladie	Nombre de cas	Pourcentage %
Rémission	47	87.03%
1-traitement de première intention	44	85.4%
2-traitement de deuxième intention	3	1.62%
Rechute	6	11.11%
Perdue de vue	4	7.40%
Décès	2	3.70%

XII-COMPLICATIONS:

1-de la maladie:

Dans notre série, l'évolution de la maladie était vers la cirrhose avec ses complications dans plus de 90% des cas.

Les décompensations de la cirrhose étaient dominées par l'ascite dans 21.81% des cas, l'encéphalopathie hépatique dans 10%, et l'hémorragie digestive par rupture de VO chez trois cas

Le décès des 2 patients est secondaires aux décompensations hémorragiques de la cirrhose

Tableau 13:L'évolution des patients au cours du suivi:

Complications de l'HAI	Nombre de cas	Pourcentage %
patients cirrhotiques à l'admission		
Cirrhose décompensée	12	22.22%
Cirrhose compensée	24	44.44%
L'évolution des patients cirrhotiques compensés a l'admission		
décompensation	7	12.96%
pas de décompensation	17	31.48%
L'évolution des patients non cirrhotiques a l'admission		
Pas d'évolution vers la cirrhose	8	14.81%
Evolution vers la cirrhose	10	18.51%

Tableau 14:les complications de la cirrhose dans notre série:

Les complications de la cirrhose	Nombre de cas	Pourcentage%
Ascite	14	25.92%
Infection de liquide d ascite	2	3.7%
Encéphalopathie hépatique	8	14.81%
Hémorragie digestive	7	12.96%

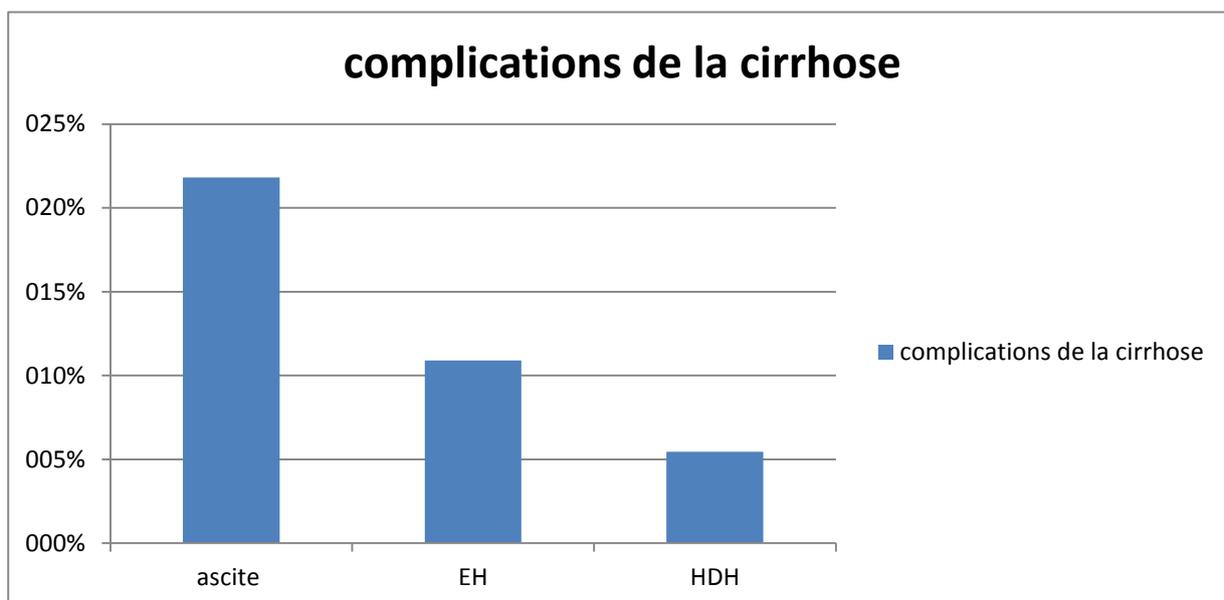


Figure 8:les complications de la cirrhose au cours de l’HAI

2-complications liées au traitement:

Les complications du traitement au cours de l'HAI dans notre étude étaient liées essentiellement aux immunosuppresseurs avec au premier plan les corticoïdes, puis l'azathioprine.

Une ostéodensitométrie a été demandé chez 12 patients, et avait révélé une Ostéopénie chez 4 patients secondaire aux traitements et 3 patients ont une ostéopénie révélée après le diagnostic d HAI dont 2 ont une CBP

Une insuffisance surrénalienne a été objectivée chez 5 cas.

Les complications de l'azathioprine étaient dominées par les complications hépatiques en particulier l'aggravation de la cytolyse chez 3 cas (intolérance), puis les complications hématologiques chez deux cas (anémie)et une thrombopénie chez 1 seul patient

Figure 9:les complications du traitement au cours de notre série:

Complications du traitement	Nombres de cas	Pourcentage%
Corticoïdes		
Ostéopénie	7	12.96%
insuffisance surrénalienne	5	9.25%
Autres : diabète	2	3.70%
Azathioprine		
Intolérance hépatique (aggravation de la cytolyse)	3	5.55%
Complications hématologiques	3	5.55%
Autres traitements	2	3.70%

DISCUSSION

I-DEFINITION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie lié à une réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes. Elle est caractérisée par la présence d'auto-anticorps (AAC) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, d'une infiltration lymphocytaire péri-portale et une forte activité nécrotico inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable. Sans traitement, elle évolue vers la cirrhose et l'insuffisance Hépatocellulaire.

L'étiopathogénie de l'HAI est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie. Ces facteurs interagissent pour déclencher et faciliter le développement de la réponse auto-immune

II-HISTORIQUE:

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont un groupe sans doute hétérogène ; Il est décrite pour la première fois en 1950 par Waldenström chez une jeune femme qui présentait un ictère et des perturbations du bilan hépatique associés à une hyper-gamma-globulinémie majeure et à des manifestations extra hépatiques (arthralgies, aménorrhée)

Il est important pour le clinicien de savoir en faire le diagnostic car l'HAI est une maladie dont l'évolution spontanée est potentiellement grave (cirrhose, décès ou transplantation hépatique) alors que l'évolution sous traitement est habituellement très favorable.

La dénomination des autres entités fut alors unifiée sous le terme

d hépatite auto immune et validé par l'international auto immune hepatitis group (IAIHG) en 1992

Les données récentes portent sur certains modes de présentation, la proposition de scores diagnostiques et l'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs. En 1959, Mc Kay utilisa encore le terme d'hépatite lupé. Puis il a été mis en évidence que le lupus érythémateux systémique (LES) et l'HAI étaient deux entités pathologiques distinctes.

III-PHYSIOPATHOLOGIE :

1-concept d'auto-immunité :

C'est un état pathologique d'un organisme qui produit des auto-anticorps contre les constituants du soi. L'hypothèse de la continuité affirme qu'il n'y a pas de différence de principe entre une réaction auto-immune et une réaction immunitaire visant un antigène exogène ; Dans les deux cas, il se produit une rupture de continuité liée à une modification de la structure avec laquelle les cellules immunitaires se trouvent en contact. Dans le cas des maladies auto-immunes, il y a une modification des peptides présentés à la surface des cellules de l'organisme, ce qui aboutit à une rupture de la continuité et ainsi à une production d'auto-anticorps [10].

2- Facteurs incriminés dans l'hépatite auto-immune :

L'HAI est une pathologie complexe où des facteurs multiples propres ou extérieurs à l'hôte peuvent soit induire son apparition, soit influencer son expression clinique et son évolution.

Les hypothèses les plus récentes suggèrent que des facteurs environnementaux tels que des infections virales ou des médicaments peuvent déclencher la maladie chez un individu génétiquement susceptible.

Plusieurs groupes de facteurs doivent donc être considérés dans la pathogénie de l'hépatite auto-immune : les facteurs génétiques, les perturbations du système immunitaire et les facteurs environnementaux.

A-facteurs génétiques :

A-1-Gènes incriminés :

Les phénotypes HLA-DR3 du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 sont identifiés comme des facteurs de risque de survenue et de sévérité de la maladie [9], [11], [12] Grâce à l'utilisation de méthodes d'amplification comme le « polymérase Chain Réaction » (PCR), il est devenu possible de préciser plus les HLA des patients atteints d'hépatite auto-immune. Il a été constaté que 81% des patients ont le phénotype DRB3* 0101 ou DRB1* 0401 [13]

A-2- gènes de sévérité :

Les variantes alléliques HLA DRB3* 0401 constituent des facteurs de sévérité de la maladie auto-immune. Les raisons de l'influence de ces deux derniers allèles ne sont pas connues. Très vraisemblablement, la régulation de l'expression du complexe auto antigénique sur les cellules présentatrices par des allèles n'est pas encore bien définie [14], [15].

Le tableau suivant montre le risque relatif correspondant au statut allélique

Tableau 15:Risque relatif correspondant au statut allélique [14], [15].

Statut allélique	Risque relatif
Hétérozygotie DRB3* 0101	4.2
Hétérozygotie DRB3* 0101	14.7
Hétérozygotie DRB1* 0401	3.9
Hétérozygotie DRB1* 0401	0.7
DRB3* 0101 ou DRB1* 0401	5.8
Hétérozygotie DRB3* 0101 / DRB1* 0401	1.2

B-perturbations du système immunitaire :

B-1-système antigène-anticorps :

De nombreux antigènes sont individualisés tels que les filaments d'actine ou les filaments fins, la protéine CYP2D6 qui est la cible des anticorps anti-LKM1, ou encore la formiminotransférase cyclodéaminase qui est la cible des anticorps anti-LC1 [16]-[18].

L'immunité humorale est très bien étudiée au sujet des anticorps antiLKM1. La caractérisation des sites antigéniques linéaires (ou séquentiels de la protéine CYP2D6), cible des anticorps anti-LKM1, est effectuée : la séquence 254-271 est le site antigénique principalement reconnu par les anticorps antiLKM1, le tripeptide TWD(tyrosine, tryptophane, asparagine), en

position 261–263 étant essentiel à la réaction antigène–anticorps. Le site antigénétique linéaire, ou épitope continu, présente des homologies de séquences, avec celles d’agents infectieux tels que human T–cell lymphoma virus (HTLV) 1 et 2, herpès simplex virus (HSV) 1 et 2 et le virus de l’hépatite C. Cette homologie de séquence permettant d’expliquer l’induction d’anticorps anti–LKM1 chez les patients infectés par le VHC. Récemment, un phénomène de mimétisme moléculaire entre les épitopes T réactifs vis–à–vis de la protéine du core du virus C et les cytochromes P450 2A6 et 2A7 est mis en évidence. Toutefois, cette séquence linéaire est aussi reconnue des sérums de sujets normaux

Ces résultats suggèrent l’implication, encore hypothétique de phénomène de mimétisme moléculaire entre l’auto antigène et des protéines d’agents infectieux dans la pathogénie des hépatites auto–immunes de type 2..On sait que la protéine est reconnue dans sa forme native, l’existence de plusieurs épitopes linéaires conduit à penser que la réponse humorale marquée par la production d’anticorps anti–LKM1 est une réponse immune oligoclonale ou polyclonale maintenue par l’auto antigène au cours du temps [19].

La caractérisation exacte des différentes cibles antigéniques a donc été une étape importante dans la compréhension de la maladie. Toutefois, de nombreuses cibles antigéniques restent inconnues (antigènes nucléaires, ANCA...). L’antigène SLA d’abord identifié aux cytokératines 8–18, puis à la glutathion S–transférase serait un antigène cytosolique de 50 KDa, de nature encore indéterminée [20], [21].

Il n'existe actuellement aucun argument qui plaide en faveur d'un rôle pathologique propre des auto-anticorps. En ce qui concerne certains auto antigènes, dont le CYP2D6, leur localisation membranaire qui ferait admettre une cytotoxicité des auto-anticorps reste discutée [22]-[24]

B-2-roles des lymphocytes:

Les lymphocytes T régulateurs (LyTS suppressives et LyTH helper ou auxiliaires) reconnaissent l'antigène dont ils sont spécifiques par un récepteur membranaire. Cet antigène doit leur être présenté par une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), HLA DR, DQ ou DP , généralement portée par une cellule spécialisée telle qu'un monocyte, mais aussi dans certaines conditions pathologiques, par les hépatocytes [25]. Certaines d'entre elles telles que les DR3 présentent l'anti-gène « maladroitement ». S'il s'agit d'un antigène du soi, celui-ci peut être reconnu comme étranger par le lymphocyte TH qui sera alors activé. Lorsqu'un lymphocyte TH auto-réactif rencontre un antigène du soi, le déclenchement d'une réaction auto-immune exige des conditions particulières[26] :

*Un antigène séquestré, altéré, vieilli, ou un antigène étranger proche de l'auto-antigène,

*Une expression excessive ou anormale des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité

Les lymphocytes T auto-réactifs peuvent dans certaines conditions échapper au phénomène de « sélection négative ». Ils peuvent alors être activés

par certains complexes moléculaires HLA en association avec certains antigènes du soi, dans certains cas peut induire une hépatite auto-immune

C- facteurs environnementaux :

C-1 – Xénobiotiques :

Plusieurs médicaments peuvent être responsables d'une hépatite par le déclenchement, dans certains cas, d'une réaction immune, dans ces situations, il n'est pas habituel de trouver des auto-anticorps dans les sérums de ces malades [27].

C-2-virus :

Un virus peut être responsable d'une réaction auto-immune par plusieurs mécanismes :

- modification et/ou libération de protéines intracellulaires ;
- effets sur les cellules T suppressseurs ;
- activation polyclonale des cellules ;
- libération de cytokines ;
- ou formations de complexes immunes[27].

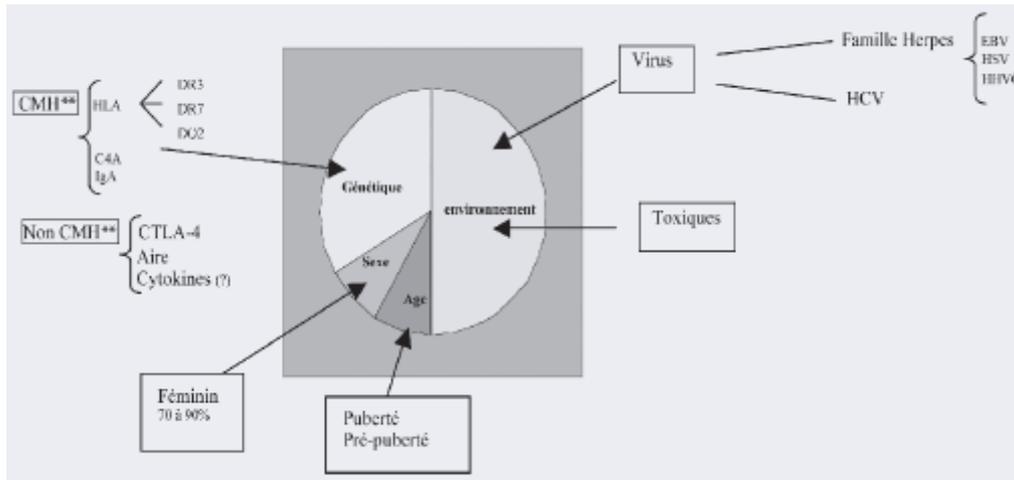


Figure 10:Facteurs incriminés dans le déclenchement et le maintien d'un processus auto-immun hépatique.

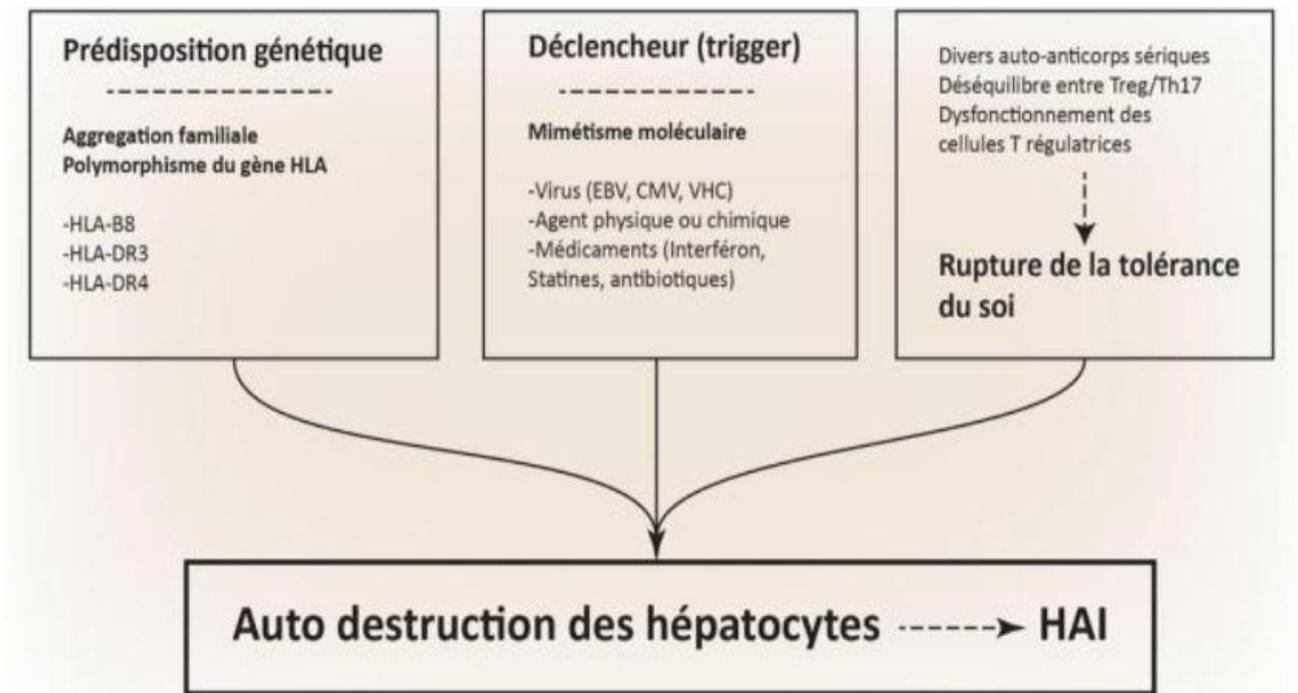


Figure 11:Les principales hypothèses physiopathologiques de l'hépatite auto-immunes.

IV–DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1 –incidence et prévalence :

L'HAI est considérée comme relativement rare, puisque sa prévalence varie de 16 à 18 cas pour 100 000 habitants en Europe [29], [30]. Jusqu'à récemment, l'incidence et la prévalence de l'HAI au niveau de la population n'étaient évaluées que dans deux études [29], [31]. Il est intéressant de noter toutefois que des taux de prévalence plus élevés ont été signalés dans des régions avec des populations assez stables. Par exemple, des taux de prévalence de 42,9 cas pour 100 000 et 24,5 cas pour 100 000 habitants ont été rapportés chez les natifs d'Alaska [32] et en Nouvelle-Zélande [31], respectivement.

En outre, une vaste étude nationale danoise basée sur la population a évalué l'incidence et la prévalence de l'HAI au Danemark sur une période de près de 20 ans, allant de 1994 à 2012 et incluant 1721 patients atteints d'HAI [33]. L'observation la plus frappante de cette étude était l'augmentation marquée de l'incidence de l'HAI au fil du temps, qui ne pouvait pas être attribuée à une augmentation relative de la prévalence.

En fait, le taux d'incidence de l'HAI au Danemark a presque doublé entre 1994 et 2012, atteignant une prévalence ponctuelle de 24/100 000 (35/100 000 pour les femmes) [33].

La prévalence et l'expression clinique de l'HAI semblent varier selon l'ethnie. Les natifs de l'Alaska semblent présenter une fréquence élevée de maladie ictérique aiguë au début de la maladie [32]. La maladie est plus

fréquente et plus grave dans les populations autochtones/premières nations d'Amérique du Nord que dans les populations non autochtones à prédominance caucasienne [34]. Les patients afro-américains présentent plus souvent une cirrhose, une fréquence plus élevée d'échec du traitement et une mortalité plus élevée que les patients blancs américains [34], [35].

Les métis mexicains présentent souvent une cirrhose lors de l'évaluation initiale[36] et les patients d'origine hispanique se caractérisent par une présentation agressive, tant sur le plan biochimique qu'histologique, avec une très forte prévalence de cirrhose et de caractéristiques cholestatiques [37], [38], alors que les patients d'origine asiatique ou d'autres origines caucasiennes non européennes ont des résultats très médiocres [37], [39]. Bien que la plupart des études mentionnées ci-dessus sont rétrospectives et ont été réalisées dans des centres tertiaires, ces observations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle l'HAI présente des phénotypes cliniques et des résultats divers dans les différents groupes ethniques au sein d'un même pays et entre pays. Ces différences peuvent refléter des prédispositions génétiques, des agents étiologiques indigènes et/ou des mécanismes pharmacogénomiques, mais elles peuvent aussi être principalement dues à des raisons socio-économiques complexes telles que les variations dans la prestation des soins de santé, les retards ainsi que des facteurs de risque concurrents [40].

Dans notre série l'incidence et la prévalence de l'HAI sont difficilement mesurables vu que les patients consultent à un stade avancé de la maladie, et vu l'absence de critères clairs et facilement identifiables pour caractériser la

maladie Mais vu le nombre de cas dans notre série allant de janvier 2012 à décembre 2023 on estime que cette pathologie reste potentiellement rare dans notre région.

Tableau 16:incidence et prévalence de l'hépatite auto-immune [41]

Etude	Année	Nombre de cas	Incidence/100000	Prévalence/100000
Toda el all[42]	1997	496	0.8	-
Whalley et all [43]	2007	200	3.0	-
Werner et all [44]	2008	473	0.85	10.7
Gronbaek el all [45]	2014	1721	1.68	23.9
Gerven et all [46]	2014	1313	1.1	18.3
Ngu el all[31]	2010	138	2.0	24.5
Delgado et all[47]	2013	100	0.67	11.0
Primo el all[29]	2004	13	1.37	11.61

2-âge et sexe :

Nos résultats ont montré que l'âge moyen d'apparition de l'HAI chez les 54 patients étudiés était de 47.76 ans (23 – 76 ans), la tranche d'âge la plus touchée s'est située entre 40 et 59 ans (30 %).Les patients étaient répartis en 51 femmes (94 %) et 3 hommes (5.5%) avec un sex-ratio de 0,058.

Nos résultats sont similaires à la plupart des études effectuées sur l'HAI : en effet, selon une étude similaire effectuée au Mexique et qui a inclus 30

patients atteints d'HAI de type 1, l'âge moyen d'apparition de l'HAI était de 30 ans (12 – 58 ans), ils étaient répartis en 27 femmes (90 %) et 3 hommes (10 %) [48]. Une autre étude effectuée en Inde qui a porté sur 35 patients atteints d'HAI de type 1, indique que l'âge moyen des patients était de 41 ans allant de 17 à 62 ans avec un sex-ratio de 0,76 [49]. Aux États unis, une étude effectuée par Czaja et al sur 86 patients (67 femmes et 19 hommes) atteints d'HAI a montré que l'âge moyen d'apparition de la maladie était de 45 ans (13 – 73 ans) [50].

Les résultats de notre étude correspondent aux résultats trouvés par les études précédentes, car l'âge moyen d'apparition de la maladie se situe entre 20 et 60 ans, cependant, des études récentes suggèrent une fréquence de l'hépatopathie non négligeable chez le sujet âgé [51]. Ces nouvelles données doivent amener à considérer le diagnostic de la maladie indépendamment de l'âge. D'autres études ont signalé que l'hépatite auto-immune peut débiter à tout âge, Cette maladie peut être diagnostiquée à l'âge pédiatrique [52].

Néanmoins la fréquence de la maladie est plus importante chez l'adulte pour l'HAI de type 1 ce qui explique le recrutement des patients adultes dans notre étude.

On constate une nette prédominance féminine, préférentiellement les femmes en âge de procréation : ceci pourrait être dû principalement à des facteurs hormonaux et à des différences dans les réponses immunitaires entre hommes et femmes

Tableau 17:La moyenne d'âge des patients ayant des HAI selon les différentes séries:

Séries	Moyen d'âge
BenzerdjebB ;(n=78),2015[53].	42.7
Debbeche R ;(n=83) ;2010[54].	49
Lahsen M et al ;(n=20) ;2013[55].	41
Bendabous M ;(n=50) ;2011[56].	47.5
Chiali et coll ;(n=20) ;2013[57].	41
Maamouri N ;(n=38) ;2012[58].	47.5
Notre série ;(n=54) ;2023	47.76

Tableau 18:comparaison du sexe entre les différentes séries :

Série	% des femmes	Sex ratio
BenzerdjebB ;(n=78),2015[53].	95%	0.05
Weyman RL [59].	100%	-
Chazouilliére O [60].	81%	0.22
Czaja AJ [61].	87%	0.15
Notre série	94%	0.058

V-DIAGNOSTIC :

1-modes de découverte :

La présentation des HAI est polymorphe et l'évolution est caractérisée par la fluctuation de l'activité de la maladie, rendant compte de la variabilité des manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë. La présentation sous forme d'hépatite fulminante ou subfulminante est de connaissance récente et est estimée à environ 5 % des cas [62]. La plupart des patients ayant une présentation aiguë ont des signes histologiques de maladie chronique du foie suggérant que la maladie était présente sur un mode infraclinique depuis une longue période. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par des symptômes non spécifiques telles une fatigue ou des arthralgies et plus rarement par un ictère. La révélation peut être également tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique ou d'une hypertension portale. La mise en évidence peut s'effectuer encore plus tardivement au stade de complications de la cirrhose .

Dans notre série le délai est assez important entre le début des symptômes et le diagnostic, ceci est expliqué par le manque de moyens, le caractère insidieux et fluctuant des troubles, peu de patients développent des formes aiguës avec des paramètres histologiques manifestes, ce délai entraîne l'installation d'une fibrose importante chez la plupart des patients.

La période moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic dans notre étude était de 4 ans alors que Gregorio rapporte un intervalle plus court (1 à 2 mois) [63].

Dans 15 % à 50 % des cas, des manifestations extra-hépatiques de nature auto immune sont associées [6] et l’HAI peut être diagnostiquée dans le cadre du bilan d’un syndrome Dysimmunitaire alors que la maladie du foie est asymptomatique

Tableau 19: mode de révélation de l’HAI [43] :

<u>Mode de révélation</u>	<u>Etude AL-Chalabet et al</u> [431..		<u>Notre série</u>
		Age <60 ans (Nb=121)	Age >60 ans (Nb=43)
Aigue	44(36%)	16(37%)	14(25.92%)
Insidieux	54(45%)	18(42%)	25(46.29%)
Asymptomatique	23(19%)	9(21%)	3(5.55%)

2- les signes cliniques :

Près d’un tiers des patients atteints d’HAI sont asymptomatiques, ce qui peut contribuer à une reconnaissance tardive de la maladie, au stade de cirrhose. Le début est souvent insidieux, avec la présence de symptômes et signes aspécifiques (asthénie, état fébrile, inappétence, nausées, aménorrhées, rash, arthralgies prédominant au niveau des petites

articulations) ou liés à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie).

A-Tableau d'hépatite aiguë :

On peut avoir un tableau d'hépatite aiguë chez 40% des patients (des symptômes non spécifiques : asthénie, nausée, vomissements, anorexie, douleur abdominale, un ictère avec urines foncés et selles décolorées) et dans 5% une hépatite aiguë avec une encéphalopathie hépatique réalisant une hépatite fulminante ou sub-fulminante.

B-Tableau insidieux :

La présentation est insidieuse chez 25% à 40% des patients : une asthénie, un ictère, anorexie, une céphalée, amaigrissement se manifestent plusieurs mois ou années avant le diagnostic.

C-Tableau d'hypertension portale :

On trouve ce tableau chez 10% de patients, il n'y a pas d'antécédent d'ictère. Le diagnostic est porté devant les complications d'hypertension portale : Splénomégalie, hématomèse et amaigrissement, ascite

Le problème majeur dans la pratique clinique est le long délai entre les premiers symptômes et le moment où le diagnostic est posé. Pendant ce délai une fibrose hépatique importante peut se voir chez ces patients. Il faut aussi rappeler que l'HAI est une maladie d'évolution fluctuante, ce qui explique probablement que le diagnostic soit très souvent posé tardivement.

Les résultats de notre travail confirment le mode de révélation dominé par l'asthénie, le prurit et l'ictère qui était mis en évidence dans les autres séries de la littérature chez 60 à 80% des malades [64], [65].

Notre étude a montré que l'HAI se manifeste le plus fréquemment par un ictère d'intensité variable, une asthénie marquée, une splénomégalie et un prurit. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par une étude effectuée par Debbeche et al. (2010) [66] en Tunisie, qui a révélé des fréquences d'ictère à 65 %, d'asthénie 68 %, de splénomégalie 33 % et de prurit à 32 %. Des fréquences légèrement supérieures à nos résultats sont notées pour la survenue de douleurs abdominales et d'hépatomégalie

(17 % des cas) et aussi pour l'anorexie, la perte de poids (41 % et 37 % respectivement) et les arthralgies (33 % des cas).

L'ictère observé chez plus de la moitié des patients est dû à l'augmentation des concentrations de bilirubine dans le sang et pourrait même être la cause de prurit. La présence d'une hypo-albuminémie et d'une diminution plus ou moins sévère des facteurs de la coagulation chez presque la moitié des patients au moment du diagnostic témoigne d'une insuffisance hépatique [67].

L'étude de Burgart et al [68] menée aux États unis (1995) a montré que l'hépatite auto-immune est révélée par des poussées ictériques d'intensité variable dans 80 % des cas, d'asthénie dans 85 % des cas, d'hépatomégalie (80 %) et d'hépatalgies (50 %) ce qui coïncide avec les résultats trouvés par notre étude. Une autre étude réalisée en Algérie par Hakem et al [69] sur une série

de 50 patients atteints d'HAI a montré que 22 % des patients ont développé un ictère, 10 % ont développé un prurit, 26 % des patients ont souffert d'anomalies physiques telles qu'une hépatomégalie, splénomégalie ou des signes d'hypertension portale. L'HAI se manifeste dans 30 % des cas sous forme d'une hépatite aiguë avec une élévation marquée des transaminases, son diagnostic pourrait être appuyé par la détection des anticorps antinucléaires et antimuscle lisse. Sa présentation pourrait être parfois sévère (diminution du taux de prothrombine, encéphalopathie hépatique) et elle peut se révéler comme une hépatite chronique ou comme une cirrhose. En effet, le taux de cirrhose inaugurale varie de 26 à 34 % dans les autres études témoignant d'une évolution souvent indolente de la maladie [70]

D- les maladies auto-immunes associées :

Dans plus d'un tiers des cas, d'autres maladies inflammatoires peuvent être associées à l'HAI, telles que les thyroïdites auto-immunes, la maladie cœliaque, la colite ulcéreuse et la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut aussi retrouver une association avec un diabète de type 1, un lupus érythémateux systémique, une connectivite mixte, un syndrome de Sjögren, une sclérose systémique, une anémie hémolytique, un purpura thrombocytopénique idiopathique, un vitiligo ou un syndrome poly glandulaire autoimmun de type 1.

Tableau 20:principales maladies auto-immunes associées aux hépatites auto-immunes [71]

Fréquente
Thyroïdite de Hashimoto
Rectocolites hémorragiques
Arthrites
Syndrome sec
Plus rare
Polyarthrite rhumatoïde
Lichen plan
Diabète
Purpura thrombopénique auto immun
Anémie hémolytique
Vitiligo

Notre étude a montré plus de 50 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI. Ces maladies étaient dominées par la cholangite biliaire primitive essentiellement puis la maladie coeliaque ; l'anémie hémolytique auto-immune, le diabète de type 1, le vitiligo, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, le psoriasis cutané, le lupus érythémateux...

En effet plus de 40% des patients ont montré des signes de cholestase histologique et de lésions histologiques de cholangite biliaire qui suggèrent l'existence d'une forme frontière hépatite auto-immune – cholangite biliaire primitive ou syndrome de chevauchement (overlap syndrome). D'autres manifestations auto-immunes associées ont également largement été rapportées dans la littérature.. L'étude de Debbeche et al a montré que 27 patients (31%) sur un total de 87 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatite auto-immune principalement le diabète de type 1, la thyroïdite autoimmune et le syndrome de Gougerot Sjögren. Le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 17 patients, soit dans 20 % des cas.

Une autre étude réalisée par Hakem et al a révélé que des manifestations autoimmunes extrahépatiques précèdent le début apparent de l'HAI chez 13 cas (26 %). Elles étaient polymorphes et parfois additives chez un même patient constituant des syndromes auto-immuns multiples d'expressions variables tels que syndrome de Sharp (2 cas), connectivite mixte associant une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique et une sclérodermie diffuse. Une étude brésilienne réalisée par Bittencourt et al sur un total de 143 patients atteints d'HAI a révélé que les maladies auto-immunes associées à l'HAI de type 1 étaient retrouvées avec une fréquence de 14 %, et celles associées à l'HAI de type 2 étaient retrouvées avec une fréquence de 12 % L'arthrite a été retrouvée chez la moitié des patients. Les sujets atteints d'HAI de type 1 et qui présentaient des maladies auto-immunes concomitantes étaient plus âgés, avaient plus souvent des anticorps antinucléaires circulants

et moins fréquemment des anticorps anti-actine comparés aux sujets qui avaient une hépatite autoimmune sans maladies auto-immunes associées.

3-les signes biologiques :

A-les signes non spécifiques :

L'activité sérique des Aminotransférases est toujours élevée. La gammaglutamyl-transférase sérique est légèrement augmentée ou normale.

Il existe très souvent une hyperglobulinémie polyclonale avec une augmentation des immunoglobulines de classe IgG, pouvant être très importante (et atteindre 70 g/l).

En accord avec des études antérieures [72], les malades atteints d'HAJ avaient dans notre série une cytolysé hépatique et une globulinémie élevées associée à une augmentation des taux sériques de GGT et de PAL.

La cytolysé est pratiquement toujours observée chez les patients n'ayant pas reçue de traitement, toutefois avec des taux variables entre 2 et 40 fois la limite supérieure de la normale. Dans notre série 96% des patients avaient une cytolysé, dans l'étude d'Aydan Kansu la cytolysé est retrouvée chez 100% des patients ainsi que dans l'étude de R. oettinger.

Dans notre série Le taux de PAL était entre 2 et 4 N est identique à celui retrouvé dans les études, où il était estimé entre 2.3 N et 3.8 N. [73], [74]

Le taux de GGT était élevé chez 85.18% de nos patients avec des taux variables entre 2 N et 36 N ce taux est légèrement plus haut que dans les autres études, où il était plutôt entre 6.1 N et 8.7 N. [60], [73], [74].

La mise en évidence de signes d'insuffisance hépatique (facteurs de la coagulation, albumine) reflète la sévérité et l'agressivité de la maladie [75].

Le TP, signe d'insuffisance hépatocellulaire, est influencé par le taux des facteurs de la coagulation qui dépendent de la vitamine K, ce qui reflète la sévérité de l'atteinte hépatique.

Dans notre série 16 patientes avaient un taux de TP < 50%.

Dans la littérature, l'hypo albuminémie est présente dans l'insuffisance hépatocellulaire [75], mais les résultats de l'albuminémie sont modifiés par l'hémodilution, la malabsorption ou l'entéropathie exsudative qui accompagnent fréquemment les cirrhoses [76].

Dans notre série 57.4 % des patientes (n=31) avaient un taux d'albumine inférieur à 35 g/l.

Dans une série indienne l'hypo-albuminémie a été présente dans 75% des cas alors que dans la série GREGORIO ET AL [63] l'hypo-albuminémie a été observée chez 83% des patients, 53% ayant une HAI1 et 30% ayant une HAI type 2. Il existe très souvent une hyperglobulinémie polyclonale avec une augmentation des immunoglobulines de classe IgG, pouvant être très importante (et atteindre 70g/l). Parfois l'hypergammalobulinémie peut être suffisamment grave pour causer un syndrome d'hyperviscosité [77].

Une élévation de l'ensemble des trois classes d'immunoglobulines fait un diagnostic d'HAI plutôt improbable et elle est le plus souvent un signe non spécifique de l'évolution de la cirrhose, indépendamment de son étiologie. Le niveau sérique d'IgG semble être en corrélation avec l'activité inflammatoire

histologique [78], et ainsi IgG n'est pas seulement un marqueur diagnostique utile pour la détection des HAI, mais il est également un marqueur très utile pour le suivi des patients atteints d'HAI [79].

Dans notre série l'hypergammaglobulinémie est présente dans 82.5% des cas, et elle est supérieure à 2*N dans 67,5% des cas.

Dans la série de GREGORIO ET AL [63] 80% des patients avaient un taux élevé des IgG.

Dans la série de Hakem et al [57] l'hypergammaglobulinémie est retrouvée dans 38% des cas, il est de type polyclonale et prédomine sur les IgG, cette hypergammaglobulinémie est majeure (30 g/l voir 70 g/l) dans 58% des cas

B-les signes de spécificité considérable :

Le signe biologique essentiel est toutefois la présence d'auto-anticorps [7], [8],[80] Ceux-ci sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte (IFI) sur triple substrat.

Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps antinoyaux (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti cytosol (anti-LC). Les deux premiers anticorps sont souvent associés. Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus sont de 1/80 pour les AAN et AML et de 1/40 pour les antiLKM1 et les anti-LC. En seconde intention, des techniques complémentaires (western blot, dot blot, enzyme linked immunosorbent assay [Elisa]) peuvent être utilisées pour

mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres autoanticorps, anti-SLA (soluble liver antigen) et anticytoplasme de polynu cléaire neutrophile (p-ANCA) en particulier. Il est important de noter que l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience, qu'il n'y a pas de standardisation stricte des méthodes de détection et que le recours à un laboratoire de référence en auto-immunité peut être nécessaire en cas de doute diagnostique.

Enfin, il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401), mais qui ne sont pas demandés en première intention[81].

b-1-anticorps antinucléaires ANA :

Les ANA sont présents dans 40 % à 70 % des HAI-1, mais ne sont pas spécifiques de celles-ci[82]. Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et, pour certaines, controversées. spécificités les plus fréquemment décrites sont : aAc anti-ADN monocaténaire(57 % à 85 %) et bicaténaire (0 % à 50 %) [82], [83], antihistones (25 % à 40 %) , anti chromatine (39 %)], anti antigènes nucléaires solubles (20 % à 58 %) , anti membrane nucléaire (25 %), anticycline (10 % à 20 %) et, dernièrement, aAc dirigés contre hn RNP A2/B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein), protéine jouant un rôle important dans la biogenèse et le transport des acides ribonucléiques messagers (ARNm) (52 %)[84]

Les ANA donnant par IFI un aspect à grains nucléaires multiples (anti-multiple nuclear dot ou anti-MND) sont très évocateurs de la CBP. Ces aAc comprennent les aAc anti-Sp100, les aAc anti-PML et les aAc anti-SUMO (small ubiquitin-related modifiers) et sont présents dans 20 % à 30 % des CBP [85], [86]. Enfin, les ANA tels que aAc anticentromère, anti-SSA, anti-SSB caractérisent les connectivites (fréquemment telangiectasia, syndrome de Sjögren) [87].

b-2-anticorps anti-muscle lisse (anti-ML) :

Les anti-ML de spécificité anticâble d'actine sont présents dans 85 % des HAI-1[41]. Cependant La spécificité des antiactine est de 80 % ; ces aAc peuvent être présents dans d'autres maladies hépatiques (hépatites virales C, B, A, ou médicamenteuses, cirrhose alcoolique, CBP, cancer) et dans des pathologies auto-immunes non hépatiques (connectivites, maladie cœliaque, thyroïdites, diabète, maladie de Biermer)[88].

b-3-Autoanticorps anti microsomes de foie et de rein (anticorps « anti-li-ver/kidney/ microsome » [LKM]) :

Il s'agit d'anticorps anti-réticulum endoplasmique ou anti-microsomes du foie et du rein (anti-LKM1), de spécificité Cytochrome P450D6 (anti-CYP2D6). Leur présence à un titre élevé (>1/80ème) fait évoquer le diagnostic d'une HAI-2 dans 85% des cas, mais on les retrouve également dans des hépatites a l'halothane ou des hépatites virales C (5-10%) ou ils reconnaîtraient d'autres épitopes, et aussi dans l'HAI de novo[82]. Leur dépistage s'effectue par IFI sur coupes d'organes RHE (Rein, Foie et Estomac de Rat) et leur

identification se fait grâce aux techniques d'immunodiffusion double (IDD), WB, ELISA, la méthode de Manns et la Radio-Immuno-Assay (RIA) [89]

b-4-Autoanticorps anti-cytosol hépatique (anti-LC1) :

Les aAc anticytosol hépatique (anti-liver cytosol 1 - LC1), qui ont été initialement décrits par Martini et al [90]. Puis confirmés par de nombreuses équipes, sont dirigés contre une enzyme du métabolisme de l'histidine, la formiminotransférase cyclodésaminase (FTCD). La fréquence des aAc anti-LC1 dans l'HAI-2 varie de 30 % à 50% (isolée dans 10%).

Leur spécificité n'est pas parfaite, ils peuvent être détectés dans d'autres affections auto-immunes du foie, en cas d'HVC ou de porphyrie cutanée tardive[91] .

b-5-Autoanticorps anti-antigène soluble du foie (anti-SLA/LP) :

Ces Ac sont spécifiques de l'HAI-1 et intégrés comme critère additionnel dans la nouvelle grille de score diagnostique [5] Leur prévalence varie de 6 % à 32 % dans les HAI-1 (en association avec les ANA et/ou les anti actine) [92]et de 15 % à 29 % dans les formes mixtes HAI/CBP [22].Leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives pour les autres marqueurs.Leur spécificité est imparfaite, deux équipes les ont décrits dans des HAI-2, des cholangites sclérosantes primitives et des HVC [93], [94]. Très récemment, il a été montré, sur une importante cohorte française, la forte association entre la présence d'anti-SLA/LP et le diagnostic d'HAI-1, mais aussi la présence de ces aAc dans de très rares cas d'HVC et d'hépatites médicamenteuses. De nombreuses cibles antigéniques ont été proposées [95];

la cible majeure est une protéine de 50 kD apparentée aux membres de la famille des sérines hydroxyméthyltransférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénocystéine appelée tRNP(Ser)Sec

b-6- autres anticorps présents surtout dans les formes associées :

b-6-1-les anticorps anti-mitochondries anti-M2 :

Les Ac anti-M2 restent le meilleur marqueur de la CBP. Cependant, ils n'ont pas de valeur pronostique ni d'intérêt pour le suivi de la maladie [96] .

La cible antigénique est la pyruvate déshydrogénase (PDH), marqueur de la CBP avec une spécificité de 100%, leur dépistage se fait par IFI sur RFE.

b-6-2-anticorps anti-gp 210 :

Bien qu'encore mal établi, les Ac anti-gp210 sont considérés comme marqueurs de mauvais pronostic de la CBP [97]. En effet, Itoh et al. ont observé une mortalité plus importante dans le groupe de CBP avec anti-gp210 [98]. En 2005, Nakamura et al., en utilisant une technique de détection quantitative, ont montré que la décroissance de ces auto-Ac était liée à une bonne réponse au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC). D'autre part, il a été montré que les Ac antigp210 sont associés à une progression histologique plus rapide de la maladie [99].

b-6-3-anticorps anti-sp 100 :

Les Ac anti-Sp100 sont présents dans 10 à 40 % des CBP, et leur spécificité varie de 80 à 98 % selon les études. Leur valeur pronostique est

moins bien établie que celle des anti-gp210. Ils seraient associés dans une moindre mesure, à une progression histologique plus rapide de la maladie et à une fréquence plus grande d'infection urinaire[97]. Ils sont plus fréquents au cours des CBP séronégatives (sans AMA2), seuls ou associés aux Ac anti-gp210 [100].

b-6-4- Anti-ASGPR :

Les Ac anti-ASGPR sont considérés comme marqueurs de sévérité de l'HAI. Il existe une corrélation entre la présence de ces Ac et les signes d'activité histologique identifiés sur la biopsie hépatique, ainsi qu'avec les taux d'ASAT/ALAT et d'immunoglobulines G. Le taux de ces Ac diminue chez les patients mis sous immunosuppresseurs [96]

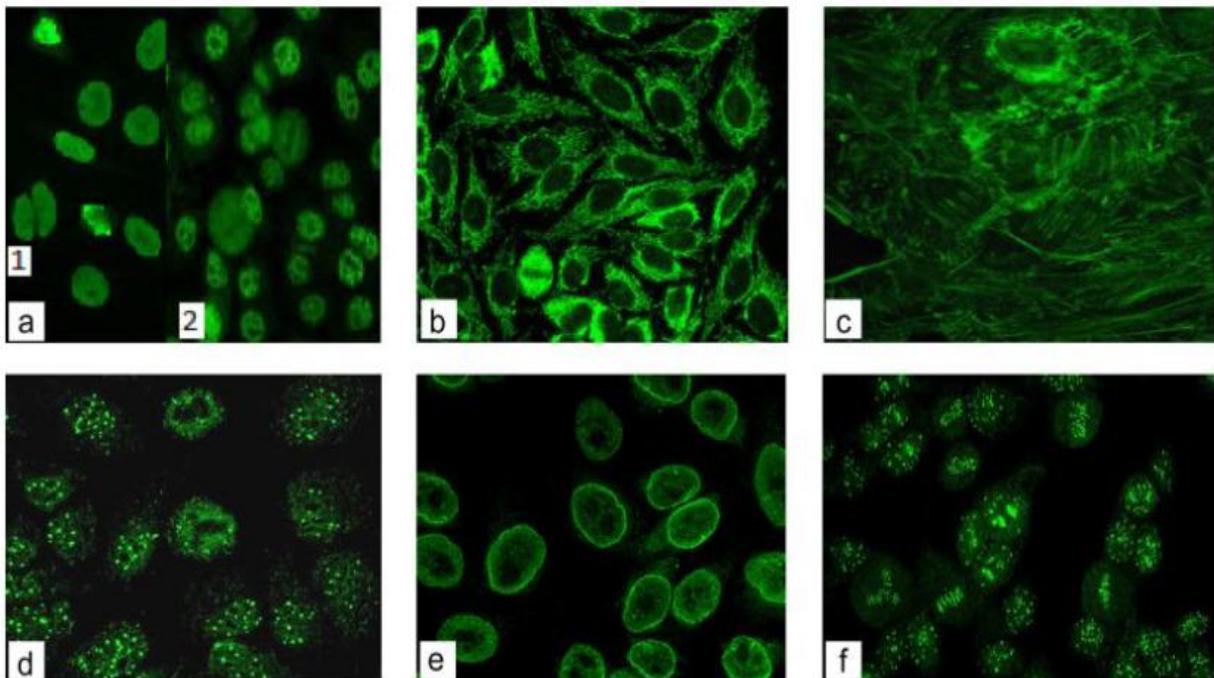


Figure 12:Aspects des auto-anticorps sur cellules Hep-2 en faveur ou accompagnant les HTAI [101]

a : 1 : aspect homogène ; 2 : aspect moucheté.

b : Ac anti-M2 ou AMA : marquage granulaire filamenteux cytoplasmique.

c : Ac anti-ML (anti-actine) : marquage filamenteux intercellulaire en câble.

d : Ac anti-Sp100 : multiples dots nucléaires (5 à 20 grains) de taille variable.

e : Ac anti-gp210 : marquage linéaire de la membrane nucléaire.

f : Ac anti-centromères (ACA) : fluorescence de 30 à 40 grains réguliers sur les noyaux de toutes les cellules à l'interphase, avec alignement des grains sur la plaque équatoriale

Tableau 21:caractéristiques des principaux auto anticorps associés aux hépatites auto -immunes

Auto-anticorps	Méthodes de détection	Maladies associées
AML Anti-actine	IFI sur triple substrat Typage de l'AML : IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine ELISA Dot blot	HAI-1, 85 % des cas Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses AML non actine : infections, cancer, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique...
AAN	IFI sur Hep-2 ou foie de rat	HAI-1, 50 à 70 %, non spécifiques
Anti-SLA ou SLA/LP	ELISA Dot blot	HAI-1, 6 à 32 % Formes mixtes (CBP/HAI), 15-30 % Récidive d'HAI après TH Hépatite virale C (exceptionnel)
Anti-LKM1	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double ELISA, Dot blot	HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (rare) HAI de novo, Hépatite à l'halothane
Anti-LC1	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot	HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (exceptionnel)

Concernant notre série, le profil immunologique de nos malades est un peu différent de celui des données publiées dans la littérature qui rapporte la présence d'anticorps antinucléaires dans près de 70 % des cas, des anticorps anti-muscles lisses dans 30 à 80 % des cas et des anticorps anti-mitochondries dans 80 % des cas [10]. Dans notre étude, les AAN et AAM sont retrouvés chez 40.74% et 31.48 % respectivement des patients alors que les AML sont présent seulement chez 27.77% des cas. Dans la série de R. Oettinger 73% des patients ont des anticorps anti-muscle lisse positifs et 24.6% des anti-LKM1 positifs. La recherche de ces anticorps permet de classer l'HAI, L'HAI type 1 est caractérisée par des anticorps anti-muscle lisse positifs tandis que l'HAI type 2 est caractérisée par des anticorps anti-LKM1 positifs. 3 études américaines de l'Argentine, le Brésil et les états unis rapporte une prédominance de l'HAI type 1. Une étude Britannique trouve 62% d'HAI type 1 et 38% d'HAI type 2. Ceci va de même pour notre étude qui trouve une prédominance de l'HAI type 1. Initialement certaines séries ont conclus que l'HAI type 1 est plus agressive que l'HAI type 2, Récemment Gregorio et Maggiore concluent séparément que la gravité et l'évolution sont similaires [63].

4-les anomalies radiologiques et endoscopiques :

a-échographie abdominale :

Les anomalies morphologiques retrouvées à l'échographie abdominale étaient dominées par des signes d'HTP et de cirrhose hépatique dans la majorité des études.

Dans notre série, les signes d’HTP étaient retrouvés chez 75.9% des patients, et l’aspect d’un foie dysmorphique compatible avec un foie de cirrhose était noté chez 82% des cas, ce qui témoigne du stade avancé de la maladie.

Tableau 22:comparaison des signes échographiques :

Données échographiques	Séries		
	BenzerdjebB ; (n=78) ;2015[53].	Debbeche R ;(n=83) ;2010[54].	Notre série
Foie de cirrhose	-	41%	82%
Ascite	5.1%	-	18.51%
HPM	10.2%	22%	43%
SPM	47.4%	-	24%

b-fibroscopie oesogastro-duodénale :

Dans notre série, la FOGD a objectivé des VO de grade 1 chez 11% de nos patients, VO grade 2 chez 16 ce qui était en faveur d’un degré avancé de l’hépatopathie. Ce constat est similaire à celui décrit par l’étude Tunisienne de Debbeche [56]

Tableau 23:comparaison des signes endoscopiques :

Anomalies endoscopiques	Séries		
	BenzerdjebB ; (n=78) ;2015[53].	Debbeche R ;(n=83) ;2010[54].	Notre série
VO grade I	21.9%	-	11%
VO grade II	34.1%	51%	16%
VO grade III	25%	-	-
Gastropayhie d HTP	14%	34%	20. 3%

5-les signes histologiques :

5-a-rappel histologique du foie normal :

L'unité fonctionnelle hépatique s'appelle le lobule hépatique. Schématiquement, il s'agit d'une structure hexagonale dont les sommets correspondent aux espaces portes et qui est centrée par une veine centrolobulaire. Le sang, drainant le système digestif, arrive au niveau du lobule par une branche terminale de la veine porte, chemine dans les sinusoides, le long des travées hépatocytaires, et est drainé par les veines centrolobulaires qui confluent pour former les veines sus-hépatiques[102]

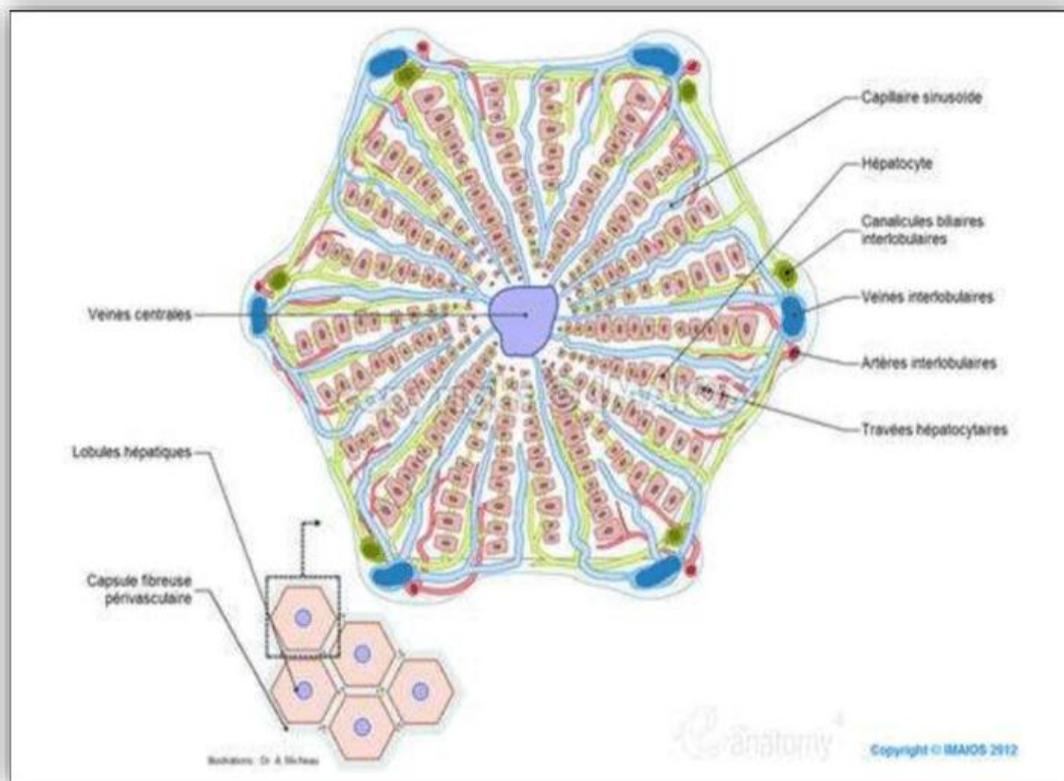


Figure 13:structure histologique du lobule hépatique[102]

Un espace porte renferme trois structures principales (triade). Celle de plus grand calibre est une branche de la veine porte (veine portale). Les vaisseaux de plus petit diamètre, à paroi épaisse, sont les branches de l'artère hépatique (artère hépatique). Les canaux biliaires collecteurs, de taille variable, sont revêtus par un épithélium simple cubique ou cylindrique (canal biliaire). Les hépatocytes sont organisés en travées anastomosées, dont l'épaisseur est d'une seule cellule, et entre lesquelles le sang circule vers la veine centrolobulaire. On appelle lame bordante, la rangée d'hépatocytes au contact de l'espace porte. Les sinusoides sont bordées, par une couche discontinue de cellules, qui ne reposent sur aucune membrane basale et qui sont séparées des hépatocytes par un espace virtuel à l'état normal (espace de Disse); celui-ci se draine dans les lymphatiques portaux.

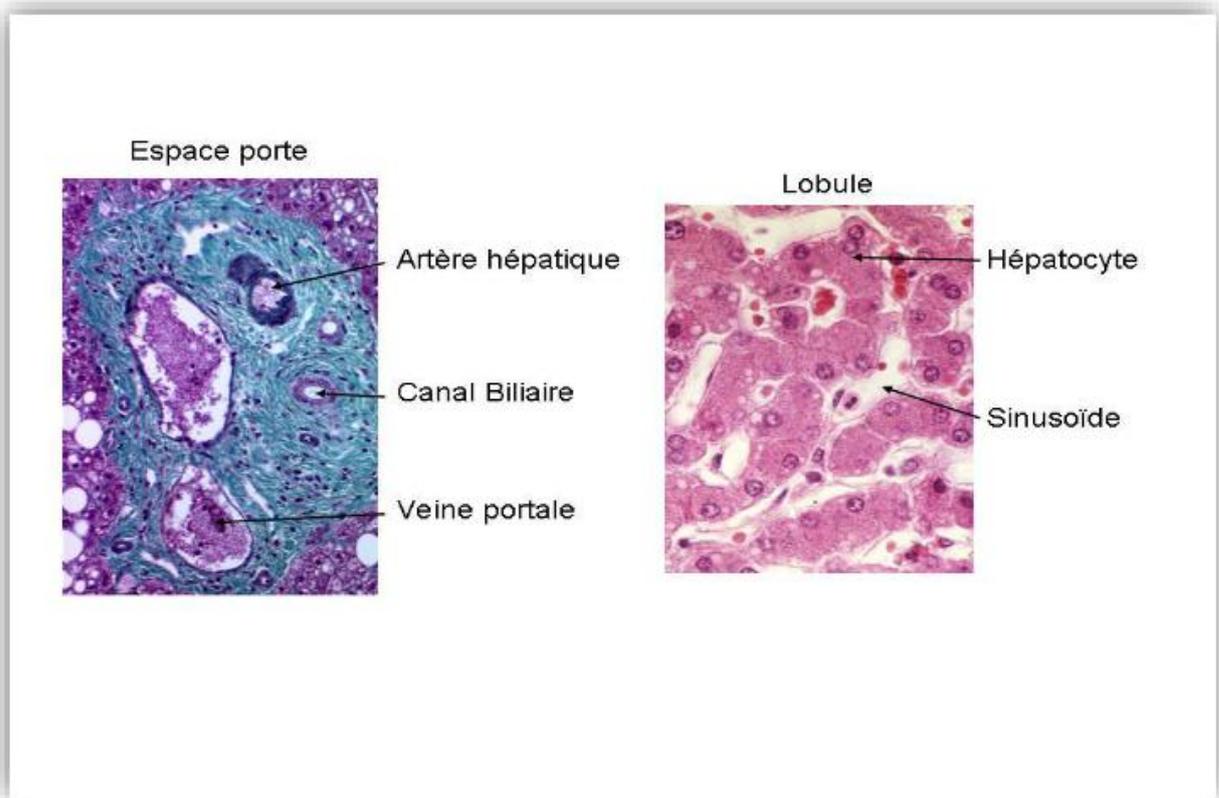


Figure 14:constituants d'un espace porte[102].

5-b-les signes histologiques en cas d'HAI :

L'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique est l'examen de référence pour le diagnostic de l'HAI et est recommandée avant l'instauration du traitement à visée diagnostique, mais aussi pour guider la prise en charge thérapeutique[103].

Concernant le diagnostic, Plusieurs types de lésions peuvent être mises en évidence:

- L'hépatite d'interface (piecemeal necrosis) (Figure 19) est la lésion la plus caractéristique. Il s'agit de lésions nécrotico inflammatoires de localisation péri-portale, d'intensité souvent marquée. Elle est retrouvée chez 84 à 98% des patients. Elle n'est pas spécifique et peut être mise en évidence

dans les hépatites virales ou médicamenteuses. Plus rarement, il peut être mis en évidence une hépatite panlobulaire, de la nécrose en pont et une nécrose massive, qui sont des signes d'activité inflammatoire sévère.

– Une hépatite centro-lobulaire peut être mise en évidence sur les formes aiguës. Il s'agit probablement d'une manifestation aiguë de la maladie, disparaissant pendant l'évolution, puisque des biopsies séquentielles ont montré la transition de l'hépatite Centro-lobulaire vers l'hépatite d'interface. (Figure 20)

– L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Celui-ci est absent dans environ un tiers des cas [104] (Figure 14)

– L'aspect en rosette correspond à la disposition circulaire de quelques hépatocytes autour du canalicule biliaire dilatée qui peut contenir de la bile ou pas. (Figure 22)

–Empéripolèse est la pénétration et la traversée d'une cellule (ici un lymphocyte) à travers le cytoplasme d'une autre cellule (ici un hepatocyte). La reconnaissance d'images empéripolèse est assez difficile en cas d'infiltrat inflammatoire important. (Figures 23)

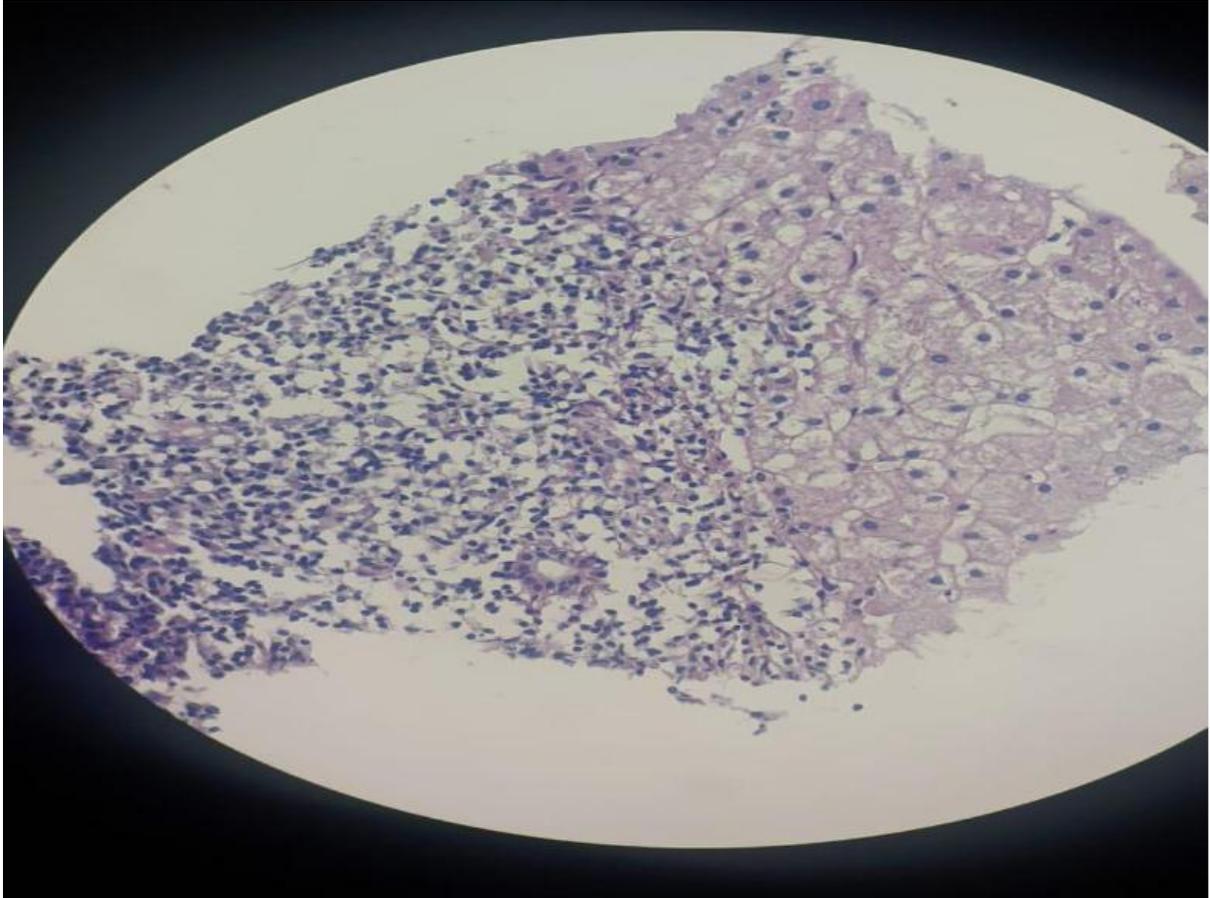


Figure 15:Hesx250: infiltrat inflammatoire portal riche en plasmocytes
[anatomopathologie CHU Hassan II]

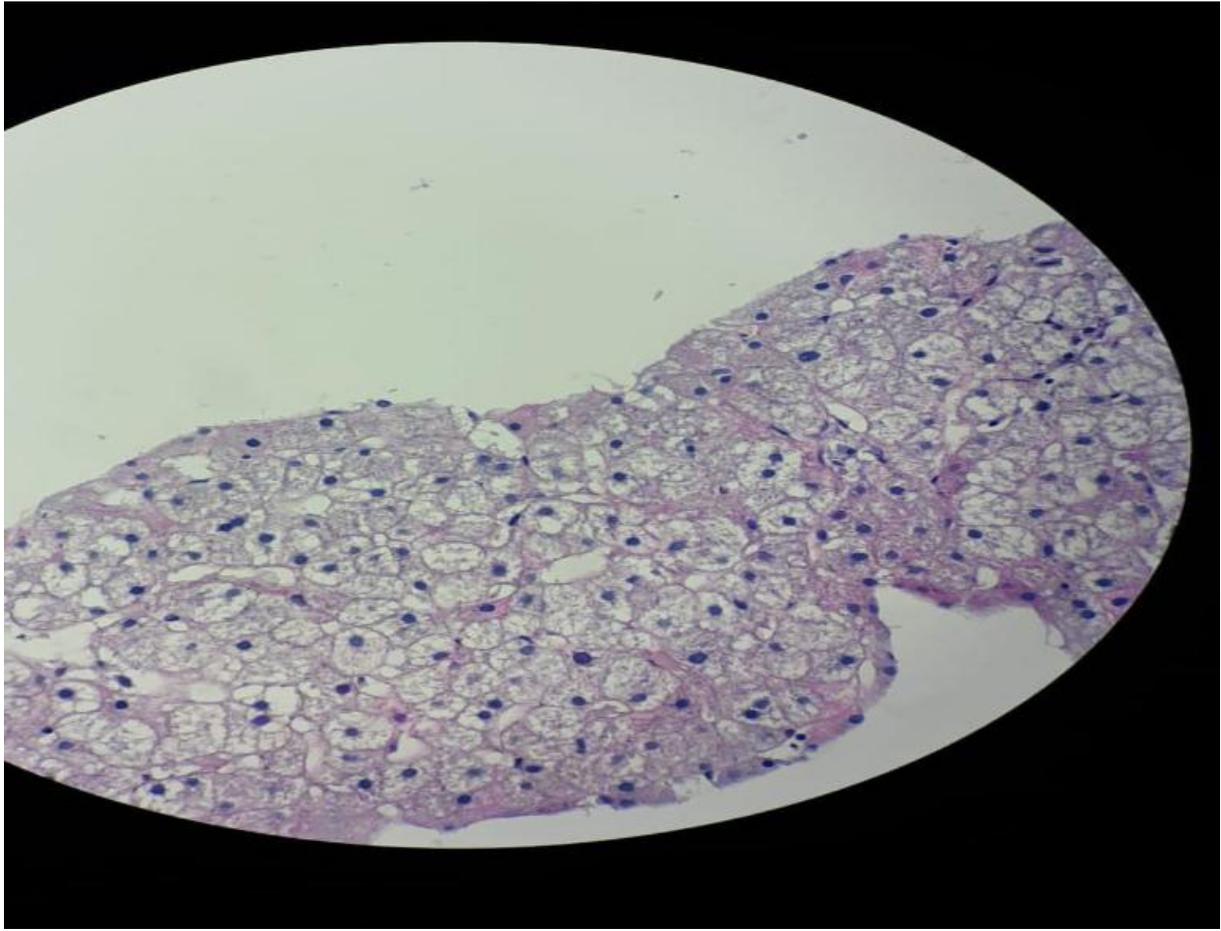


Figure 16:Hesx 250: ballonnisation des hepatocytes [anatomopathologie CHU HassanII

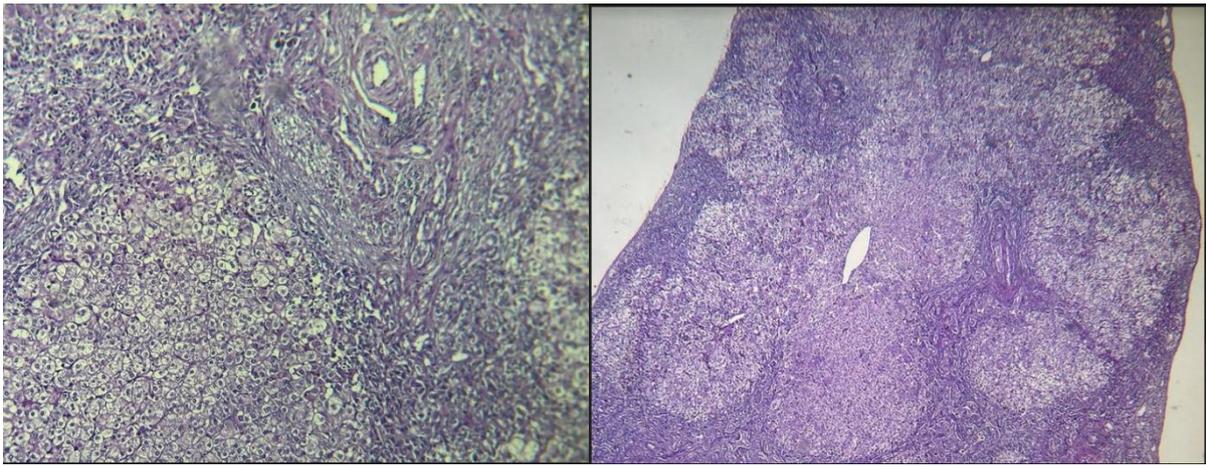


Figure 17:Hesx 250: parenchyme hépatique comportant des septas fibreux délimitant des nodules [anatomopathologie CHU HassanII

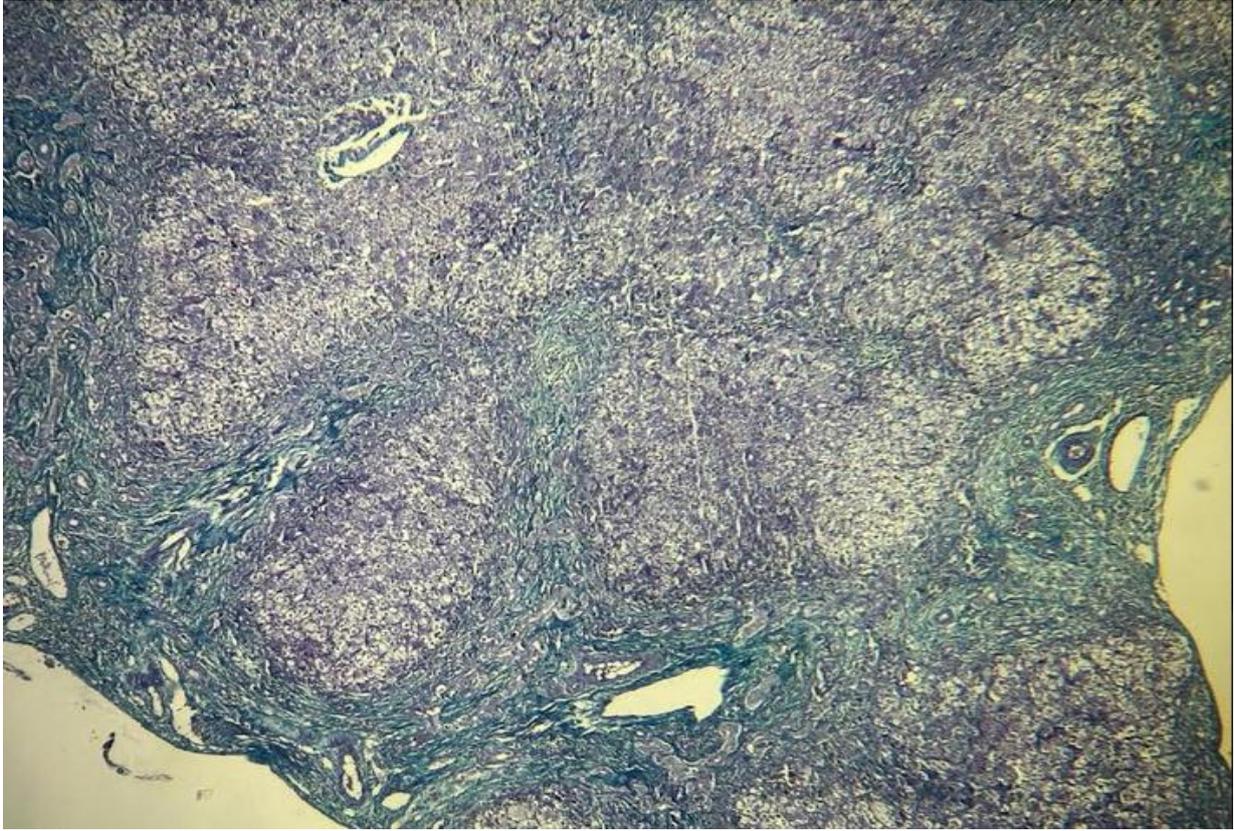


Figure 18: Hesx 250: coloration spéciale par le trichrome montrant les septas fibreux colorés en vert [anatomopathologie CHU HassanII

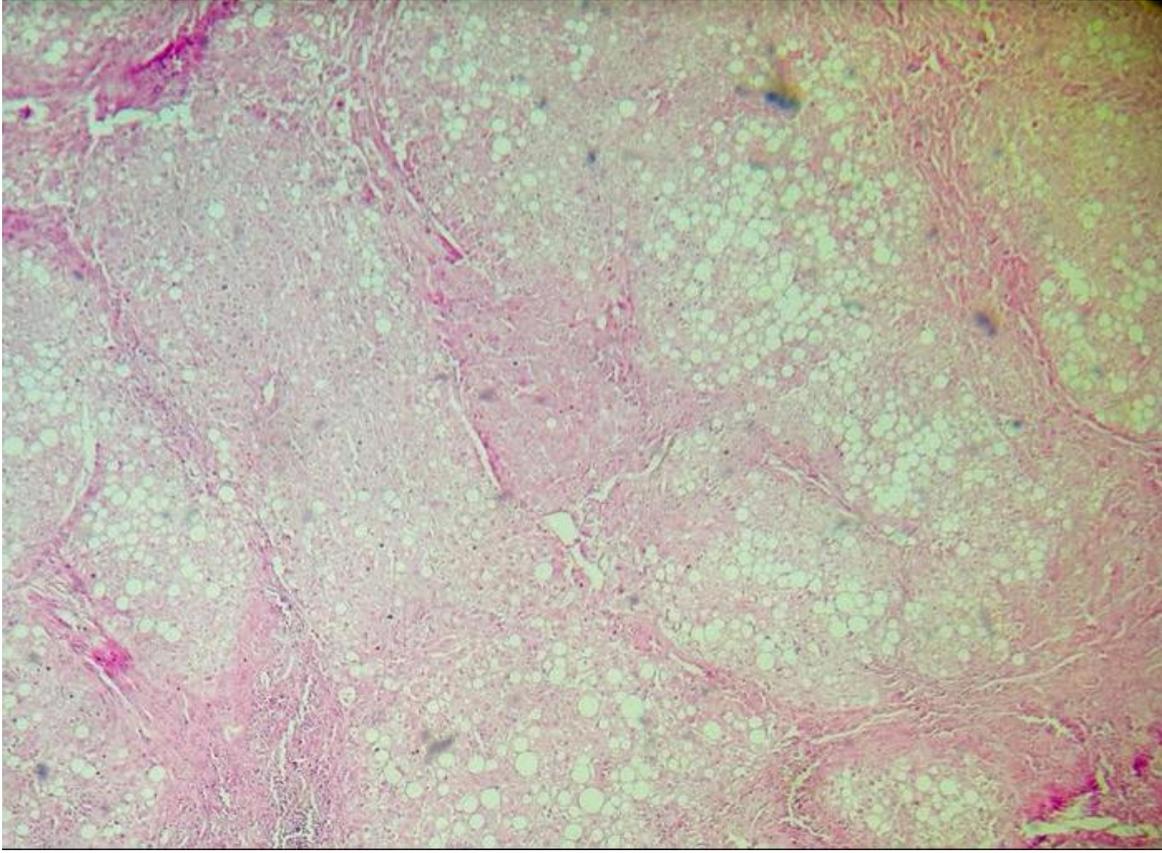


Figure 19:Hesx 250: foie stéatosique [anatomopathologie CHU HassanII

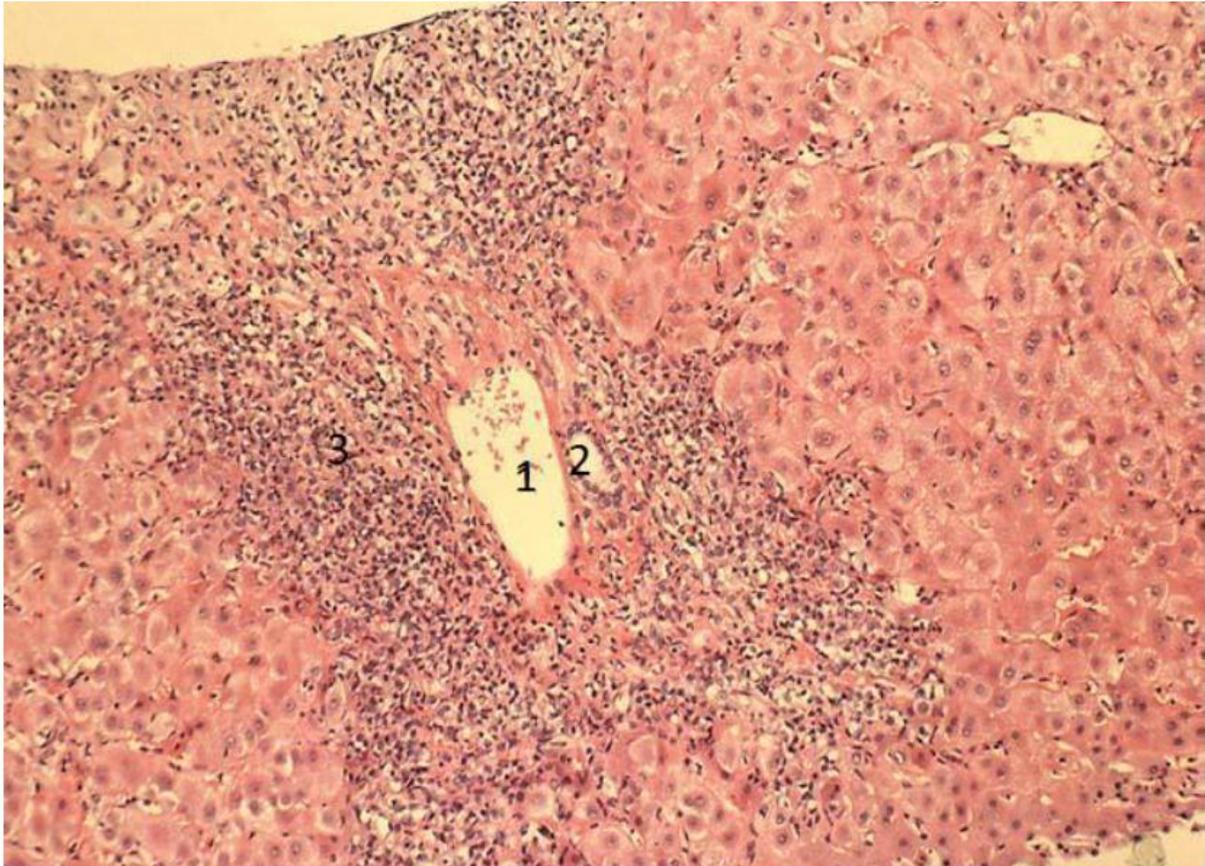


Figure 20:Hépatite d'interface. Histopathologie typique de l'hépatite auto-immune avec prédominance portale / péri portale des lésions nécrotico-inflammatoires :Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x200.[105] 1 : branche de la veine porte, 2 : artère portale,3 : infiltrat inflammatoire :

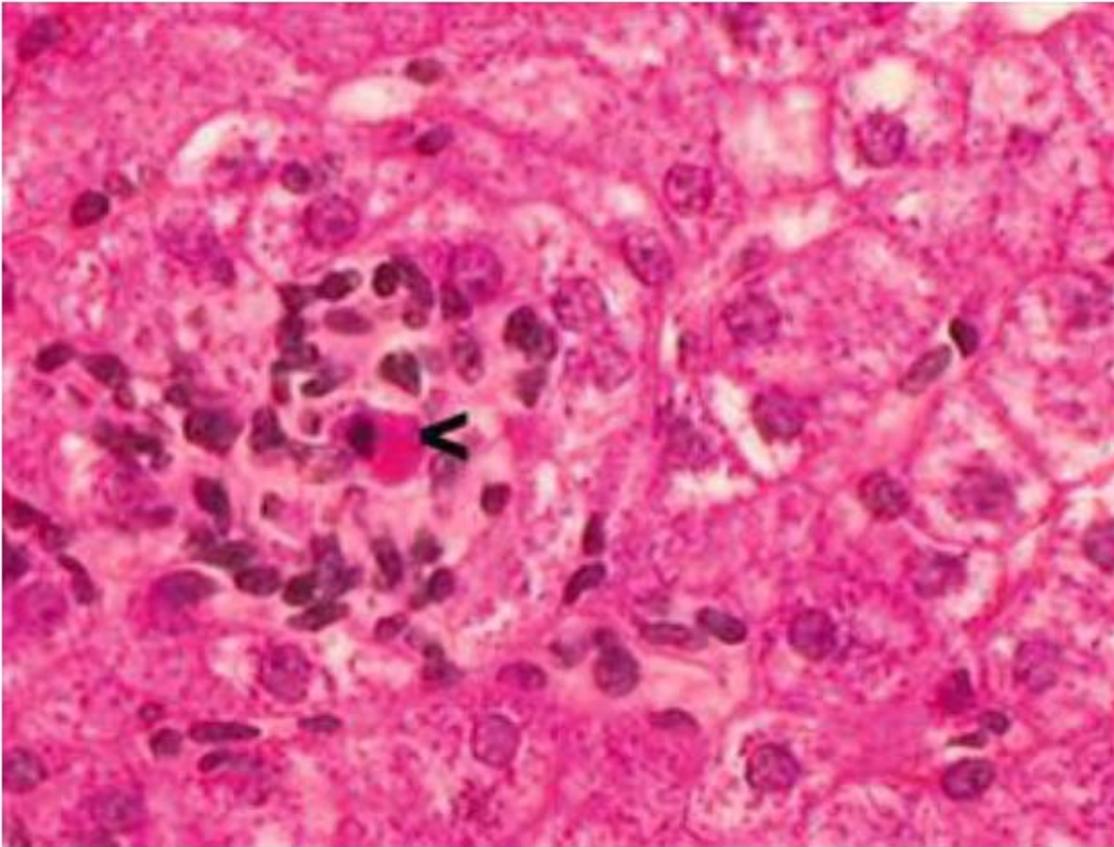


Figure 21:Nécrose médiane de la zone centrilobulaire (flèche) associée à un infiltra inflammatoire mononucléaire. Coloration à l'éosine; Agrandissement, x200[106] :

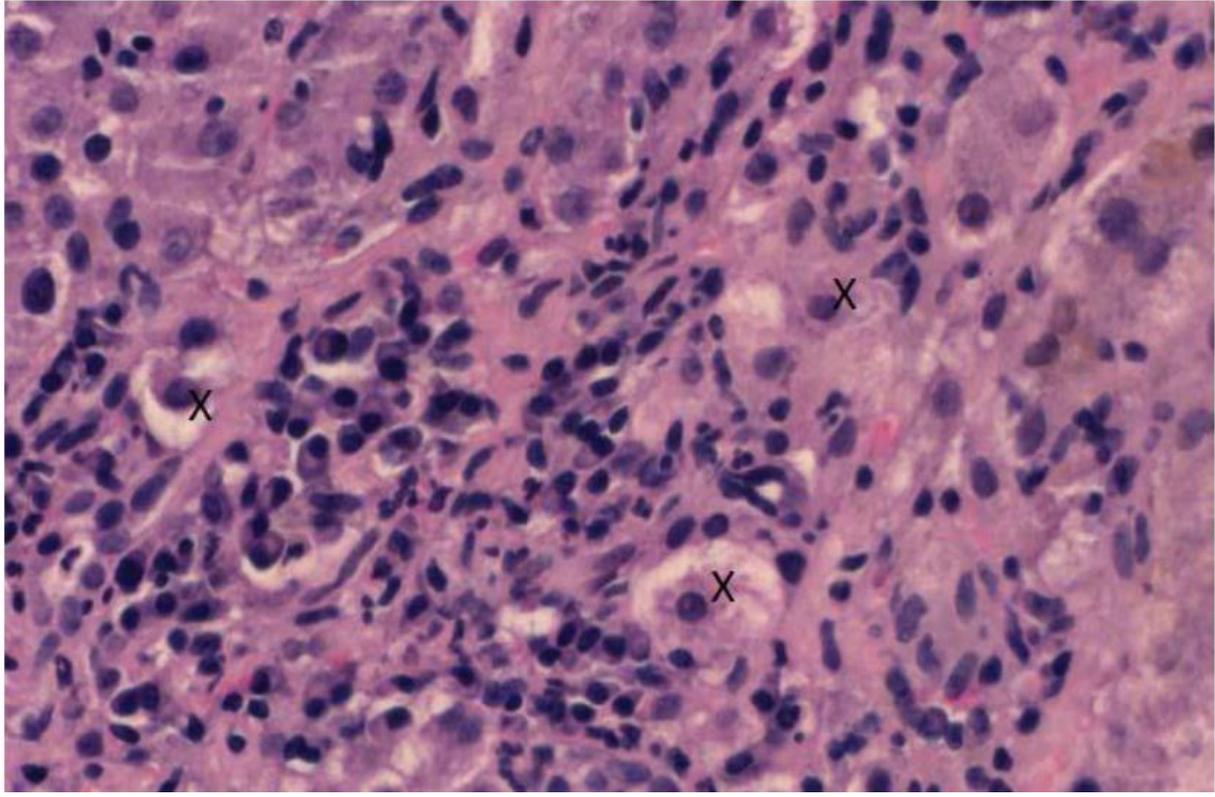


Figure 22:Infiltration de cellules plasmatiques (X). Les cellules plasmatiques, caractérisées par un halo cytoplasmique autour du noyau, infiltrent le parenchyme hépatique Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x400

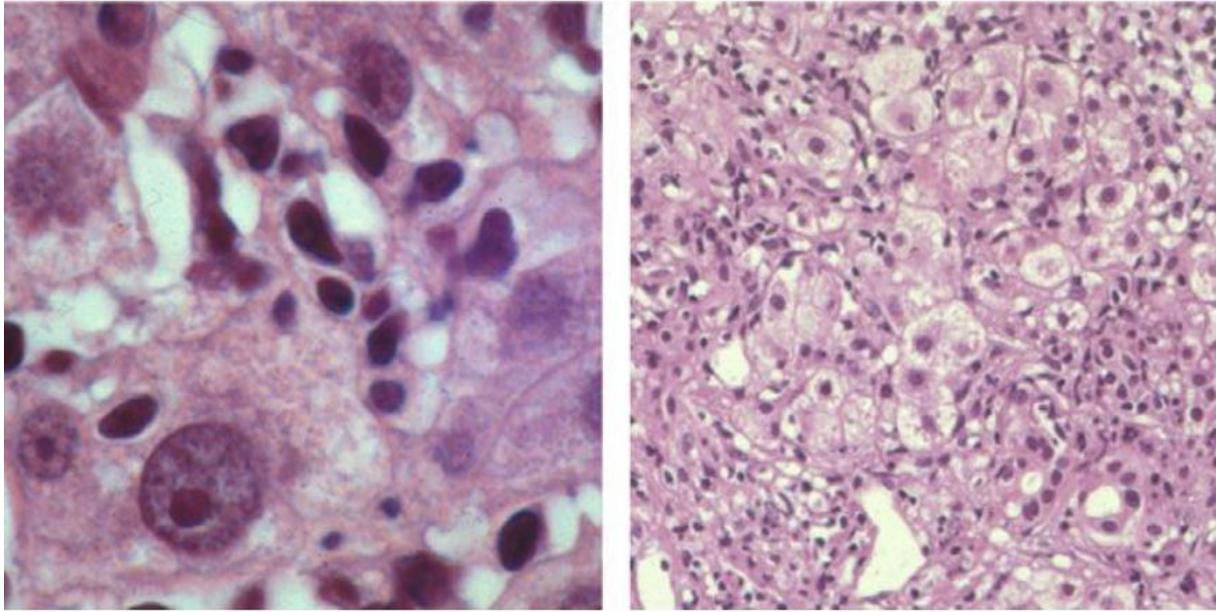


Figure 23:à droite aspect histologique de rosette typique des hepatocytes: hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté ne contenant pas de matériel biliaire. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x160. À gauche image d'emperipolesse: un lymphocyte dans le cytoplasme d'un hepatocyte lésé. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine; Agrandissement, x240.[107]

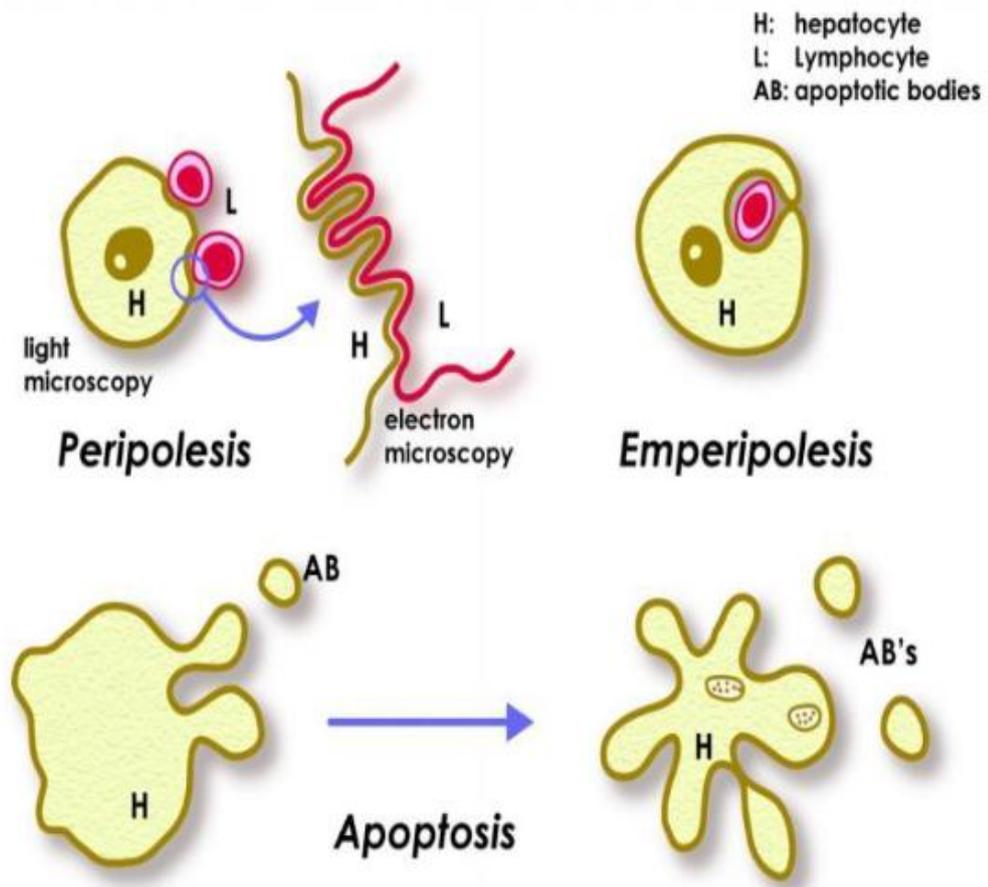
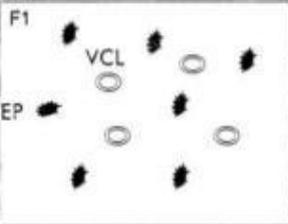
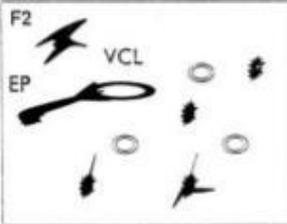
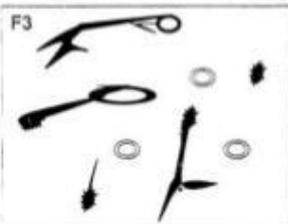
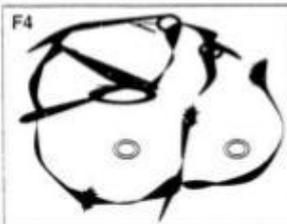


Figure 24: Mécanisme physiopathologique du phénomène d'empéripolèse. Pénétration et la traversée d'un lymphocyte à travers le cytoplasme un hepatocyte

Résultats de la PBH: score de Metavir

Activité:	Fibrose:	F1	F2
A0 absente	F0 absente		
A1 minime	F1 Portale		
A2 modérée	F2 Portale + qlq septa		
A3 Sévère	F3 Septale sans cirrhose F4 cirrhose		

Il faut noter que ces aspects ne sont pas spécifiques et parfois modérément sensibles pour le diagnostic de l'HAI.

Dans les critères simplifiés pour le diagnostic de l'HAI proposés en 2008, l'aspect histologique « typique » est défini par la présence de lésions d'hépatite d'interface avec la présence de rosettes et d'images d'empériplèse [108]. Cette association lésionnelle a une sensibilité diagnostique de 40 % et une spécificité de 89% [109]. En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose peut être présente dès la première biopsie), et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie (éventuellement associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement).

❖ Evaluation de la fibrose si HAI

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ne sont actuellement pas validées dans l'HAI.(D1) ; Le problème posé par ces méthodes, et notamment de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), est l'interférence de l'activité nécrotico-inflammatoire [103].

La mesure de l'élasticité hépatique n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'HAI (D1)

Une étude a montré la performance du Fibroscan® pour différencier la fibrose sévère et non sévère (avec un seuil proposé à 16kpa) pour le diagnostic de cirrhose mais seulement en phase de rémission [110]..

- L'élastométrie peut être utilisée si HAI traitée pour surveiller l'évolution de la maladie avec les transaminases et les IgG et pour déterminer le stade de la fibrose .Il s'agit d'un outil de suivi sous traitement, qui ne remplace pas la biopsie hépatique au diagnostic.

La ponction biopsie du foie est incontournable pour l'évaluation des lésions et pour estimer la qualité de la réponse thérapeutique et accessoirement pour réconforter le diagnostic [20]. Elles révèlent des lésions souvent évoluées et des signes de fibrose extensive ou même des signes de cirrhose.

Dans notre étude la PBH a été réalisée chez 75.9% des patients (n=41) avec 5 cas d'hépatite d'interface, 11 cas d'infiltration inflammatoires d'espace porte, 11 cas de fibrose hépatique importante, et 10 cas de fibrose hépatique sévère.

Gregorio trouve la cirrhose chez 69% des HAI type 1 et 38% chez des HAI type 2 au moment du diagnostic [63]. Dans une étude brésilienne 90% des patients ont une cirrhose. Dans l'étude de R. Oettinger 52% des patients présentent des signes histologiques de cirrhose, tandis que 32% présentent une hépatite chronique active.

6-les critères diagnostiques :

a-Critères diagnostiques négatifs

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. En fonction de la présentation (aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique), il convient donc d'éliminer de nombreuses autres causes de maladie du foie. Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM. (en l'absence d'anticorps anti-mitochondries) à la recherche de signes de cholangite sclérosante.

Dans les formes avec élévation modérée des transaminases, les steatohepatites non alcooliques (NASH) doivent être particulièrement discutées car des auto-anticorps (AAN et/ou AML) peuvent être présents à taux significatifs dans environ 20 % des cas. La biopsie hépatique a un rôle essentiel dans ce diagnostic différentiel mais la forte Prévalence de la NASH rend également possible une réelle association ! De même, les hépatites C sont une cause fréquente de présence d'auto-anticorps (environ 10 % des cas pour les AAN et les AML, 3 % pour les anti-LKM1, 0,4 % pour les anti-LC1 et exceptionnellement pour l'anti-actine).

Tableau 24:Diagnostic différentiel de l hépatite auto immune

Révélation sous forme d'hépatite chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
Hépatite B (B-D)	Hépatite A
Hépatite C	Hépatite B, B-D
Stéatohépatite (NASH)	Hépatite C
Hépatites médicamenteuses	Hépatite E
Maladie de Wilson	Virus Epstein-Barr
Déficit en alpha-antitrypsine	Virus herpès simplex
Maladie alcoolique du foie	Cytomégalovirus
Maladie coéliqua	Hépatites médicamenteuses
Cholangite biliaire primitive*	Maladie de Wilson
Cholangite sclérosante primitive*	

b-Critères diagnostiques positifs

Comme indiqué précédemment, devant une hépatite, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques, immunologiques ou histologiques en faveur d'une HAI. Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, pris collectivement, ils ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic. Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant, une élévation des IgG dépassant 1,5 fois la limite supérieure de la normale, la présence d'autoanticorps, l'existence d'une hépatite histologique d'intensité marquée avec un infiltrat lymphoplasmocytaire. Un haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, l'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique.

Tableau 25:Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de L'activité des transaminases

Absence d'autres causes

Présence d'auto-anticorps à un taux significatif

Gammaglobulines ou IgG > 1,5 N

Hépatite d'interface à la ponction biopsie hépatique

c-Scores diagnostiques d'hépatite auto-immune

En 1992, un groupe international a établi un score dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées ;Ce score comporte des critères négatifs et des critères positifs et tient compte de la sensibilité aux corticoïdes. Le score total donne une évaluation de la probabilité du diagnostic d'HAI. Une deuxième version du score ayant pour but d'augmenter sa spécificité a été publiée en 1999 . La sensibilité globale du score diagnostique de certitude ou de forte probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible En outre, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui sont très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante. Pour ces raisons, il vient d'être proposé un score très simplifié qui reste toutefois à valider sur de grandes séries

Tableau 26: Score révisé 1999 du groupe international d'HAI (IAIH)

• Sexe masculin	0	• Auto-Ac (AAN, AML, ALKM) ⁽⁵⁾ > 1/80	+ 3
féminin	+ 2	1/80	+ 2
• M. auto-immune associée ⁽¹⁾	+ 2	1/40	+ 1
• Prise de médicament ⁽²⁾ oui	- 4	< 1/40	0
non	+ 1	• Anticorps anti-mitochondries +	- 4
• Alcool > 60 g/j	- 2	Histologie :	
< 25 g/j	+ 2	• nécrose parcellaire	+ 3
• Marqueurs viraux ⁽³⁾ absents	+ 3	• infil. lympho-plasmocytaire	+ 1
positifs	- 3	• rosettes	+ 1
• γ -globulines > 20 g/l	+ 3	• aucun de ces signes	- 5
15-20 g/l	+ 2	• « signes biliaires » ⁽⁶⁾	- 3
10-15 g/l	+ 1	• autres signes ⁽⁷⁾	- 3
< 10 g/l	0	Autres marqueurs ⁽⁸⁾	
• Pal/ALAT ou ASAT ⁽⁴⁾ < 1,5 N	+ 2	• autre autoanticorps	+ 2
1,5-3 N	0	• HLA DR3 ou DR4	+ 1
> 3 N	- 2	Diagnostic : - CERTAIN : > 15 - PROBABLE : 10 à 15	
		Traitement ⁽⁹⁾	
		réponse complète	+ 2
		rechute à l'arrêt	+ 3
		Diagnostic : - CERTAIN : > 17 - PROBABLE : 12 à 17	

Notes explicatives :

1. Présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré.
2. Prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.
3. Marqueurs des virus A, B, et C.(ac anti HVA type IgM ; Ag hbs ;AC anti hbc type IgM ; anti hvc ,ARN HVC) En cas de doute, et si tous est négatives ;les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.
4. PAL et transaminases ALAT ou ASAT exprimées en multiples de la valeur supérieure de la normale.
5. Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs ou sur cellules Hep2 pour les AAN.
6. «Signes biliaires» : signes évidents de CSP ou de CBP, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.
7. Autre marqueur histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI.
8. Les points pour la présence d'un autre auto-anticorps connu pour être associé à l'HAI (2 points) ou celle du marqueur HLA-DR3 ou DR4 (si ce marqueur est disponible) (1 point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels. Ces anticorps comportent le pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-asialoglycoprotéines, anti-LP et anti-sulfatide. Un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l'HAI dans des ethnies particulières

Tableau 27:Score « simplifié » 2008 de l'IAHG

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML Ou Anti-LKM Ou Anti-SLA	$\geq 1/80$ $\geq 1/40$ positif	2*
IgG	> N	1
	>1,1 N	2
Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI	1
	Typique d'HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		≥ 6 : AIH probable
		≥ 7 : AIH certaine

Tableau 28: Critères de réponse au traitement du score modifié (1999) de l'IAHG, d'après [5]

Réponse	Définition	
Complète	Un ou les 2 critères suivants : amélioration marquée des symptômes et retour à la normale des taux de transaminases, bilirubine et immunoglobulines dans l'année et maintenue pendant au moins 6 mois sous traitement d'entretien, ou biopsie hépatique pendant cette période montrant une activité minime	Ou Un ou les 2 critères suivants : amélioration marquée des symptômes et amélioration d'au moins 50% des tests hépatiques à 1 mois de traitement, avec diminution persistante des taux de transaminases à moins de 2 fois la LSN dans les 6 mois, ou une biopsie hépatique dans l'année montrant une activité minime
Rechute	Un ou les 2 critères suivants : augmentation du taux d'ALAT ou ASAT à plus de 2 fois la LSN, ou une biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition des symptômes, après une réponse complète comme définie ci-dessus	Ou Réapparition des symptômes d'une intensité suffisante pour nécessiter la majoration ou la réintroduction du traitement immunosuppresseur, accompagnée de l'augmentation des ASAT ou ALAT sériques, après une réponse complète comme définie ci-dessus

Chaque critère clinique, biologique et histologique d'HAI est coté, ainsi que des critères négatifs liés à de possibles diagnostics différentiels. La réponse aux corticoïdes et la rechute sont prises en compte à l'aide d'un item après traitement.

Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score est supérieur à 15 avant le traitement, ou supérieur à 17 après traitement. Il est probable quand le score est supérieur à 10 avant traitement, ou supérieur à 12 après traitement. [5]

Ce score a été validé dans de nombreuses publications. Sa sensibilité globale de certitude ou de probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible et surtout son utilisation est malaisée en raison de sa complexité.

Il a ensuite été simplifié en 2008 (tableau). Le diagnostic est considéré comme certain lorsque ce score est supérieur ou égal à 7 et probable quand il est supérieur ou égal à 6 [108]. Par rapport au score d'origine, il présente une meilleure spécificité (90%) mais une moins bonne sensibilité (95%). Il est moins performant dans les formes aiguës, où seulement 24% des cas remplissent les critères du score simplifié, contre 40% en utilisant le score révisé de

1999.

Il est d'utilisation beaucoup plus facile, mais il risque d'exclure les formes atypiques. Il doit donc être considéré comme une aide ne remplaçant pas l'évaluation clinique

7-Classification des hépatites auto-immunes

Celle-ci repose de façon pratique mais un peu artificielle sur la présence des autoanticorps détectés dans le sérum ;il faut noter que l'élaboration de recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparait Nécessaire.

7-1 : HAI de type I

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (50 % à 70 %) et surtout d'AML (> 80%). Cependant, les AAN sont les antitissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique (NASH), etc. Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans les pathologies hépatiques sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en antiactine (IFI sur cellules HEp-2 traitées à la colchicine). En association avec ces anticorps, des p-ANCA (atypiques) sont décrits dans un tiers des cas et des anti-SLA dans 10 % à 15 %.

7-2 :HAI de type II

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-LKM1 et/ou les anti-LC1. Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2 D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti- LKM1 (30 %), soit isolés (10 % des HAI-2). Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents

Qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

7-3 : HAI de type III

L HAI -3 est caractérisée par la présence d'anti SLA ; encore appelés anti SLA /LP détectés par une technique de type ELISA complexe .En fait ; l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car celle-ci apparait peu différente de l'HAI .le principal intérêt de la recherche des anti-SLA est d'aider au diagnostic des patients séronégatifs pour les autres autoanticorps puisqu' ils sont retrouvés dans 20% des hépatites (cryptogénétiques) qu'ils permettent de reclasser en HAI

Tableau 29:classification et caractéristiques des types HAI

	HAI type I	HAI type II	HAI type III
Fréquence	80-90%	10%	
Auto-anticorps	AAN > 1 / 80 AMLanti actine Ou SLA/LP	Anti -LKM Anti -LC1 Anti LKM3 rare	Anti SLA /LP
Population	Adulte ++	Enfant ++ Adolescent	
Sévérité	+	+++	
Réponse au traitement	Echec rare	Echec fréquent	
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marqué	
Rechute	Variable	Habituelle	

LKM1 : anticorps anti-microsome de foie et de rein de type 1 ; LC1 : liver-cytosolic protein de type 1 ; SLA/LP : antigène soluble du foie/anti-foie et pancréas ; AAN : anticorps antinucléaires ; AML : anticorps anti-muscle lisse.

8 –Autres Formes d’HAI

a-Formes atypiques

Les formes « non classiques » sont en fait nombreuses et sont sources de difficultés diagnostiques

•Formes aiguës sévères

LHAI peut se présenter sous la forme d’une hépatite aiguë dans environ 25%des cas .le risque est alors le développement d’une insuffisance hépatique aiguë avec une évolution vers les formes fulminantes.

Tableau 30:classification proposée par l’équipe du King s collège des formes aiguës d’hépatite auto –immunes : Rahim2019

Ictère	INR	Encéphalopathie
HAI aiguë <1.5	présent	Absente
HAI aiguë sévère ≥1.5	présent	Absente
HAI aiguë sévère avec ≥1.5 Encéphalopathie	présent	Présente

- **HAI « séronégatives »**

Fréquence : ANA, SMA et antiLKM sont absents dans 19–34% ;, gamma - globulines et IgG souvent normales (40%)

Dans un pourcentage de cas variable selon les séries mais habituellement d'environ 10 %, des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI mais sans auto-anticorps identifiés ; Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. Ceci suggère qu'il existe très probablement d'autres formes d'HAI dont les autoanticorps ne sont pas encore caractérisés. Toutefois, les Auto-anticorps peuvent apparaître au cours de l'évolution avec moins des maladies auto immunes associées . formes cliniques. La recherche des auto-anticorps occupe une place importante mais non exclusive. Les scores diagnostiques sont une aide mais la synthèse clinique reste l'élément essentiel

- **HAI sans élévation des gammaglobulines ou des IgG**

Ceci est observé dans environ 15 % des cas (et même jusqu'à 40 % dans les formes très aiguës). Cependant la gamme de normalité est large et une augmentation relative chez certains individus peut ne pas se traduire par un dépassement des valeurs normales habituelles.

- **Formes mixtes ou « overlap syndromes »**

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une CBP ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile. L'utilisation du score de

l'International Auto-immune Hepatitis Group (IAIHG) dans sa version de 1999 est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. L'utilisation du score dans sa version simplifiée apparaît plus appropriée. En Pratique, en cas de maladie cholestatique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont :

- une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N ;
- une élévation des IgG supérieure à 2 N ou la présence d'anti muscles lisses de spécificité anti actine
- des lésions inflammatoires péri portales et lobulaires marquées.

Le diagnostic d'*overlap syndrome* CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsque au moins deux des critères de CBP ou CSP et deux des trois critères majeurs (biologiques, immunologiques et histologiques) de HAI sont présents ; Environ 10 % des CBP et des CSP (particulièrement les sujets jeunes) sont associés à une HAI. Un traitement combiné acide ursodésoxycholiquecorticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire

Tableau 31: Critères de Paris des OVERLAP SYNDROME il faut au moins 2 critères sur 3 pour retenir le diagnostic [116]:

HAI	ALAT > 5N IgG > 1.5-2N ou anti muscle lisse ≥ 1/80 Hépatite d'interface d'intensité modérée
CBP	PAL > 1.5N ou GGT > 3N Anticorps anti mitochondries ≥ 1/40 Lésions Florides des canaux biliaires interlobulaires
CSP	PAL > 1.5N ou GGT > 3N Cholangite fibreuse oblitérante ou anomalies cholangiographiques Association à une MICI

• **Hépatites auto-immunes de l'enfant**

Les HAI de l'enfant sont particulières par leur agressivité (aboutissant à une cirrhose en l'absence de traitement précoce), l'association fréquente à une cholangite sclérosante et la prévalence élevée de formes de type 2. En pratique clinique, le diagnostic de HAI n'est pas toujours aisé en raison notamment de la variabilité de la présentation et du nombre élevé de formes cliniques. La recherche des auto-anticorps occupe une place importante mais non exclusive. Les scores diagnostiques sont une aide mais la synthèse clinique reste l'élément essentiel

9-les diagnostics différentiels :

_Le diagnostic d'hépatite auto-immune ne peut être posé qu'après avoir exclu les diagnostics différentiels. En fonction de la présentation (aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique), il convient donc d'éliminer les diagnostics indiqués dans le tableau 10.

Les autres hépatopathies auto-immunes peuvent constituer un diagnostic différentiel. Les formes cholestatiques sont donc explorées par la réalisation d'une cholangio-IRM et la recherche d'AAM.

Diagnostics	Eléments cliniques ou de laboratoire Suggérant le diagnostic
Cholangite sclérosante primitive	↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine
Cirrhose biliaire primitive	Syndrome de Sjögren souvent associé, ↑ PAL, ↑ Bilirubine, AAM
Hépatite virale aiguë : A, B, C, D, E, CMV, EBV, HSV	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse d'exposition, origine des patients • Sérologie, éventuellement virémie
Hépatite virale chronique : B et C	Sérologie, dosage de l'ARN par PCR (hépatite C)
Hépatite médicamenteuse, intoxication	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse médicamenteuse ou toxique suspecte • Eventuelle réexposition
Hépatite alcoolique	Anamnèse d'abus d'alcool (consommation de > 1 équivalent par jour chez la femme, > 2 chez l'homme)
Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : Non alcoolique fatty liver disease), Stéatohépatite non alcoolique (NASH : Non alcoholic steatohepatitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'anamnèse d'abus d'alcool • Syndrome métabolique

Hémochromatose	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse familiale, endocrinopathie, mélanodermie, arthrites • ↑ ferritine, parfois ↑ saturation de la transferrine • Mutation du gène HFE (high iron Fe)
Déficit en alpha-1 – antitrypsine	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatologie pulmonaire • ↓ alpha-1 –antitrypsine, variante phénotypique
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles neurologiques ou psychiatriques, anneaux de Kayser–Fleischer • ↓céruloplasmine sérique

10–Diagnostic d HAI en pratique :

Devant l'augmentation de l'activité des transaminases, les éléments essentiels en faveur du diagnostic d'HAI sont indiqués dans le tableau . Si les éléments recueillis n'emportent pas la conviction (formes atypiques), le score de l'IAIHG doit être utilisé sauf en cas de suspicion d'association à une CBP ou une CSP.

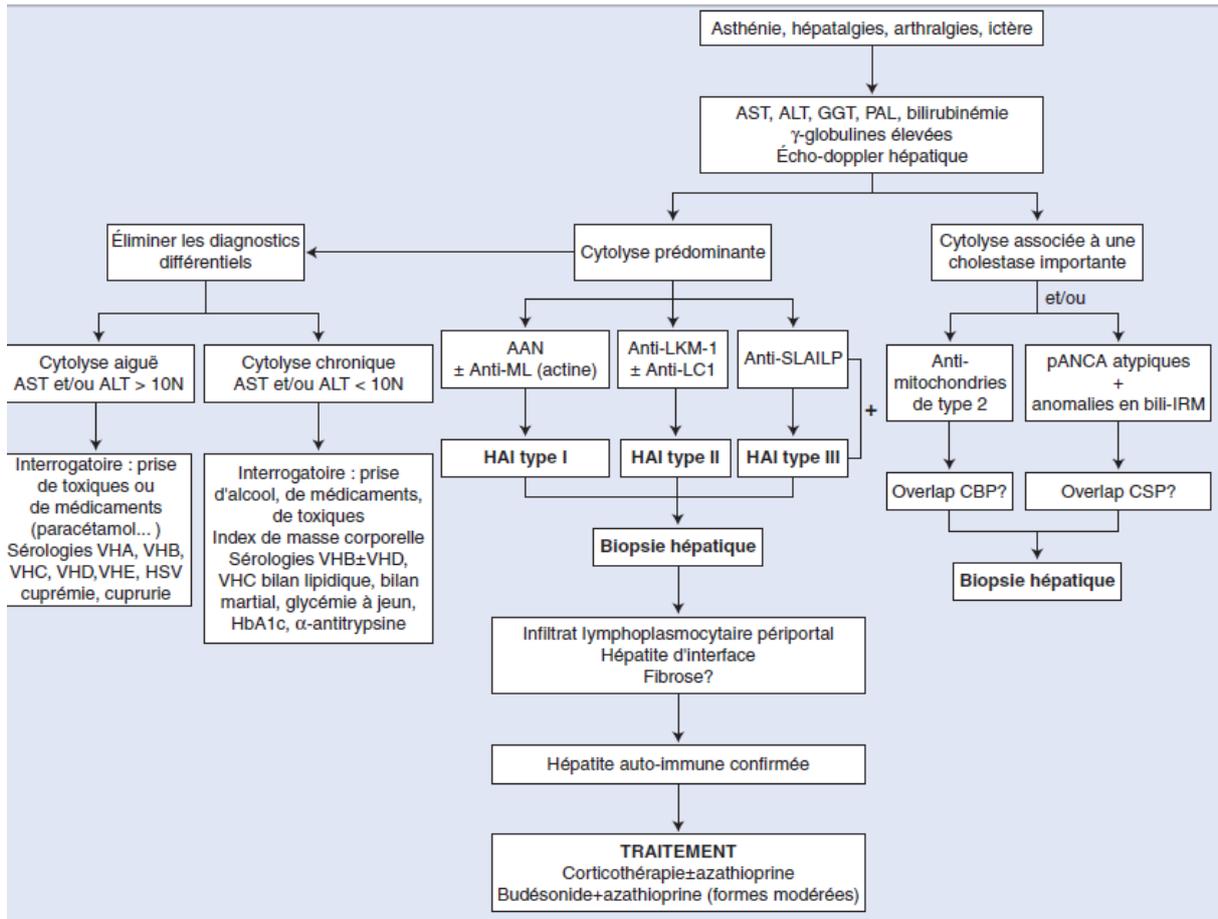


Figure 25: stratégie diagnostique devant une HAI

VI -TRAITEMENT :

L'hépatite auto-immune est historiquement la première maladie chronique du foie à avoir bénéficié d'un traitement médical d'efficacité démontrée sur la survie. Les bases de ce traitement n'ont pas changé depuis 30 ans. Elles reposent encore aujourd'hui sur les résultats de trois essais effectués au début des années 70 (essais du Royal Free Hospital et du King's College Hospital à Londres et essai de la Mayo Clinic aux États-Unis) dont le but était d'évaluer les effets de la corticothérapie, seule ou en association à l'azathioprine. Il n'y a pas eu d'avancée thérapeutique majeure depuis cette époque, à l'exception de la transplantation hépatique, traitement

de choix non spécifique des formes graves d'HAI (hépatite fulminante ou subfulminante, cirrhose décompensée ou compliquée de carcinome hépatocellulaire).

1-but du traitement

Obtenir une rémission complète clinique, biologique et idéalement histologique

2-Moyens de traitement de référence :

2-1-les corticoïdes

-**prednisone ou prédnisolone** : corticoïdes de synthèse utilisés pour leur effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs à forte doses

Les effets indésirables des corticoïdes sont connus : acné, prise de poids, hypertension, aggravation ou déclenchement d'un diabète, syndrome de Cushing, troubles psychiatriques (initialement état d'excitation et trouble du sommeil). Certains sont plus tardifs : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, cataracte, glaucome.

Les effets secondaires des corticoïdes sont présents chez 44 %des patients et chez 80 %des patients après 24 mois de traitement. Les patients traités par corticoïdes de façon Prolongée doivent être surveillés sur le plan ophtalmologique, rhumatologique (ostéodensitométrie osseuse) et conseilles sur le plan diététique (alimentation riche en Calcium, vitamine D, activité physique). Les effets indésirables des corticoïdes conduisent à un arrêt du traitement dans 13 % des cas.

-**budésonide** : est un glucocorticoïde de synthèse qui a la particularité d'avoir une action essentiellement locale, limitée à l'intestin et au foie. En effet,

il a un fort effet de premier passage et ne diffuse que faiblement dans la circulation sanguine. Il a donc moins d'effets indésirables systémiques que les autres corticoïdes.

2-2- les immunosuppresseurs :

-I **azathioprine** : est un anti-métabolite qui inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. L'azathioprine exerce ainsi un effet immunosuppresseur par son action antiproliférative lymphocytaire. L'azathioprine est transformée en métabolite actif, le 6-mercaptopurine et subit secondairement un métabolisme complexe. Il s'engage dans trois voies métaboliques compétitives, dont celle de la thiopurinéméthyltransferase (TPMT). Cette voie entraîne la formation de métabolites méthyles inactifs. Un déficit constitutif en TPMT (complet ou partiel) favorise la voie des métabolites actifs et accentue la toxicité de Les effets indésirables de l'azathioprine sont essentiellement hématologiques avec la survenue de leucopénie, thrombopénie qui sont dose-dépendantes, réversibles à l'arrêt du

Traitement. Les patients présentant une activité basse de la TPMT (0.5 %de la population générale) ont un risque accru de toxicité hématologique. Une surveillance biologique rapprochée est recommandée : numération formule sanguine hebdomadaire pendant les 4 premières semaines puis au minimum trimestrielle. D'autres effets secondaires sont Possibles : pancréatite aiguë, hépatite cholestatique, hyperplasie nodulaire régénérative, risque accru d'infections. Des effets indésirables sont observés chez 10 % des Patients recevant 50 mg d'azathioprine par jour. Enfin, l'azathioprine¹⁺ est associé à

un sur-risque de néoplasie. Dans l'étude de Johnson en 1995, sur les 72 patients traités par azathioprine et suivis en moyenne 3 ans, 5 patients ont développé une néoplasie. Il s'agissait d'un lymphome, d'un cancer pulmonaire, d'un cancer du sein, d'un cancer œsogastrique et d'un cancer du pharynx. La dose cumulée d'azathioprine était identique chez les patients avec ou sans cancer ; Le risque de survenue de néoplasie extra hépatiques est de 3 % après 10 ans de traitement

–**la cyclosporine** : La cyclosporine est un inhibiteur de la calcineurine utilisé depuis plus de 25 ans dans la prévention du rejet de greffe en transplantation. Il s'agit d'un inhibiteur de l'immunité cellulaire limitant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et permettant ainsi une épargne relative des cellules T suppressives. Elle a d'abord été utilisée chez les enfants ; Ce traitement immunosuppresseur s'est révélé efficace chez un petit nombre de patients atteints d'HAI en échec sous traitement standard ; La cyclosporine n'a pas été comparée au traitement standard dans de grandes études. La posologie se situe entre 2 et 3 mg/kg/jour avec un objectif de cyclosporinémie résiduelle autour de 200 ng/ml. Ses deux principaux effets indésirables sont l'hypertension Artérielle et la néphrotoxicité qui doivent être dépistés régulièrement. Plus rarement, on peut observer une Toxicité digestive, une toxicité neurologique, une hypertrichose et une hypertrophie gingivale. Contrairement à la plupart des autres immunosuppresseurs, la cyclosporine n'a pas d'activité myélo-suppressive.

2-3 mycophénolate méfotil MMF :

Le MMF induit une réduction de la prolifération des lymphocytes B et T.. Le principal effet secondaire est la survenue d'une leucopénie. Le MMF est contre indiqué au cours de la grossesse. Le mycophénolate mofétil (MMF) (1 à 2 g/j en 2 prises) est volontiers proposé en deuxième ligne de traitement, c'est une prodrogue du mycophénolate mofétil utilisé en transplantation d'organes et dans le traitement du lupus érythémateux disséminé. Le MMF inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, ce qui conduit à une déplétion en nucléotides de type guanine et donc l'inhibition de la synthèse d'ADN.

Un traitement par MMF a été montré efficace et bien toléré dans des séries rétrospectives incluant des patients répondant mal ou intolérants au traitement de première ligne [119]. En effet, il a été montré que deux tiers des patients intolérants à l'azathioprine présentaient une réponse biochimique complète sous MMF [120]. Le traitement par MMF est absolument contre-indiqué en cas de grossesse ; une contraception doit donc être prescrite

2-4 le tacrolimus :

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides possédant une activité immunosuppressive 10 à 200 fois plus puissante que la ciclosporine. La posologie habituelle est de 2 mg par jour avec un objectif de tacrolemie résiduelle autour de 6 ng/ml. Les effets indésirables possibles comportent l'insuffisance rénale ou l'hyperkaliémie

2-5 - l'acide ursodésoxycholique :

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile ayant des capacités immuno-modulatrices utilisées dans le traitement des maladies cholestatiques du foie. Administré à la dose de 15 mg/kg /jour Dans une étude japonaise réalisée chez

8 patients ayant une HAI de type 1, traités par l'AUDC seul à la dose de 600 mg/jour, il a été observé une diminution significative du taux d'IgG, d'AAN, une Négativation des AML, une amélioration de l'inflammation hépatique. Il n'y avait cependant pas d'amélioration de la fibrose

2-6 d'autres traitements immunomodulateurs :

-Le **cyclophosphamide** a été utilisé dans l'HAI. L'induction d'une rémission avec la posologie 1,5mg/kg/jour de cyclophosphamide en association avec des stéroïdes a été rapportée. Son utilisation au long cours est difficilement envisageable compte tenu des effets secondaires hématologiques potentiellement sévères

- Le **rituximab** est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des lymphocytes B. Dans une étude, 6 patients atteints d'HAI n'ayant pas Répondu au traitement par prednisone et azathioprine ont été secondairement traités par rituximab et suivi 72 semaines. La tolérance était bonne et une diminution des transaminases et de l'inflammation histologique a été observée chez tous les patients C'est une alternative thérapeutique à envisager dans les HAI sévères réfractaires aux immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine ou le tacrolimus).

Plusieurs autres traitements ont été utilisés dans des HAI réfractaires au traitement standard notamment **l'infliximab et le sirolimus**

2-7 transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est indiquée en cas d'hépatite fulminante ou subfulminante résistante à un traitement par corticoïdes à forte dose et chez les patients intolérants ou Réfractaires au traitement immunosuppresseur dont la maladie est au stade de cirrhose accompagnée de complications sévères.

3-Indication du traitement :

Les patients inclus dans les essais historiques avaient tous une maladie symptomatique (asthénie, arthralgies, ictère) et/ou très active biologiquement caractérisée par une augmentation de l'activité des transaminases ≥ 10 N, ou ≥ 5 N avec un taux de gammaglobulines sériques ≥ 2 N. Chez ces patients, l'intérêt du traitement est incontestable puisqu'il permet de diminuer le risque de décès ou de transplantation à 5 ans de 70 % à 5 %. Dans les formes moins sévères, le bénéfice du traitement est moins bien démontré. Toutefois, selon les recommandations de la société américaine (AASLD) et de l'EASL, il apparaît raisonnable de traiter les patients symptomatiques ou présentant une augmentation des transaminases ≥ 2 N à plusieurs reprises et/ou une nécrose parcellaire péri-portale (hépatite d'interface lymphocytaire) sur la biopsie. En cas d'abstention thérapeutique, une surveillance biologique (transaminases, IgG) trimestrielle est indispensable.

Taux d'aminotransférases sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale
Taux d'aminotransférases sériques supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale avec : <ul style="list-style-type: none">▪ Symptômes▪ Un niveau élevé d'IgG, même s'il est inférieur à deux fois la limite supérieure de la normale▪ Un taux élevé de bilirubine conjuguée▪ Hépatite d'interface sur biopsie hépatique
IgG sérique supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale
Cirrhose avec n'importe quel degré d'inflammation à la biopsie
Âge <18 ans
Caractéristiques histologiques de la nécrose en pont ou de la nécrose multiacineuse*

AASLD 2010 <ul style="list-style-type: none">• AST \geq 10N• AST \geq 5N et γ-glob \geq 2N• Nécrose en ponts• Hépatite d'interface• Symptômes• AST \geq 2N et γ-glob \geq 1N	BSG 2011 <ul style="list-style-type: none">• AST > 5N• γ-glob > 2N• Nécrose en ponts• Cirrhose (même inactive)• Symptômes• Sujets jeunes (< 40 ans)	EASL 2015 <ul style="list-style-type: none">• Activité modérée à sévère• F3F4
---	--	---

AASLD guidelines. Hepatology 2010; 51:2193-2213
BSG guidelines. Gut 2011; 60:1611-29
EASL AIH Guideline. J Hepatol 2015

Figure 26: illustrant les indications du traitement selon Update of AIH: 2023[129]

Tableau 32: Indications du traitement (recommandations de l'AASLD) [1 30]

Absolues	<ul style="list-style-type: none"> -Transaminases ≥ 10 N -Transaminases ≥ 5 N et Gamma globulines ≥ 2 N -Nécrose en pont ou multilobulaire - Symptômes incapacitants
Relatives	<ul style="list-style-type: none"> -Symptômes (fatigue, arthralgies, ictère) -Augmentation Transaminases et/ou Gamma globulines moindre que dans les critères absolus -Hépatite d'interface -Ostéopénie, -Instabilité psychique, -Hypertension -Diabète -cytopénie (nombre de globules blancs $< 2,5 \times 10^9$/ L ou nombre de plaquette $\leq 50 \times 10^9$/ L)
Abstention	<ul style="list-style-type: none"> -Asymptomatique ou taux d'ASAT et gamma globuline normal -Cirrhose inactive ou inflammation portale modérée - cytopénie sévère (nombre de globules blancs $< 2,5 \times 10^9$/ L ou nombre de plaquette $\leq 50 \times 10^9$/ L) -Déficit complet en Thiopurine methyltransferase (TPMP) hors traitement par Azathioprine -Compression médulaire -Psychose -Diabète mal contrôlé -HTA non contrôlé -Intolérance au prednisone ou azathioprine

Qui ne pas traiter ?

- Les patients asymptomatiques avec des transaminases et des IgG normales ou subnormales, avec absence d'inflammation ou une inflammation minime à la biopsie hépatique.

- les patients atteints de cirrhose et dont la maladie est inactive (c'est-à-dire sans inflammation à l'histologie).

Cependant dans les 2 cas, une surveillance clinique et biologique est justifiée

4-Traitement d'induction :

4-1 corticoïdes et azathioprine

Comme pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, le traitement de l'HAI doit comporter dans un premier temps un traitement d'attaque, dont le but est de mettre la maladie en rémission clinique et biochimique le plus rapidement possible, et dans un deuxième temps un traitement d'entretien, qui a pour objectif de prévenir les poussées ultérieures tout en limitant le risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes. Le traitement initial de référence comporte un corticoïde de 1ère génération (prednisolone, prednisone) (0,5 à 1 mg/kg/j) associé ou non à l'azathioprine (1 à 2mg/kg/j) qui permet de réduire l'intensité et/ou la durée de la corticothérapie (et ainsi ses effets secondaires). Le choix entre prednisone ou prednisone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique même sévère.

La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné d'emblée, sauf en cas de leuco thrombopénie préexistante (cirrhose avec hypersplénisme), de grossesse ou de diagnostic incertain pour lequel un traitement d'épreuve par

corticoïdes seuls est préférable. En cas de prescription d'azathioprine, l'EASL recommande une introduction différée à la 3ème semaine pour différencier aisément une non-réponse d'une éventuelle hépato toxicité de l'azathioprine. Le dosage ou le génotypage de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) avant traitement ne permet pas d'évaluer le risque de toxicité médullaire.

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes que chez l'adulte. La posologie initiale des corticoïdes est de 2 mg/ kg/j (jusqu'à 60 mg/j) et celle de l'azathioprine de 1-2 mg/kg/j. L'instauration précoce de l'azathioprine est fortement recommandée afin de limiter le retard de croissance et les effets à long terme des corticoïdes.

Hépatite auto immune

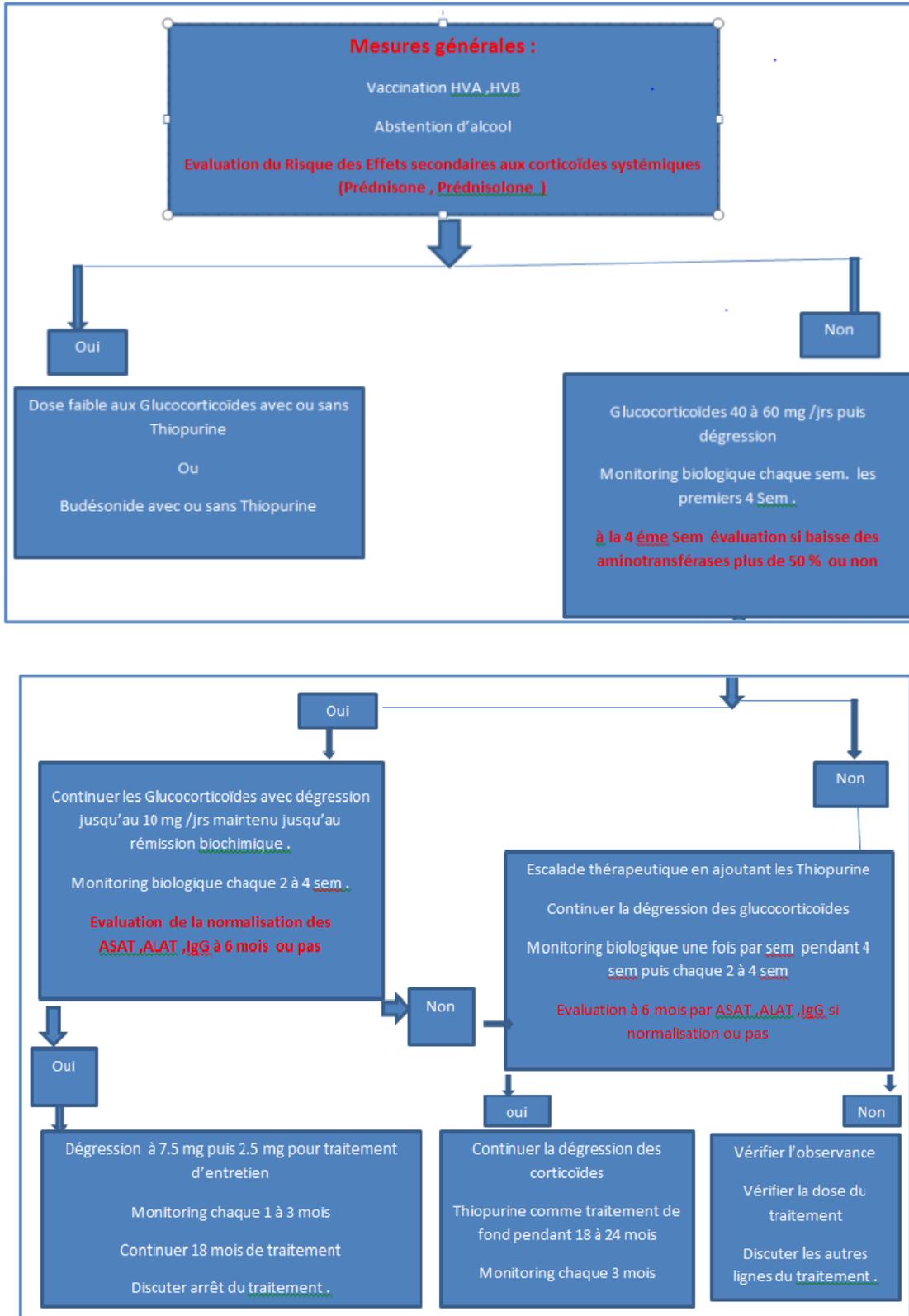


Figure 27:illustrant les Modalités du traitement selon Update of AIH 2023[130]

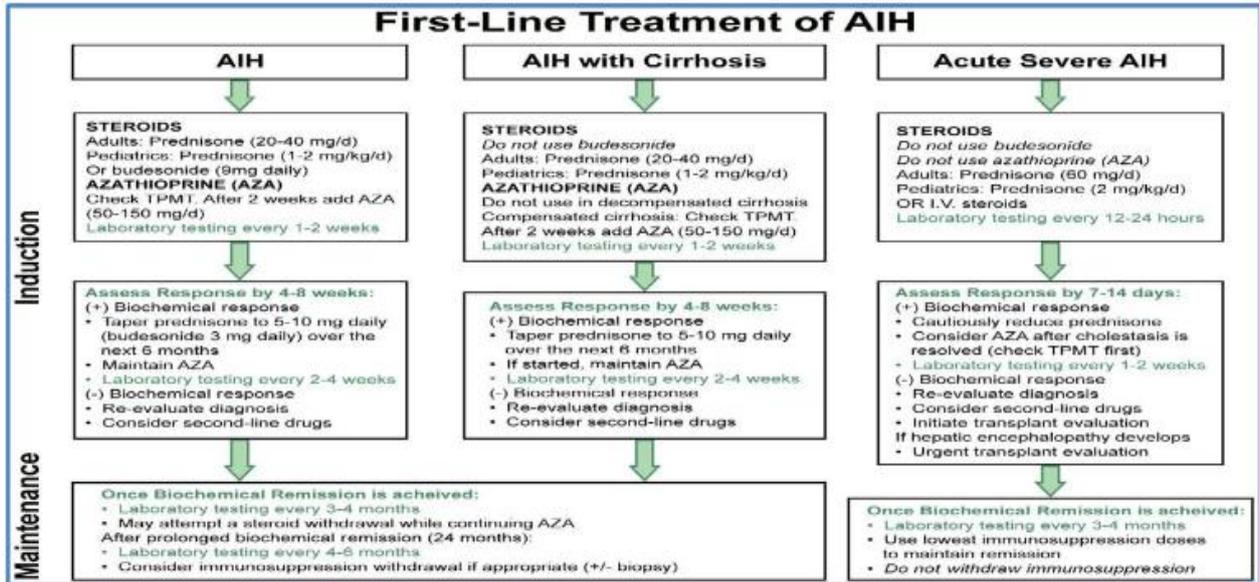


Figure 28: illustrant les Modalités du traitement AASLD2019

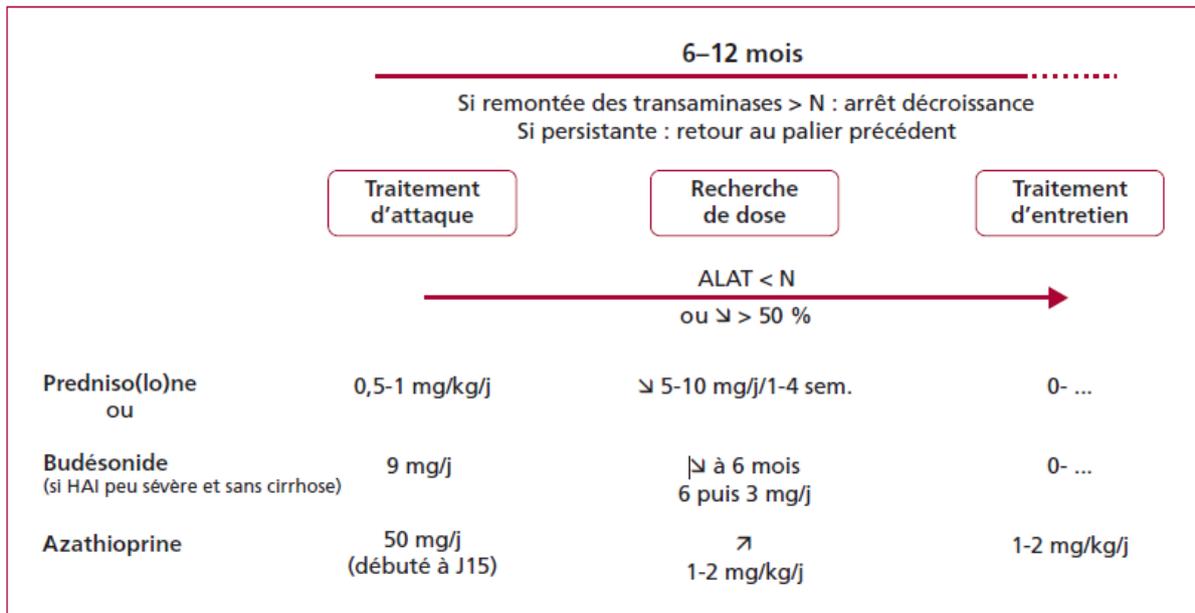


Figure 29: Schéma habituel de traitement des hépatites auto immunes

Tableau 33: Traitement de première intention des hépatites auto-immunes.

	Monothérapie standard	Bithérapie standard	Traitement optionnel
Types de patients	Tous	Tous	Non cirrhotiques
Traitement d'induction	Predniso(lo)ne : 1 mg/kg/j	Predniso(lo)ne : 0,5 mg/kg/j + azathioprine (simultané ou décalé) : 1 à 2 mg/kg/j	Budésonide : 9 mg/j + azathioprine (simultané ou décalé) : 1 à 2 mg/kg/j
Objectif avant décroissance des corticoïdes	Baisse des transaminases > 50 % ou normalisation	Baisse des transaminases > 50 % ou normalisation	Normalisation des transaminases
Paliers de décroissance des corticoïdes	10 mg/15 j jusqu'à 20 mg/j, 5 mg/15 j jusqu'à 10 mg/j, 2,5 mg/15 j jusqu'à 5 mg/j	10 mg/15 j jusqu'à 20 mg/j, 5 mg/15 j jusqu'à 10 mg/j, 2,5 mg/15 j jusqu'à 5 mg/j	3 mg/3 mois
Traitement d'entretien	Predniso(lo)ne : 5 à 10 mg/j	Predniso(lo)ne : 0 à 10 mg/j + azathioprine : 1 à 2 mg/kg/j	Budésonide : 0 à 6 mg/j + azathioprine : 1 à 2 mg/kg/j

	Monothérapie	Combinaison	
	Predniso(lo)ne (mg/j)	Predniso(lo)ne (mg/j)	Azathioprine (mg/kg/j)
Semaine 1	60	30	1-2
Semaine 2	40	20	1-2
Semaine 3	30	15	1-2
Semaine 4	30	15	1-2
Dose jusqu'à résolution	20	10	1-2
Raisons de la préférence	Cytopénie Déficit en TMPT Grossesse ou désir de grossesse Néoplasie active Traitement court (< 6 mois)	Postménopause Ostéoporose Diabète Obésité Acné Labilité émotionnelle Hypertension	

Tableau 34:schémas de traitements initiaux, thérapie combinée proposée pour un adulte de 60 kg d'après l'EASL

Semaine	Prédnisolone (mg/j)	Azathioprine (mg/j)
1	60	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100
6	20	100
7+8	15	100
8+9	12,5	100
A partir de la semaine 10	10	10

Tableau 35: Critère de réponse au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD [131]

<p>Réponse biochimique complète</p> <p>Réponse insuffisante à 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation des transaminases sériques Et des IgG en dessous de la limite supérieur de la normale à =====6mois après le début de traitement • échec à répondre à la définition ci-dessus
<p>Rémission</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de symptômes • Normalisation des IgG • Transaminases < 2LSN • Examen histologique normal ou hépatite minime (score Hepa-titis activity index (HAI) < 4/18)
<p>Echec</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aggravation des paramètres cliniques, biologiques et/ou histologiques malgré un traitement standard dont l'observance est correcte. • Augmentation des transaminases $\geq 67\%$ • Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopa- • Thie
<p>Réponse incomplète</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration nulle ou partielle des éléments

	<p>cliniques, biologiques et histologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rémission non atteinte après 3 ans de traitement.
Non réponse.	<ul style="list-style-type: none"> • a été définie comme une diminution < 50 % des transaminases sériques • dans les 4 semaines suivant l'initiation du traitement.
Rechute	<ul style="list-style-type: none"> • Elévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN
La Rémission Histologique	<ul style="list-style-type: none"> • indice d'activité histologique de • l'hépatite <4/18

4-2 budésonide :

Au cours des dernières années, le budésonide, corticoïde à forte extraction hépatique avec moins d'effets secondaires, a été proposé (en association avec l'azathioprine) à la posologie initiale de 3mg x 3/j comme alternative aux corticoïdes de première génération chez les patients non cirrhotiques, avec une efficacité au moins équivalente et une toxicité moindre. Cette option est intéressante notamment en cas de comorbidité mais les données sont encore limitées en particulier sur son efficacité au long cours. En pratique, son usage doit actuellement être réservé aux HAI peu sévères et non cirrhotiques avec un suivi limité à 6 mois . La réponse thérapeutique est appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques. La recherche de réponse doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement.

Les modalités pratiques de la recherche de la dose minimale efficace de corticoïdes sont en fait assez empiriques et de nombreuses «variantes» ont été proposées. Cette décroissance des corticoïdes peut se faire dès la diminution des transaminases à moins de 50 % de leur valeur initiale en respectant des paliers de 10mg/j (5mg/j à partir de 30mg/j) d'au moins une semaine. Parallèlement, il est recommandé d'augmenter la dose d'azathioprine à 100 ou 150mg/jour (1 à 2mg/kg/j).

En cas d'utilisation du budesonide dont la demi-vie est courte, les modalités de décroissance sont encore moins bien établies (par exemple : 3 _ 3 mg/j jusqu'à normalisation des transaminases puis 2 _ 3 mg/j pendant 3 mois, 1 _ 3 mg/j pendant 2 mois, 1 _ 3 mg 1 jour/2 et enfin arrêt).

5-traitement d'entretien :

Son but est de prévenir la rechute et consiste (en l'absence de contre-indication ou d'intolérance) en l'azathioprine 2 mg/kg/J (100 ou 150 mg/j). Il n'y a pas de données rigoureuses permettant d'en fixer la durée. La diminution en vue de l'arrêt du traitement ne peut être envisagée qu'en cas de rémission biochimique (normalisation des transaminases et des IgG) et de rémission histologique (pas d'activité histologique ou activité minime avec HAI score < 4).L'amélioration histologique est retardée par rapport à la réponse biochimique

En l'absence d'effet indésirable ou de pathologie associée que le traitement pourrait aggraver, le traitement peut être interrompu après au moins 3 ans de traitement et 2 ans de normalisation des transaminases et IgG. Dans les cas contraires le risque de rechute est élevé. [133]

Une ponction biopsie hépatique est alors souhaitable. En l'absence d'hépatite d'interface, une décroissance progressive de 25 mg/j par paliers d'une durée de 1 à 3 mois peut être proposée.

Les propositions de Heneghan et McFarlane pour les modalités d'arrêt de traitement sont données à titre d'exemple dans le tableau [130] car aucun schéma d'arrêt n'a été validé.

6- Traitement des rechutes:

Si le diagnostic de rechute (définie selon les critères indiqués plus haut) est précoce, le traitement d'attaque est à nouveau efficace, mais la probabilité d'obtenir ensuite une rémission prolongée à l'arrêt du traitement diminue [134]

La posologie de la corticothérapie est la même, celle de l'azathioprine sera progressivement majorée à 2 mg/kg. (Tableau) La réponse est généralement favorable, améliorée par la détection et le traitement précoce de la rechute.

Tableau 36:Azathioprine et prévention des rechutes

Traitement	Rechute (%)		
	3 ans (1)	1 an (2)	5ans (3)
Aza 1 mg/kg/j + Pred 5-12 mg/j	6	0	-
Pred 5-12 mg/j	32	-	-
Aza 2 mg/kg/j -	-	0	10
Aza 1 mg/kg/j -	-	-	20

Du fait du risque élevé de nouvelle rechute et d'aggravation du pronostic, les patients ayant rechuté à l'arrêt du traitement ou qui ont présenté une poussée sous traitement d'entretien adéquat nécessitent souvent une immunosuppression à vie. (Figure 25)

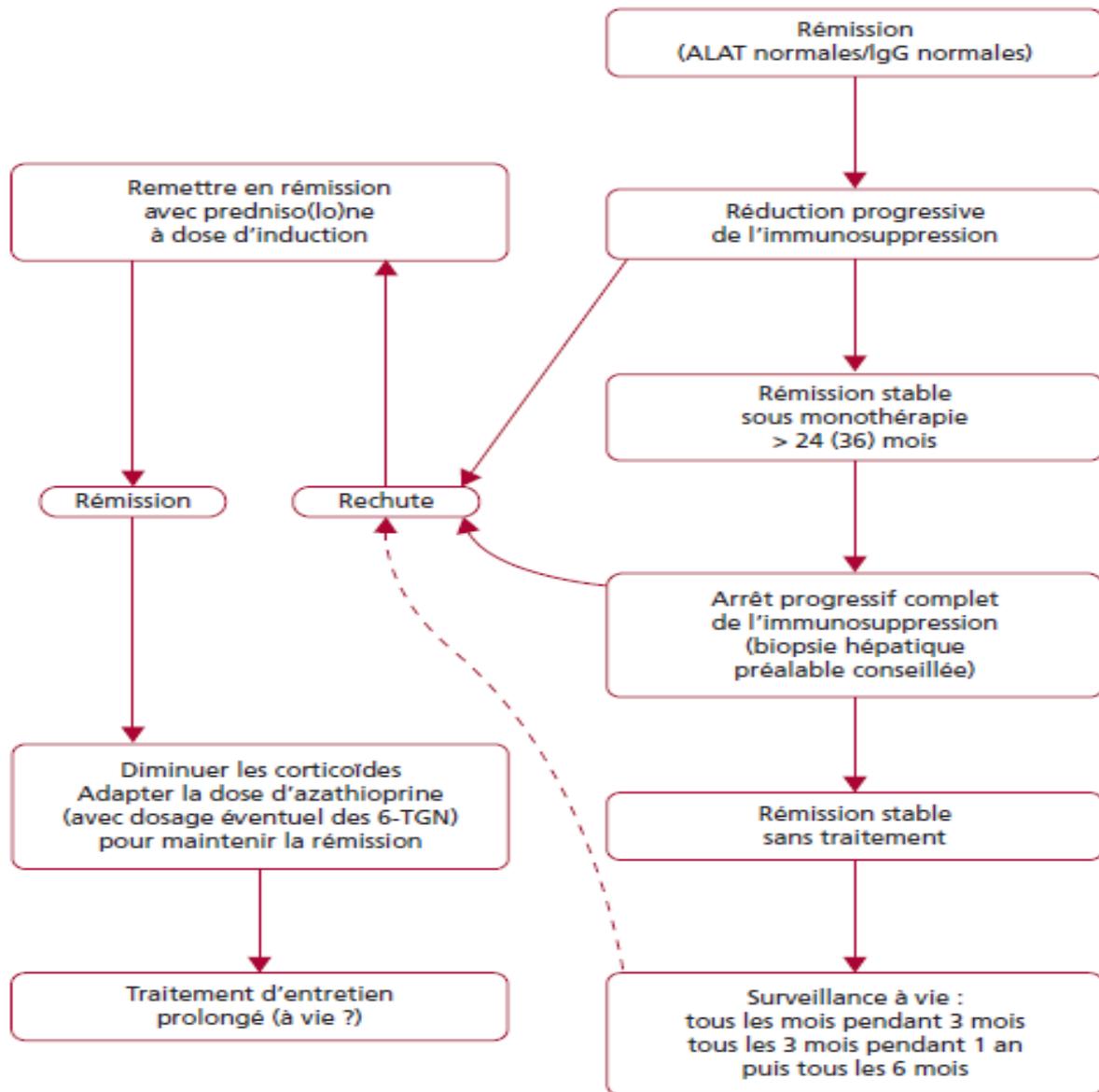


Figure 30: Suivi des hépatites auto-immunes après mise en rémission

7-Traitement de la réponse incomplète ou d'échec:

Les recommandations de l'AASLD dans ces 2 situations (telles qu'elles ont été définies précédemment) sont rapportées dans le Tableau .En cas de survenue d'insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë malgré le traitement, une transplantation hépatique doit être réalisée très rapidement. Dans les situations moins rapidement évolutives, d'autres traitements médicamenteux peuvent sans doute être proposés malgré la rareté des données de la littérature

8-transplantation hépatique:

Les patients qui se présentent avec une hépatite fulminante, menaçant la survie,doivent être référés à un centre spécialisé en vue d'une potentielle transplantation hépatique, qui peut être indiquée selon les mêmes critères que pour les autres hépatopathies. Etonnamment, on observe un taux de récurrence de l'HAI chez 10 à 35% des transplantés, malgré le traitement immunosuppresseur. Des HAI de novo chez des patients transplantés ont aussi été décrites.[108], [122] Cependant, l'HAI reste une excellente indication à la transplantation avec des taux de survie de 90% à cinq ans et de 75% à dix ans. [135]

9-traitements des formes associés (syndrome de chevauchement)

traitement de la CBP:

9-1-traitement de 1ère ligne:

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile épimère 7β de l'acide chénodésoxycholique. Physiologiquement, il représente environ 1 à 3 % des acides biliaires. Sous traitement, il devient l'acide biliaire prédominant en inhibant la résorption intestinale des acides biliaires endogènes. Il stimule le transfert des protéines de transport dans leur cible membranaire, par des voies de signalisation post-transcriptionnelles. Ce mécanisme permet de rétablir la sécrétion hydroélectrolytique de bicarbonates, d'acides biliaires et de bilirubine qui en découlent. Par ailleurs, il s'oppose aux effets toxiques et immunomodulateurs des acides biliaires endogènes. Son effet cytoprotecteur (anti apoptotique) est bénéfique à la fois pour les cholangiocytes et pour les hépatocytes. L'AUDC est actuellement le traitement de choix pour la CBP. Il permet d'améliorer la cholestase, de ralentir la progression histologique et l'apparition des signes d'hypertension portale. Et enfin, il améliore la survie sans transplantation (à 5, 10 et 15 ans: 90%, 78% et 66% sous AUDC versus 79%, 59% et 32% sans traitement). [136]Corpechot et coll. ont notamment démontré un taux de survie similaire à celui de la population générale chez des patients au stade initial de la maladie avec réponse au traitement par AUDC. [137]La réponse au traitement est définie par une normalisation de la bilirubine et une phosphatase alcaline $< 1,67x$ la norme, selon les critères de Toronto. Elle est un facteur prédictif du pronostic. La définition exacte de la réponse biologique est un sujet de controverse et plusieurs critères sont

décrits dans la littérature. Ce traitement reste malheureusement insatisfaisant chez 30–40 % des patients. Un jeune âge au diagnostic (< 30 ans), le sexe masculin ainsi qu'un diagnostic tardif avec fibrose avancée sont des facteurs de risque de non-réponse ou de réponse partielle au traitement.[138] La dose optimale quotidienne est de 13–15 mg/kg, répartie en 1 ou 2 doses. L'AUDC est introduit de manière progressive, afin d'en augmenter la tolérance notamment digestive (diarrhées). Il n'a par contre pas d'effet significatif sur le prurit ou la fatigue

- **cas particulier : la grossesse**

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes à médiation cellulaire, il est rare d'observer des poussées de HAI pendant la grossesse. Le risque en revanche augmente significativement après l'accouchement du fait de la restitution de l'immunité pouvant nécessiter une augmentation transitoire de l'immunosuppression. De ce fait, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement immunosuppresseur (corticoïdes et/ou azathioprine) pendant la grossesse et la période du post-partum. Le risque tératogène de l'azathioprine est théorique et paraît très largement compensé par son effet préventif des rechutes. L'allaitement est classiquement déconseillé en raison de la présence de métabolites dans le lait mais les concentrations y sont très faibles et certains autorisent l'allaitement des posologies inférieures à 2 mg/kg/j. L'utilisation du MMF est en revanche contre-indiquée. Ces grossesses demeurent des grossesses à risque pour le fœtus avec un taux de fœtus vivants à la naissance d'environ 75 % et de prématurité d'environ 20 %

dans les grandes séries anglaises. Globalement, une HAI contrôlée n'est une contre-indication ni à la grossesse ni à l'allaitement

9-2-traitement de seconde intention:

L'acide Obéticholique (AOC) est un acide biliaire hydrophobe semi-synthétique, dérivé de l'acide chénodésoxycholique. C'est un agoniste puissant du récepteur FXR.

Contrairement au mode d'action de l'AUDC, qui agit en post-transcriptionnel, les voies de signalisation de FXR régulent directement les gènes impliqués dans le métabolisme des acides biliaires. En diminuant la synthèse d'acides biliaires, et en régulant leur transport, l'absorption et la détoxification, l'effet de l'activation de FXR protège

les hépatocytes et cholangiocytes contre la toxicité des acides biliaires. L'expression de l'hormone digestive fibroblaste growth factor 19 (FGF-19) est augmentée par l'AOC, renforçant ces mécanismes. L'AOC a par ailleurs un effet direct anti-inflammatoire et anti-fibrotique. Plusieurs études ont démontré une diminution significative de la phosphatase alcaline chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à l'AUDC, ceci toutefois au prix d'un prurit aggravé de manière dose-dépendante. [139] L'EASL préconise l'utilisation de l'AOC couplé à l'AUDC, chez les patients avec réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC. [138] Il est généralement recommandé de débiter le traitement avec 5 mg/jour et d'augmenter la posologie jusqu'à un maximum de 10 mg/jour, selon la tolérance et la réponse biologique. A noter que chez les patients avec cirrhose décompensée (ChildPugh B et C), il y a un risque accru de décompensation

hépatique et même de décès. En présence d'une cirrhose, il est recommandé donc de discuter de l'indication avec un spécialiste, Les fibrates, via l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), exercent également une activité anti cholestatique. Les résultats sont effectivement encourageants: une étude randomisée contrôlée de phase 3 portant sur 100 patients avec réponse jugée insuffisante à l'AUDC, publiée par Corpechot et coll., montre une réponse biologique complète chez 31 % des patients traités par bézafibrate et AUDC contre 0 % des patients traités par AUDC seul

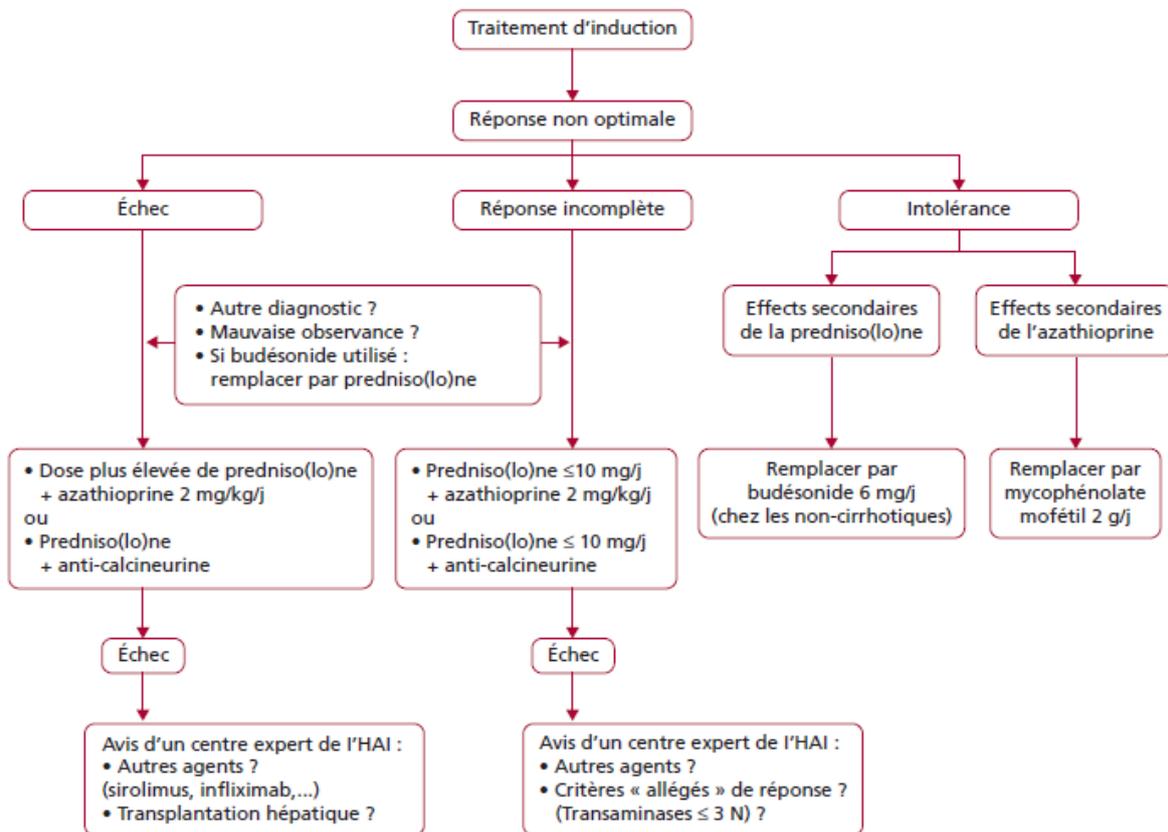


Figure 31: Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale:

10–traitements alternatifs:

La plupart des patients répondent au traitement conventionnel, mais certains sont en échec ou ont une réponse incomplète, et d'autres peuvent présenter une intolérance. Dix à 15% des patients sont en échec du traitement conventionnel. Un traitement alternatif est alors discuté. L'utilisation de ces molécules est extrapolée de l'expérience chez les transplantés hépatiques. Les études dans l'HAI sont pour la plupart de petites séries rétrospectives de cas hétérogènes. Leur intérêt principal est l'effet immunosuppresseur puissant et rapide, mais leur utilisation est limitée par leurs effets indésirables

a–optimisation des corticoïdes et azathioprine

Une première option consiste à augmenter les doses de corticoïdes à 1 mg/kg/j et d'azathioprine à 3 mg/kg/j (sans dépasser 200 mg/j) avec pour objectif de baisser les transaminases de plus de 50 % en 2 mois avant d'envisager à nouveau une décroissance des corticoïdes. Une seconde option est de remplacer la prednisone (prednisolone) par le budésonide à la dose de 9 mg/j et/ou l'azathioprine par le mycophénolate mofétil à la posologie de 2 g/j. Les patients en échec d'un traitement de première ligne par budésonide doivent être traités prioritairement par corticoïdes

b–Mycophénolate mofétil(MMF)

utilisé habituellement à la dose de 1.5à 2g/j ; pourrait permettre de diminuer plus facilement les corticoïdes, voire d'augmenter le taux de rémission biochimique, mais il est surtout utile en cas de mauvaise tolérance à l'azathioprine avec un taux de réponse de 43 à 48% selon les études effets

indésirables sont principalement la diarrhée ; la leucopénie ; et la tératogénicité, ils sont responsable d'une interruption thérapeutique dans plus d'un tiers des cas

C-Inhibiteurs de la calcineurine :cyclosporine et tacrolimus

Une option est de remplacer l'azathioprine par la ciclosporine à la dose de 2-3 mg/ kg/j (ciclosporinémie résiduelle visée : 200 ng/ml) ou par le tacrolimus à la dose de 2 mg/j (tacrolémie résiduelle visée : 6 ng/ml).

La ciclosporine est le traitement de deuxième ligne le mieux documenté chez l'enfant comme chez l'adulte.

c-Autres traitements immun modulateurs

Il existe, enfin, des cas rapportés d'amélioration sous cyclophosphamide, méthotrexate, sirolimus, everolimus et rituximab d'HAI réfractaires. Les anti-tumor necrosis factor alpha (TNFa) sont à éviter car ils peuvent induire ou aggraver de véritables HAI. Les patients en échec d'un traitement de première ligne par budésonide doivent être traités prioritairement par corticoïdes standards avant d'envisager d'autres possibilités thérapeutiques

Dans notre série tous les patients ont été mis sous corticothérapie, et seulement 35 patientes (77.7%) ont été mises sous azathioprine, 3 patients ont été mises sous MMF vu l'intolérance à l'azathioprine Dans la série de Aydan Kansu tous les patients sont mis sous corticothérapie et seulement 30% sous azathioprine avec apparition d'effets secondaires comme la cataracte, le diabète et la dépression. Dans la série d'adulte de Hakam et al seulement 37/50 patients sont mis sous traitement immunosuppresseur.

La réponse thérapeutique est généralement appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voir normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines). Elle doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement. La réponse histologique doit être évaluée suffisamment à distance (\geq deux ans) en cas de réponse biochimique, mais parfois plus précocement en cas de réponse incomplète pour pouvoir adapter le traitement. Elle est généralement retardée de six à 12 mois par rapport à la réponse biochimique et est parfois totalement dissociée des tests biologiques, expliquant pourquoi 50 % des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [142].

Selon les critères de l'AASLD la rémission est définie par une absence de symptômes, des concentrations normales de bilirubine et de gammaglobulines, des transaminases inférieures à 2N et une histologie hépatique normale ou discrètement inflammatoire [131]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive.

Ces critères de rémission sont obtenus chez 80 % des patients au bout de trois ans de traitement, la baisse des transaminases ($<$ 2N) étant généralement atteinte dans les six premiers mois. Les facteurs de résistance au traitement sont le bas âge, l'ethnie (sujets noirs), l'insuffisance hépatique aiguë, la nécrose lobulaire submassive sur la biopsie, l'allèle HLA DR3 et l'existence de lésions biliaires de CSP ou de CBP (syndromes de chevauchement). Dans une étude portugaise la réponse complète au traitement était de 77,8%, l'échec de

traitement dans 11,1%, une réponse incomplète dans 8,3%, et le décès dans 17,9% des cas.

Dans l'étude iranienne de Seyed-Mohsen Dehghani la réponse complète était de 59,8% des cas. Alors que dans l'étude de R. García Romero était plus élevé 85,5%. Chez les patients ayant répondu au traitement d'attaque, l'objectif est de décroître les corticoïdes par paliers successifs avant de les arrêter définitivement. La posologie de l'azathioprine est augmentée parallèlement à 2 mg/kg par jour. L'arrêt des corticoïdes est souvent possible au cours des 12 premiers mois, Chez les patients traités par corticoïdes seuls, le traitement d'entretien doit viser une posologie inférieure ou égale à 10mg/j. On assiste parfois à une cortico dépendance (rebond des transaminases à la baisse des corticoïdes) pour des posologies comprise entre 5 et 20 mg/j. On estime que 80 % des patients traités par corticoïdes pendant plus de deux ans développent des effets cosmétiques significatifs (acné, vergetures, faciès cushingoïde, bosse de bison, obésité faciotronculaire). Des complications sévères (diabète, HTA, ostéoporose fracturaire, cataracte) ne surviennent que pour des doses quotidiennes supérieures à 10 mg/j pendant au moins 18 mois . Elles justifient la diminution, voire l'arrêt du traitement dans 15 % des cas. Les complications liées à l'azathioprine sont plus rares (cytopénie, pancréatite, hyperplasie nodulaire régénérative, rash). Elles peuvent justifier une baisse de posologie ou une substitution par le mycophénolate mofétil ou la 6 mercaptopurine. Il existe un risque théorique d'augmentation de l'incidence des cancers extrahépatiques et des hémopathies malignes sous azathioprine, mais ce « surrisque » n'a pas été démontré dans le cadre du

traitement prolongé des patients atteints d'HAI.)La toxicité hématologique est le principal effet indésirable de l'azathioprine, durant le traitement une surveillance régulière de l'hémogramme s'impose. La recherche d'un déficit en thiopurine méthyle transférase par génotypage ou phénotypage est souhaitable avant le début du traitement. En effet ce déficit expose à une insuffisance médullaire sévère et précoce. Dans notre étude on a noté une bonne tolérance de l'azathioprine. Une patiente avait arrêté le traitement par défaut de moyen après 3 ans de traitement, une patiente avait arrêté l'azathioprine après aggravation du bilan hépatique, et une autre avait arrêté après apparition de l'ictère

d-La transplantation hépatique :

la transplantation hépatique est réservée aux formes aiguës fulminantes et aux cirrhoses décompensées ou compliquées d'insuffisance hépatique terminale. L'HAI représente 4 % des indications de transplantation hépatique en Europe Les résultats à long terme après transplantation hépatique sont excellents. Le taux de survie après transplantation est de 75 % à 10 ans ;Malgré le traitement immunosuppresseur antirejet,

la maladie peut récidiver après la transplantation. Le taux de rechute après transplantation peut atteindre 42 %. Cette Récidive, pourrait être favorisée par une immunosuppression insuffisante ou la présence de l'haplotype HLA DR3 sur le greffon. Ces récurrences sont en général contrôlées par un renforcement du traitement immunosuppresseur et conduisent rarement à la perte du greffon

Indications :

- 1. Cirrhose Décompensé
- 2. Score Meld–Na plus de 15
- 3. Carcinome Hépatocellulaire répondant aux critères de transplantation.
- 4. Insuffisance hépatique Aigue

les facteurs de rechute post TH

- 1. Un âge plus jeune au moment de la TH moins de 42 ans .
- 2. Utilisation du mycophénolate mofétil .
- 3. Inadéquation du sexe donneur/receveur .
- 4. Les IgG élevés en pré–TH

➤ **Quels sont les Facteurs de Non Réponse à la 4 éme semaine du traitement [134]**

• 10 à 20 % des patients ne réponde pas aux traitements initiaux d'hépatite auto-immune, et que les facteurs associés aux non réponses Sont :

1. Cirrhose.

2. Age moins de 20 ans ou plus de 60 ans .

3. HLA B8 et /ou DR 3 qui n'est pas demandé en pratique courante .

➤ **Quels sont les facteurs de rechute après arrêt du traitement [134]**

1. Une activité histologique persistante avant l'arrêt du traitement

2. Des taux élevés des Aminotransférases ainsi que des IgG plus de 2 la limite

Supérieur normal

3. Sexe masculin

4. La courte durée de traitement

5. HLA (A1 ,B8 ,DR3) sont associés à un risque élevé de rechute .

➤ **Quels sont les facteurs de résistance aux traitements [134]**

1. L'âge < 30 ans

2. l'Ethnie (sujets noirs)

3. l'Insuffisance hépatique aigue

4. la Nécrose lobulaire sub-massive sur la biopsie

11 –Les Cas Particuliers

1 .HAI avec insuffisance hépatique aigue :Reste mal codifié ,mais la plupart des auteurs commence par la corticothérapie systémique à la base de prédnisone ou prédnisolone à 1mg /kg (max 60 mg /jrs) pendant 1 à 2 semaines vu le risque des complications septiques , et la transplantation hépatique réservé aux cas qui répondent pas à la corticothérapie soit sur des critères cliniques ou biologiques .

2. HAI et Cirrhose : doit être traité si inflammation histologique ,dont les schémas thérapeutiques sont les mêmes à l'exception du budésonide qui est contre indiqué ,la surveillance doit inclure aussi la cirrhose avec dépistage du CHC ainsi que depistage de l'hypertension portale et ses complications et les indications de transplantation

hépatique .

3. HAI et Grossesse : Hépatite autoimmune chez la femme enceinte est associé à un risque de diabète gestationnel ,à un risque hypertensive ainsi à un risque de Prématurité ,concernant les traitement ;les glucocorticoïdes ainsi que les thiopurines peuvent être utilisés sans risques ,tandis que les MMF sont déconseillées durant la grossesse ainsi que 3 mois de préférence avant la conception vu le risque des anomalies congénitales ,et la perte du grossesse .Il faut noté aussi que la surveillance doit être 1 fois par trimestre durant toute la grossesse ainsi que durant les 12 semaines suivant la grossesse vu le risque accru des poussées post partum .

4. HAI chez les enfants :Il faut toujours démarré le traitement de préférence une bithérapie à base de glucocorticoïdes 1 mg /kg avec relai par l'Azathioprine apres 2 semaines à la dose 0.5 mg/Kg ,en evitant la monothérapie à base des glucocorticoïdes systémiques vu le risque de retentissement sur la croissance , et la puberté .

5. Les patients avec HAI sans indication aux traitements :

- ✓ Surveillance biologique(Transaminases ,Bilurbine ,IgG) chaque 3 à 6 mois
- ✓ Surveillance de la fibrose par les moyens non invasive tous les 2 ans ou Si augmentation des transaminases
- ✓ Certains études suggère la biopsie hépatique à la recherche d'une activitéhistologique .

12-arrêt du traitement

Les patients chez qui on discute d'arrêter le traitement doivent avoir une Rémission complet ,en l'absence d'hépatite d'interface après au moins 3 ans de traitement et 2 ans de normalisation des transaminases (rémission clinique et biologique) une PBH reste souhaitable mais non recommandée systématiquement . et ces patients doivent répondre aux critères suivants :

1. Age plus de 16 ans .
2. Ac anti LKM 1 ,AC anti SLA et LP négatifs
3. Absence d'hépatite d'interface à la biopsie .

==== L'implication du malade dans la décision d'arrêt est obligatoire

❖ Les Modalités d'arrêt [135]

- Pour les patients sous corticoïde en monothérapie on les garde sous dose minimale 2.5 mg à 7.5 mg /jrs pendant 18 à 24 mois puis en arrête si on a les critères d'arrêt .
- Pour les malades sous Azathioprine, après 18 à 24 mois on baisse chaque mois par 50 mg jusuq'au 50 mg puis on arrête .

Protocole d'arrêt du traitement :

- Traitement d'entretien par Azathioprine (2 mg/kg/j) ou Prednisone (5-15 mg/j)
- Tests hépatiques Normal depuis au moins 2 ans
- Absence d'activité histologique
- ↓ Azathioprine 50 mg/mois, (↓ Prednisone 2,5 mg/3 mois)
- ALAT et gammaglobulines chaque mois pendant 3 mois puis chaque 3 mois pendant 1 an
- Si ↑↑ ALAT : réintroduction corticoïdes

❖ **Surveillance Post arrêt du Traitement [135]**

Une Surveillance clinico-biologique mensuelle les premiers 3 mois, puis chaque 3 mois la première année, puis annuelle a vie .

❖ **Modalités du traitement après la Rechute**

L'AASLD a proposé 3 schémas de traitement des rechutes : [135]

1) corticoïdes seules.

2) corticoïdes à faibles doses et azathioprine à 1 mg/kg/j.

3) azathioprine seule a fortes doses (2 mg/kg/j).

=====**Aucun essai n'a comparé ces trois schémas thérapeutiques.**

L'étude de Johnson et al. a bien montré l'efficacité de l'azathioprine en prévention des rechutes

La plupart des experts proposent de redémarrer le même traitement avec quoi on a pu obtenir la première Rémission, et on décide avec le malade un traitement à vie. [135]

❖ Qu'est-ce qu'il y a de l'Éducation thérapeutique ? [135]

• La Haute Autorité de Santé a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte:

- Diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
- Programme personnalisé d'ETP qui définit les niveaux de compréhension de la maladie que le patient peut acquérir
- Mise en œuvre des séances ETP
- Évaluation des acquis à l'issue de l'ETP

VII-ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS :

1-évolution et pronostic :

La morbidité est en grande partie liée aux effets secondaires du traitement. Le risque de mortalité est déterminé par la progression de la maladie vers une cirrhose du foie en cas de réponse insuffisante au traitement et par une forme aiguë et sévère. Les patients âgés de moins de 18 ans atteints de l'HAI semblent être plus enclins à subir des poussées récurrentes.

Chez les patients répondant au traitement, l'HAI a un bon pronostic. La majorité des patients traités obtiendront une rémission et le taux de survie à 10 ans approche les 83,8% à 94%. La plupart des patients auront besoin d'un traitement d'entretien à vie car l'arrêt du traitement entraîne une rechute chez 80 % des patients dans les 3 ans. La possibilité d'un maintien à long terme sous azathioprine en monothérapie a réduit les effets secondaires à long terme de la corticothérapie. Chez les patients présentant une cirrhose établie au début du traitement, les données sur le pronostic ont été contradictoires. Alors que dans 1 étude, le traitement de l'HAI avec cirrhose a montré une espérance de vie de 10 ans comparable aux noncirrhotiques, une autre a montré que l'espérance de vie de 10 ans est réduite de 64%. Les résultats sont généralement bons chez les patients qui nécessitent une transplantation hépatique. Chez ces patients, la survie est de 75 % à 8 ans. Une récurrence de l'AIH dans le foie greffé peut survenir et semble être plus fréquente lorsque la prednisone est interrompue. La réintroduction de la prednisone et l'optimisation des inhibiteurs de la calcineurine induisent généralement une rémission. Ces patients ont un pronostic similaire à celui des patients transplantés qui n'ont pas d'HAI récurrente. Il est important de noter que l'évolution est fluctuante et en conséquence, une amélioration biologique spontanée peut être observée transitoirement.

Globalement, le pronostic à long terme dépend largement des degrés d'inflammation et de fibrose lorsque l'augmentation des transaminases est de l'ordre de 5 à 10 fois la limite de la normale et que les gammaglobulines sériques à 2 fois la normale ou plus, la mortalité sans traitement est de l'ordre

de 9 à 10 ans [125]. Une cirrhose survient en 5 ans dans environ 20% des cas lorsqu'il existe une nécrose en pont ou une nécrose lobulaire en cas de cirrhose le risque de mortalité spontanée est d'environ 60% en 5 ans.

Cependant, même au stade de cirrhose, l'HAI reste très sensible au traitement corticoïde, et le pronostic sous traitement (à condition que la cirrhose ne soit pas décompensée) est comparable à celui des formes sans cirrhose [143]. L'évolution de l'HAI est aussi influencée par les facteurs immunogénétiques la présence de HLA B8 est associée à une plus grande sévérité dans le degré d'inflammation à la découverte diagnostique et à un plus grand risque de rechutes après traitement. Les patients avec HLA DR 4 constituent un groupe caractérisé par un âge plus élevé et un meilleur pronostic

L'évolution à court terme de l'hépatite auto-immune après instauration du traitement est marquée par une amélioration clinique et biologique. Comme elle a été rapportée dans plusieurs séries et Ceci va de même pour notre série de patients. La rémission histologique survient de 3 à 6 mois après la normalisation de la biologie hépatique. Une rémission histologique complète n'est pas prédictive d'absence de rechute, la fibrose hépatique peut régresser si l'inflammation est contrôlée. Dans la série de Hakam 46% des patients sont en rémission histologique après l'instauration du traitement néanmoins aucun cas de réversibilité de cirrhose n'est pas constaté. La mortalité dans notre série a été rencontré chez 2 patients (troubles de consciences), dans la série de O.I Saadah ce taux était de 8% et il est similaire à 11% déclarés par Gregorio et al et 6 % déclarés par Maggiore et al et ce malgré le pourcentage relativement

élevé de patients atteints de cirrhose au moment de la présentation (44% des cas par O.I Saadah, 59% des cas par Gregorio et al et 80% des cas par Maggiore et al).

2-complications

a-complications de la maladie hépatique :

Les principales complications de l'HAI sont les mêmes que celles d'hépatites aiguës ou chroniques d'autres causes. Sur les présentations aiguës les risques principaux sont l'insuffisance hépatique aiguë sévère et les complications infectieuses. Sur les présentations chroniques le risque principal est lié à la cirrhose et ses complications: décompensations, hypertension portale pouvant se compliquer d'ascite et de rupture de varices oesophagiennes ou gastriques. Les modalités de surveillance et de prise en charge sont les mêmes que pour d'autres causes d'hépatopathie.

Concernant le CHC, son incidence semble légèrement moindre par rapport aux autres étiologies de cirrhose. La cirrhose est la condition nécessaire pour l'apparition d'un CHC. Chez ces patients cirrhotiques, le risque de CHC est de 1 à 2 % par an. Il est donc nécessaire, chez les patients ayant une HAI au stade de cirrhose, de mettre en place le suivi semestriel par échographie hépatique

b-complications des traitements :

i-corticoides :

La corticothérapie au long cours est responsable de nombreux effets indésirables (plus de 80% des cas après 2 ans), incluant acné, faciès cushingoïde, vergetures, prise de poids, décompensation de diabète, cataracte, hypertension artérielle, décompensation psychiatrique et ostéoporose. Ils nécessitent la mise en place des mesures préventives, une surveillance et leur traitement. Les effets indésirables graves surviennent habituellement à une posologie de plus de 20 mg/jour pendant plus de 18 mois. Ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans 15% des cas. La bithérapie avec l'azathioprine permet de diminuer la fréquence des effets indésirables. Si la tolérance le permet, la majoration de posologie de l'azathioprine à 2mg/kg/jour permet de diminuer la corticothérapie et ses effets indésirables. Le budésonide peut représenter une alternative à la predniso(lo)ne chez les patients non cirrhotiques

ii-azathioprine :

Plus de 25% des patients ayant une HAI présentent des effets secondaires sous azathioprine, conduisant à un arrêt du traitement dans 10% des cas. [16,41] Les effets indésirables des thiopurines sont fréquents et surviennent généralement rapidement après l'instauration du traitement : réactions allergiques, syndrome pseudo-grippal, nausées, malaise, rash, douleurs abdominales, hépatotoxicité, pancréatite aiguë et insuffisance médullaire (dose dépendante). Ils surviennent plus fréquemment en présence d'une

cirrhose. [144] Le mycophénolate mofétil (MMF) est l'alternative de choix en cas d'intolérance à l'azathioprine.

CONCLUSION

'hépatite auto-immune est une hépatopathie grave par son potentiel cirrhogène élevé. Son diagnostic est souvent fait tardivement ce qui génère une fibrose hépatique importante chez la plupart des patients, la seule façon d'éviter cette évolution serait de penser à l'HAI devant les anomalies hépatiques cliniques et biologiques, faire rapidement le bilan pour confirmer le diagnostic et démarrer un traitement précoce.

Notre étude confirme la prédominance féminine dans HAI, avec une moyenne d'âge avoisinait les 50 ans. Le polymorphisme clinico-biologique et histopathologique des HAI est similaire à celui rapporté par la plupart des études.

Le traitement est basé sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs soit en monothérapie ou en thérapie combinée, avec un taux plus faible de complications au dépend de la thérapie combinée. L'évolution de la pathologie rejoint l'évolution naturelle des hépatopathies chronique avec une vitesse de progression plus ralentie

RESUMES

Introduction :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie liée à une réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes. Elle est caractérisée par la présence d'auto-anticorps (AAC) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, d'une infiltration lymphocytaire péri portale et une forte activité nécrotico-inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable, elle peut être isolé ou entre dans un syndrome de chevauchement avec la cholangite biliaire primitive(CBP) ou la cholangite sclérosante primitive(CSP).Sans traitement ; elle évolue vers la cirrhose et l'insuffisance Hépatocellulaire.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au sein du service d'hépatogastroentérologie de CHU de Fès incluant les patients atteints d'une hépatite auto-immune colligés dans notre service entre Janvier 2012 à décembre 2023

Résultats :

On a inclus 54 patients atteints d'hépatite auto immune. Les patients étaient répartis entre 51 femmes (94%) et 3 hommes (5.5%) avec une moyenne d'âge de 47.76 ans [23-76]. La maladie était asymptomatique chez 5.5 % des cas, 14 patients (25.92%) admis sous forme d'une hépatite aiguë. ;25 cas (46.29%) se sont présentés sous forme d'une hépatite chronique ; Par ailleurs 12 cas (22.22%) admis sous forme d'un tableau de décompensation d'un foie

de cirrhose, Les signes fonctionnels étaient dominés par l'asthénie chez 75.92% (n=41), l'ictère chez 38 cas (70.37%), et l'altération de l'état général chez 4 patients (7.4%). A l'examen clinique, on a noté une splénomégalie chez 18.51% des cas, une hépatomégalie chez 11.11% des cas. Le taux des transaminases (ASAT, ALAT) était élevé chez 52 patients (96.29%), l'EPP a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale IgG chez 82% des cas avec des taux variables entre 1.2N et 3.2N. L'échographie abdominale a objectivé un foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP chez plus de 75.92 % des patients, le bilan immunologique a objectivé des AAN positifs chez 22 patients, des Ac anti mitochondries type M2 chez 17 patients, des Anti-muscle lisse positifs chez 13 cas, des anti SLA positifs chez 6 cas, par ailleurs on a noté que Les anomalies histopathologiques étaient dominées par une hépatite chronique non spécifique retrouvée chez 33.3% des patients (n=18), suivie par une infiltration inflammatoire des espaces portes notée chez 20.37% des patients, Dans Notre série, les maladies associées à l'HAI étaient dominées par la cholangite biliaire primitive(CBP) constituant ainsi un syndrome de chevauchement chez 35.18% (n=19) des cas suivi par les autres maladies auto immunes (cholangite sclérosante primitif ;psoriasis cutané ; syndrome sec ; anémie hémolytique ;Polyarthrite rhumatoïde ;Diabète type1 ; maladie coeliaque ; thyroidite auto immune ; lupus ;vitiligo ;MICI...) chez 40.7% des patients .

Les moyens thérapeutiques étaient dominés par les corticoïdes, prescrits chez 100% des patients, suivis par l'azathioprine chez 77.7% des cas ; le

mycophénolate mofétil(MMF)chez 3 patients ; L'AUDC était prescrit chez les patients ayant une CBP ou CSP associée soit 38.88% des cas.

Une bonne réponse thérapeutique a été observée chez 87% de nos patients.

Conclusion :

L'hépatite auto-immune est une hépatopathie grave par son potentiel cirrhogène élevé. Son diagnostic est souvent fait tardivement ce qui génère une fibrose hépatique importante chez la plupart des patients, la seule façon d'éviter cette évolution serait de penser à l'HAi devant les anomalies hépatiques cliniques et biologiques, faire rapidement le bilan pour confirmer le diagnostic et démarrer un traitement précoce

SUMMARY

Introduction:

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory condition of the liver linked to an immune reaction directed against hepatocytes. It is characterized by the presence of serum autoantibodies (AAc), polyclonal hypergammaglobulinemia, periportal lymphocytic infiltration, and a strong necroinflammatory activity in the absence of viral, drug-induced, or toxic etiologies, the exclusion of which is essential. It can occur in isolation or overlap with primary biliary cholangitis (PBC) or primary sclerosing cholangitis (PSC). Without treatment, it progresses to cirrhosis and hepatocellular insufficiency.

Materials and Methods:

This is a descriptive retrospective study conducted in the hepatogastroenterology department of the Fes University Hospital, including patients with autoimmune hepatitis collected in our department between January 2012 and December 2023.

Results:

We included 54 patients with autoimmune hepatitis. Patients were distributed among 51 females (94%) and 3 males (5.5%) with a mean age of 47.76 years [23–76]. The disease was asymptomatic in 5.5% of cases, 14 patients (25.92%) presented with acute hepatitis, 25 cases (46.29%) presented

with chronic hepatitis, and 12 cases (22.22%) presented with decompensated cirrhosis. The predominant clinical symptoms were asthenia in 75.92% (n=41), jaundice in 38 cases (70.37%), and general condition alteration in 4 patients (7.4%). On clinical examination, splenomegaly was noted in 18.51% of cases, hepatomegaly in 11.11% of cases. The transaminase levels (AST, ALT) were elevated in 52 patients (96.29%), and serum protein electrophoresis (SPEP) showed polyclonal hypergammaglobulinemia IgG in 82% of cases with variable levels between 1.2N and 3.2N. Abdominal ultrasound showed signs of chronic liver disease with portal hypertension in more than 75.92% of patients. Immunological testing revealed positive ANA in 22 patients, anti-mitochondrial antibodies type M2 in 17 patients, positive anti-smooth muscle antibodies in 13 cases, and positive anti-SLA antibodies in 6 cases. Furthermore, histopathological abnormalities were dominated by nonspecific chronic hepatitis found in 33.3% of patients (n=18), followed by inflammatory infiltration of portal spaces noted in 20.37% of patients. In our series, diseases associated with AIH were dominated by primary biliary cholangitis (PBC), constituting an overlap syndrome in 35.18% (n=19) of cases, followed by other autoimmune diseases (primary sclerosing cholangitis, cutaneous psoriasis, Sjogren's syndrome, hemolytic anemia, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, celiac disease, autoimmune thyroiditis, lupus, vitiligo, IBD) in 40.7% of patients.

Therapeutic measures were dominated by corticosteroids, prescribed in 100% of patients, followed by azathioprine in 77.7% of cases; mycophenolate

mofetil (MMF) in 3 patients; AUDC was prescribed in patients with associated PBC or PSC, accounting for 38.88% of cases.

A good therapeutic response was observed in 87% of our patients.

Conclusion:

Autoimmune hepatitis is a serious liver disease due to its high cirrhotic potential. Its diagnosis is often delayed, leading to significant liver fibrosis in most patients. The only way to avoid this progression is to consider AIH in the presence of clinical and laboratory hepatic abnormalities, promptly perform the assessment to confirm the diagnosis, and initiate early treatment.

ملخص

مقدمة :

التهاب الكبد الأوتوإيمني (HAI) هو حالة التهابية مزمنة في الكبد مرتبطة بتفاعل مناعي موجه ضد الخلايا الكبدية. يتميز بوجود أجسام مضادة ذاتية (AAC) في البلازما، وزيادة في جلوبولينات الدم البلازمي متعددة النوعيات، واختراق لمفوي حول البوابة ونشاط التآكل والالتهابي القوي بغياب أي أسباب فيروسية أو دوائية أو سامة، وهي قابلة للعزل أو تندرج ضمن متلازمة التداخل مع التهاب المرارة البابية الأولية (CBP) أو التهاب المرارة الصلب الأولي (CSP). بدون علاج؛ يتطور باتجاه تليف الكبد والفشل الكبدي الخلوي .

المواد والطرق :

هذه دراسة وصفية استيعابية أُجريت في قسم الهيباتو جاسترونترولوجي في مستشفى فاس CHU تضمنت المرضى المصابين بالتهاب الكبد الأوتوإيمني المجمعين في قسمنا بين يناير 2012 وديسمبر 2023 .

النتائج :

تم تضمين 54 مريضاً مصاباً بالتهاب الكبد الأوتوإيمني. كانت الحالات موزعة بين 51 امرأة (94%) و 3 رجال (5.5%) بمتوسط عمر 47.76 عاماً [23-76]. كانت المرض لا يظهر أعراضاً في حالات 5.5%، وكان هناك 14 مريضاً (25.92%) يعانون من التهاب الكبد الحاد؛ 25 حالة (46.29%) كانت مصابة بالتهاب الكبد المزمن؛ وعلاوة على ذلك، كانت هناك 12 حالة (22.22%) يعانون من تفاقم الكبد التشمعي. كانت الأعراض الوظيفية مسيطرة عليها بواسطة التعب في 75.92% (n = 41)، واليرقان في 38 حالة (70.37%)، وتدهور الحالة العامة في 4 مرضى (7.4%). في الفحص السريري، لوحظ تضخم الطحال في 18.51% من الحالات، وتضخم الكبد في 11.11% من الحالات. كانت مستويات الأنزيمات الكبدية (ASAT)، (ALAT) مرتفعة لدى 52 مريضاً (96.29%)، وقد وجدنا ارتفاعاً في الجلوبولين المضاد للفيروسات IgG في 82% من الحالات مع معدلات متغيرة بين 1.2 و 3.2 N. أظهرت الأمواج فوق الصوتية في البطن كبدًا مصابًا بمرض كبدي مزمن مع علامات ارتفاع ضغط البوابة لدى أكثر من 75.92% من المرضى. كشف التحليل المناعي وجود AAN إيجابية في 22 مريضاً، ووجود أضداد مضادة للميتوكوندريا من النوع M2 في 17 مريضاً، ووجود أضداد مضادة للعضلات الناعمة إيجابية في 13 حالة، ووجود أضداد مضادة لل SLA-إيجابية في 6 حالات، ومن جهة أخرى لوحظ أن الشذوذات النسيجية تسيطر عليها التهاب الكبد المزمن غير المحدد النوعي الذي وجد في 33.3% من المرضى (n = 18)، تليها التسلل الالتهابي للفضاءات البوابية الذي لاحظ في 20.37% من المرضى. في سلسلتنا، كانت الأمراض المصاحبة لـ HAI مسيطرة من قبل التهاب القنوات الصفراوية الأولي (CBP) مكونة بذلك متلازمة تداخل مع 35.18% (n = 19) من الحالات تليها باقي الأمراض الأوتوإيمنية (التهاب القنوات الصفراوية الأولي؛ الصدفية الجلدية؛ النظام الجاف؛ فقر الدم الناتج عن هموليتيك؛ التهاب

المفاصل الروماتويدي ؛ داء السكري من النوع 1 ؛ الحساسية للغلوتين ؛ التهاب الغدة الدرقية الأوتوايمي ؛ الذئبية ؛ البهاق ؛ (MICI... في 40.7% من المرضى .كانت الوسائل العلاجية تسيطر عليها الكورتيكوستيرويدات، الموصوفة لدى 100% من المرضى، تلتها الأزابيرين لدى 77.7% من الحالات؛ والميكوفينولات الموفيل (MMF) لدى 3 مرضى؛ كان AUDC يوصف للمرضى الذين يعانون من CBP أو CSP المرتبطة بنسبة 38.88% من الحالات. تم ملاحظة استجابة علاجية جيدة لدى 87% من مرضانا.

الخلاصة :

التهاب الكبد الأوتوايمي هو مرض كبدي خطير بسبب قدرته العالية على تكوين التليف. غالبًا ما يتم تشخيصه بشكل متأخر مما يؤدي إلى تكوين تليف كبدي كبير لدى معظم المرضى، والسبيل الوحيد لتجنب هذا التطور هو الاشتباه بال HAI أمام التغيرات الكبدية السريرية والمخبرية، وإجراء التقييم بسرعة لتأكيد التشخيص وبدء العلاج المبكر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Corpechot et O. Chazouillères, « Hépatites auto-immunes : actualités diagnos- tiques et thérapeutiques », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 31, no 9, p. 606-614, sept. 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2009.05.015
- [2] R. Liberal, C. R. Grant, G. Mieli-Vergani, et D. Vergani, « Autoimmune hepatitis: a comprehensive review », *J Autoimmun*, vol. 41, p. 126-139, mars 2013, doi:10.1016/j.jaut.2012.11.002.
- [3] « Advances in Cholestatic Liver Diseases, An issue of Clinics in Liver Disease, Volume 20-1 Edition <https://www.elsevier.com/books/advances-in-cholestatic-liver-diseases-an-issue-of-clinics-in-liver-disease/978-0-323-42991-7> (consulté le 31 mai 2022).
- [4] R. Liberal, M. S. Longhi, G. Mieli-Vergani, et D. Vergani, « Pathogenesis of autoim mune hepatitis », *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 25, no 6, p. 653-664, déc.2011, doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.009.
- [5] E. Alvarez et al., « International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of for diagnosis of autoimmune hepatitis », *Journal of Hepatology*, vol. 31, p.929-938, nov. 1999, doi: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9.
- [6] P. Vajro et G. Paolella, « Autoimmune hepatitis: current knowledge », *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 36, no 3, p. 284-286, juin 2012, doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.023.
- [7] K.-H. M. zum Büschenfelde, « Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungs-eiweiss [Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;15:113-119] », *Journal of Hepatology*, vol. 38, no 2, p. 130-135, févr. 2003, doi: 10.1016/S0168-8278(02)00408-
- [8] C. J. Dalsania, V. Khemka, M. Shum, L. Devereux, et N. A. Lachant, « A sheep in

- wolf's clothing », *Am J Med*, vol. 121, no 2, p. 107-109, févr. 2008, doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.003 [9] P. J. Johnson et I. G. McFarlane, « Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group », *Hepatology*, vol. 18, no 4, p. 998–1005, oct. 1993, doi10.1002/hep.1840180435.
- [10] E. Masson, « Hépatologie – Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune – cirrhose biliaire primitive », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/102131/hepatologie-syndrome-de-chevauchement-entre-hepati> (consulté le 31 mai 2022).
- [11] P. J. Johnson, I. G. McFarlane, et R. Williams, « Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis », *N Engl J Med*, vol. 333, no15, p. 958–963, oct. 1995, doi: 10.1056/NEJM199510123331502.
- [12] M. Holdener et al., « Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection », *J Exp Med*, vol. 205, no 6, p. 1409–1422, juin 2008, doi: 10.1084/jem.20071859.
- [13] A. J. Czaja et P. T. Donaldson, « Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis », *Immunol Rev*, vol. 174, p. 250–259, . 2000, doi: 10.1034/j.1600-0528.2002.017401.x.
- [14] « Autoimmune Liver Disease ». <https://www.bidmc.org/conditions-and-treatments/kidney-liver-and-urinary/autoimmune-liver-disease> (consulté le 31 mai 2022).
- [15] P. T. Donaldson, « Immunogenetics in liver disease », *Baillieres Clin Gastroen-terol*, vol. 10, no 3, p. 533–549, sept. 1996, doi: 10.1016/s0950-3528(96)90056
- [16] A. M. Yamamoto, C. Mura, C. De Lemos-Chiarandini, R. Krishnamoorthy, et F. Alvarez, « Cytochrome P450IID6 recognized by LKMI antibody is not

exposed on the surface of hepatocytes », *Clinical & Experimental Immunology*, vol. 92, no 3, p. 381–390, 1993, doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb03409.x.

[17] P. Lapierre, O. Hajoui, J. C. Homberg, et F. Alvarez, «

Formiminotransferase cy-clodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis », *Gastroenterology*, vol. 116, no 3, p. 643–649, mars 1999, : 10.1016/s0016-5085(99)70186-1.

[18] M. P. Manns, K. J. Griffin, K. F. Sullivan, et E. F. Johnson, « LKM-1

autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase » *J Clin Invest*, vol. 88, no 4, p. 1370–1378, oct. 1991, doi: 10.1172/JCI115443.

[19] J. C. Duclos-Vallée, O. Hajoui, A. M. Yamamoto, E. Jacz-Aigrain, et F.

Alvarez, « Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies », *Gastroenterology*, vol. 108, no 2, p. 470–476, févr. 1995, doi:

10.1016/0016-5085(95)90076-4.

[20] S. El Kabbaj, « Les hépatites auto immunes chez l'enfant. A propos de 06 cas », *Thesis*, 2009. Consulté le: 31 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur:

<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/941>

[21] Z. BEN-ARI et A. CZAJA, « Autoimmune hepatitis and its variant syndromes », *Gut*, vol. 49, no 4, p. 589–594, oct. 2001, doi:

10.1136/gut.49.4.589.

[22] I. Wies et al., « Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis », *Lancet*, vol. 355, no 9214, p. 1510–1515, avr.

2000, doi:10.1016/s0140-6736(00)02166-8.

- [23] J. Loeper et al., « Cytochromes P-450 in human hepatocyte plasma membrane: recognition by several autoantibodies », *Gastroenterology*, vol. 104, no 1, p.203-216, janv. 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90853-5.
- [24] L. Muratori et al., « Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane », *Gut*, vol. 46, no 4, p. 553-561, avr. 2000, doi:10.1136/gut.46.4.553.
- [25] A. Franco, V. Barnaba, G. Ruberti, R. Benvenuto, C. Balsano, et A. Musca, « Liver-derived T cell clones in autoimmune chronic active hepatitis: accessory cell function of hepatocytes expressing class II major histocompatibility complex molecules », *Clin Immunol Immunopathol*, vol. 54, no 3, p. 382-394, mars 1990, doi: 10.1016/0090-1229(90)90052-r.
- [26] P. LEBRAY, J.-C. DUCLOS-VALLÉE, A. M. YAMAMOTO, S. POL, et H. ZYLBERBERG, Hépatites auto-immunes : aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques », *MT, Méd. théor*, vol. 4, no 6, p. 483-491, 1998.
- [27] « Les Hépatites Auto-Immunes », Centre Hépatobiliaire Paul Brousse, 14 août 2014. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-autoimmune.html> (consulté le 31 mai 2022).
- [28] R. Liberal, D. Vergani, et G. Mieli-Vergani, « Update on Autoimmune Hepatitis », *J Clin Transl Hepatol*, vol. 3, no 1, p. 42-52, mars 2015, doi: 10.14218/JCTH.2014.00032
- [29] J. Primo, C. Merino, J. Fernández, J. R. Molés, P. Llorca, et J. Hinojosa, « Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Sagunto (Spain) », *Gastroenterologia y Hepatologia*, vol. 27, no 4, p. 239-243, 2004, doi: 10.1157/13059351.

- [30] N. M. van Gerven, Y. S. de Boer, C. J. Mulder, C. M. van Nieuwkerk, et G. Bouma, « Auto immune hepatitis », *World J Gastroenterol*, vol. 22, no 19, p.4651–4661, mai 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4651.
- [31] J. H. Nguet al., « Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: A disease of older women? », *Journal of Gastroenterology and Hepatology(Australia)*, vol. 25, no 10, p. 1681–1686, 2010, doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06384.x.
- [32] K. J. Hurlburt, B. J. McMahon, H. Deubner, B. Hsu-Trawinski, J. L. Williams, et K.V. Kowdley, « Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives », *Am J Gastroenterol*, vol. 97, no 9, p. 2402–2407, sept. 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06019.x.
- [33] L. Grønbaek, H. Vilstrup, et P. Jepsen, « Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study », *J Hepatol*, vol. 60, no 3, p. 612–617, mars 2014, doi:10.1016/j.jhep.2013.10.020.
- [34] G. Minuk et al., « Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population », *Can J Gastroenterol*, vol. 22, no 10, p. 829–834, oct. 2008, Consulté le: 4 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661303/>
- [35] K. N. Lim, R. L. Casanova, T. D. Boyer, et C. J. Bruno, « Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy », *Am J Gastroen-terol*, vol. 96, no 12, p. 3390–3394, déc. 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05272.x.
- [36] L. Muñoz-Espinosa et al., « Performance of the international classifications cri-

teria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients », *Autoimmunity*, vol.44, no 7, p. 543–548, nov. 2011, doi: 10.3109/08916934.2011.592884.

[37] S. Verma, M. Torbenson, et P. J. Thuluvath, « The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 46, no 6, p. 1828–1835, déc. 2007, doi: 10.1002/hep.21884.

[38] C. Levy et al., « Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, no 8, p. 1398–1405, août, doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.010.

[39] T. Zolfino, M. A. Heneghan, S. Norris, P. M. Harrison, B. C. Portmann, et I. G. McFarlane, « Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin », *Gut*, vol. 50, no 5, p. 713–717, mai 2002, Consulté le: 4 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773189/>

[40] A. J. Czaja, « Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions », *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no 4, p. 365–385, mai 2013, doi: 10.1586/egh.13.21.

[41] « Autoimmune hepatitis – Symptoms and causes », Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/autoimmune-hepatitis/symptoms-causes/syc-20352153> (consulté le 31 mai 2022).

[42] G. Toda et al., « Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis »,

J Hepatol, vol. 26, no 6, p. 1207–1212, juin 1997, doi: 10.1016/s0168-8278(97)804539.

[43] « Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17491498/> (consulté le 12 février 2022).

[44] M. Werner et al., « Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study », Scand J Gastroenterol, vol. 43, no 10, p.1232–1240, 2008, doi: 10.1080/00365520802130183.

[45] L. Grønbaek, H. Vilstrup, et P. Jepsen, « Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study », J Hepatol, vol. 60, no 3, p. 612–617, mars 2014, doi:10.1016/j.jhep.2013.10.020.

[46] N. M. van Gerven, Y. S. de Boer, C. J. Mulder, C. M. van Nieuwkerk, et G. Bouma, « Auto immune hepatitis », World J Gastroenterol, vol. 22, no 19, p. 4651–4661, mai 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4651.

[47] J.-S. Delgado et al., « Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study », J Dig Dis, vol. 14, no 11, p. 611–618, nov. 2013, doi:10.1111/1751-2980.12085.

[48] M. N. Vázquez-García et al., « MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis », J Hepatol, vol. 28, no 6, p.985–990, juin 1998, doi: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4.

[49] N. Kaur et al., « HLA DRB1 Alleles Discriminate the Manifestation of Autoimmune Hepatitis as Type 1 or Type 2 in North Indian Population », J Clin Exp Hepatol, vol.4, no 1, p. 14–18, mars 2014, doi:10.1016/j.jceh.2013.12.002.

- [50] A. J. Czaja et al., « Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 25, no 2, p. 317–323, févr. 1997, doi: 10.1002/hep.510250211.
- [51] L. Grønbaek et al., « Incidence, prevalence and mortality of autoimmune hepatitis in England 1997–2015. A population-based cohort study », *Liver International*, vol. 40, no 7, p. 1634–1644, 2020, doi: 10.1111/liv.14480.
- [52] C. Jiménez-Rivera et al., « Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis », *Pediatrics*, vol. 136, no 5, p. e1237–1248, nov. 2015, doi:10.1542/peds.2015-0578.
- [53] « □ Thèses–Algérie: Doctorat, Magister, Master... » <https://www.theses-algerie.com> (consulté le 4 juin 2022).
- [54] « Article medicale Tunisie, Article medicale Hépatite auto , immune , syndromede chevauchement ». http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_1457_fr (consulté le 4 juin 2022).
- [55] M. Lahcene, N. Oumnia, N. Chiali, et L. Benzaghoul, « Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien », *J Afr HepatoGastroenterol*, vol. 7, no 4, p. 220–224, déc. 2013, doi: 10.1007/s12157-0130497-5.
- [56] « JFHOD | SNFGE.org – Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/profil-epidemioclinique-et-evolutif-des-hepatopathies-auto-immunes> (consulté le 4 juin 2022).
- [57] E. Masson, « Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients », *EM-Consulte*.

<https://www.em-consulte.com/article/37223/les-hepatites-auto-immunes-hai-chroniques-de-l-adu> (consulté le 4 juin 2022).

[58] E. Masson, « Maladies auto-immunes associées à l'hépatite auto-immune », EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/252753/article/maladies-auto-immunes-associees-a-lhepatite-auto-i> (consulté le 4 juin 2022).

[59] R. L. Weyman et M. Voigt, « Consecutive occurrence of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a case report and review of the literature *Am J Gastroenterol*, vol. 96, no 2, p. 585–587, févr. 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03562.x.

[60] O. Chazouillères, D. Wendum, L. Serfaty, S. Montembault, O. Rosmorduc, et R. Poupon, « Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy », *Hepatology*, vol. 28, no 2, p. 296–301, août 1998, doi: 10.1002/hep.510280203.

[61] A. J. Czaja, « Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease », *Hepatology*, vol. 28, no 2, p. 360–365, août 1998, doi:10.1002/hep.510280210.

[62] W. R. Kessler, O. W. Cummings, G. Eckert, N. Chalasani, L. Lumeng, et P. Y. Kwo, « Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, no 7, p. 625–631, juill. 2004, doi:10.1016/s1542-3565(04)00246-0.

[63] G. V. Gregorio et al., « Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience », *Hepatology*, vol. 25, no 3, p. 541–547, mars 1997, doi: 10.1002/hep.510250308.

- [64] M. Neuhauser et al., « Autoimmune hepatitis–PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis », *Am J Gastroenterol*, vol. 105, no2, p. 345–353, févr. 2010, doi: 10.1038/ajg.2009.616.
- [65] Y. Park, Y. Cho, E. J. Cho, et Y. J. Kim, « Retrospective analysis of autoimmune hepatitis–primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes », *Clin Mol Hepatol*, vol. 21, no 2, p. 150–157, juin 2015, doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.150.
- [66] Radhouane Debbech, Nadia Maàmour¹, et Salem Ajmi², « L'hépatite Auto-Immune en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas », 2010.
- [67] F. Alvarez, « Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis », *Clin Liver Dis*, vol. 10, no 1, p. 89–107, vi, févr. 2006, doi: 10.1016/j.cld.2005.10.009.
- [68] L. J. Burgart, K. P. Batts, J. Ludwig, G. A. Nikias, et A. J. Czaja, « Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations », *Am J Surg Pathol*, vol. 19, no 6, p. 699–708, juin 1995, doi: 10.1097/00000478-199506000-00010.
- [69] D. Hakem et al., « [Autoimmune chronic active hepatitis: anatomoclinic's study of 50 patients] », *Rev Med Interne*, vol. 26, no 11, p. 858–865, nov. 2005, doi:10.1016/j.revmed.2005.07.009.
- [70] A. J. Czaja et P. T. Donaldson, « Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis », *Am J Gastroenterol*, vol. 97, no 8, p. 2051–2057, août 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05921.x.

[71] P. Sogni, « Hépatopathies autoimmunes », p. 65.

[72] « [Atelier] Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases », FMC-HGE, 27 mars 2013.

<https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/conduite-a-tenir-devant-une-elevation-chronique-des-transaminases/> (consulté le 6 juin 2022).

[73] E. Kayacetin, S. Köklü, et T. Temuçin, « Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with unusual initial presentation as fulminant hepatic failure », *Dig Liver Dis*, vol. 36, no 6, p. 419–422, juin 2004, doi:10.1016/j.dld.2003.09.023.

[74] E. Ozaslan et al., « Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, no 5, p. 863–869, mai 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.021.

[75] I. Rachidi, « L'ictère cholestatique du nourrisson (A propos de 27 cas) », oct.2010, Consulté le: 6 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://thesesena-frique.imist.ma/handle/123456789/1459>

[76] E. Masson, « Diagnostic de la cirrhose du foie », EM-Consulte.

<https://www.em-consulte.com/article/1462/diagnostic-de-la-cirrhose-du-foie> (consulté le 6 juin 2022).

[77] S. Francque, L. Vonghia, A. Ramon, et P. Michielsen, « Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis », *Hepat Med*, vol. 4, p. 1–10, mars 2012, doi:10.2147/HMER.S16321.

- [78] S. Lüth et al., « Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis », *J Clin Gastroenterol*, vol. 42, no 8, p.926–930, sept. 2008, doi:10.1097/MCG.0b013e318154af74.
- [79] K. D. Lindor et al., « Primary biliary cirrhosis », *Hepatology*, vol. 50, no 1, p.291–308, juill. 2009, doi: 10.1002/hep.22906.
- [80] B. S. Blumberg, B. J. S. Gerstley, D. A. Hungerford, W. T. London, et A. I. Sutnick, « A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis », *Ann Intern Med*, vol. 66, no 5, p. 924–931, mai 1967, doi: 10.7326/0003-4819-66-5-924.
- [81] E. Masson, « Hépatite auto-immune », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/317729/hepatite-auto-immune> (consulté le 1 juin 2022).
- [82] K. Zachou, E. Rigopoulou, et G. N. Dalekos, « Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease », *J Autoimmune Dis*, vol. 1, no 1, p. 2, oct. 2004, doi:10.1186/1740-2557-1-2.
- [83] L. Li, M. Chen, D. Huang, et M. Nishioka, « Frequency and significance of anti-bodies to chromatin in autoimmune hepatitis type I », *Journal of gastroenterology and hepatology*, vol. 15, p. 1176–82, nov. 2000, doi: 10.1046/j.14401746.2000.02325.x.
- [84] H. Wang et al., « Plasma proteomic analysis of autoimmune hepatitis in an improved AIH mouse model », *Journal of Translational Medicine*, vol. 18, no 1, p. 3, janv. 2020, doi: 10.1186/s12967-019-02180-3.

- [85] D.-P. Bogdanos, P. Invernizzi, I.-R. Mackay, et D. Vergani, « Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges », *World J Gastroenterol*, vol.14, no 21, p. 3374–3387, juin 2008, doi: 10.3748/wjg.14.3374.
- [86] A. Granito, L. Muratori, F. Tovoli, et P. Muratori, « Autoantibodies to speckled protein family in primary biliary cholangitis », *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 17, no 1, p. 35, mars 2021, doi: 10.1186/s13223-021-00539-0.
- [87] E. Masson, « Auto-anticorps et pathologies hépatiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1105435/auto-anticorps-et-pathologies-hepatiques> (consulté le 1 juin 2022).
- [88] K. Zachou, E. Rigopoulou, et G. N. Dalekos, « Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease », *J Autoimmune Dis*, vol. 1, no 1, p. 2, oct. 2004, doi:10.1186/1740-2557-1-2.
- [89] « JAG_N6.pdf ». Consulté le: 1 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://sahgeed.com/upload/revues/N6/JAG_N6.pdf
- [90] M. Lenzi et al., « Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection », *Gut*, vol. 36, no 5, p. 749–754, mai 1995, doi: 10.1136/gut.36.5.749.
- [91] Catherine Johanet et Eric Ballot, « Hépatites auto-immunes : pertinence des anticorps anti-SLA et des anticorps anti-LC1 », mai 2005.
- [92] E. Masson, « Anticorps anti-antigènes solubles du foie (anti-SLA) et hépatites auto-immunes », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/296516/anticorps-anti-antigenes-solubles-du-foie-anti-sla> (consulté

le 1uin 2022).

[93] Y. Ma et al., « Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease », *Hepatology*, vol. 35, no 3, p.658–664, mars 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.32092.

[94] S. Vitozzi, P. Lapierre, I. Djilali–Saiah, G. Marceau, K. Beland, et F. Alvarez, « Anti–soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection », *Autoimmunity*, vol. 37, no 3, p. 217–222, mai 2004, doi 10.1080/08916930410001686260.

[95] D.–P. Bogdanos, I. Bianchi, Y. Ma, R. R. Mitry, G. Mieli–Vergani, et D. Vergani, « Targets of antibodies to soluble liver antigen in patients with autoimmune hepa–titis », *Clin Chem*, vol. 50, no 3, p. 682–683; author reply 683–684, mars 2004, doi: 10.1373/clinchem.2003.027730.

[96] Labalette Myriam, *Guide des analyses en immunologie: indications, critères de réalisation et limites* / [publié par l'] ASSIM, Collège des enseignants d'immunologie ; SFI, Société française d'immunologie coordonné par Myriam Labalette, ... Marie–Christine Béné, ... Issy–les–Moulineaux: Elsevier–Masson, 2014.

[97] E. Masson, « Anticorps anti–gp210 et anticorps anti–Sp100 dans la cirrhose biliaire primitive : une association de très mauvais pronostic », *EM–Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/907356/anticorps-anti-gp210-et-anti-corps-anti-sp100-dans-> (consulté le 2 juin 2022).

[98] S. Yamagiwa, H. Kamimura, M. Takamura, et Y. Aoyagi, « Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical

significance », *World J Gastroenterol*, vol. 20, no 10, p. 2606–2612, mars 2014, doi:10.3748/wjg.v20.i10.2606.

[99] M. Nakamura et al., « Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis », *Hepatology*, vol. 45, no 1, p. 118–127, janv. 2007, doi: 10.1002/hep.21472.

[100] P. Muratori et al., « Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis », *Am J Gastroenterol*, vol. 98, no 2, p. 431–437, févr. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07257.x.

[101] E. Masson, « Hépatites auto-immunes : diagnostic immunologique », EM-Con- sulte. <https://www.em-consulte.com/article/1179683/hepatitesauto-immunes-diagnostic-immunologique> (consulté le 2 juin 2022).

[102] « Histologie du foie », [studylibfr.com](https://studylibfr.com/doc/8158102/histologie-du-foie). <https://studylibfr.com/doc/8158102/histologie-du-foie> (consulté le 21 septembre 2022).

[103] European Association for the Study of the Liver, « EASL Clinical Practice Guide-lines: Autoimmune hepatitis », *J Hepatol*, vol. 63, no 4, p. 971–1004, oct. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.

[104] A. Teufel et al., « Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis », *J Clin Gastroenterol*, vol. 44, no 3, p. 208–213, mars 2010, doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d.

[105] O. Chazouilleres, « Hépatites Auto-Immunes Critères et Scores Diagnos-tiques », p. 21.

[106] U. F. O. Themes, « 3. Foie | Medicine Key ». <https://clemedicine.com/3-foie/> (consulté le 27 août 2022).

- [107] W. Dominique, « Scoring en pathologie hépatique », 2018.
- [108] E. M. Hennes et al., « Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepa-titis », *Hepatology*, vol. 48, no 1, p. 169–176, juill. 2008, doi: 10.1002/hep.22322.
- [109] D. G. Tiniakos, J. G. Brain, et Y. A. Bury, « Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis », *Dig Dis*, vol. 33 Suppl 2, p. 53–64, 2015, doi: 10.1159/000440747.
- [110] J. Hartl et al., « Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis », *J Hepatol*, vol. 65, no 4, p.769–775, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.023.
- [111] M. P. Manns et C. P. Strassburg, « Autoimmune hepatitis: clinical challenges », *Gastroenterology*, vol. 120, no 6, p. 1502–1517, mai 2001, doi: 10.1053/gast.2001.24227.
- [112] M. Gueguen, O. Boniface, O. Bernard, F. Clerc, T. Cartwright, et F. Alvarez, « Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody », *J Autoimmun*, vol. 4, no 4, p. 607–615, août 1991, doi: 10.1016/0896-8411(91)90180-k.
- [113] E. Martini, N. Abuaf, F. Cavalli, V. Durand, C. Johanet, et J. C. Homberg, « Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2 » *Hepatology*, vol. 8, no 6, p. 1662–1666, déc. 1988, doi:10.1002/hep.1840080632.
- [114] E. Masson, « Hépatite auto-immune », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1105243/hepatite-auto-immune> (consulté le 2 juin 2022).
- [115] M. N. Rahim, R. Liberal, R. Miquel, N. D. Heaton, et M. A. Heneghan, «

AcuteSevere Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? », *Liver Transpl*, vol. 25, no 6, p. 946–959, juin 2019, doi: 10.1002/lt.25451.

[116] « Hépatites auto-immunes : situations difficiles », FMC-HGE. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/hepatites-autoim-munes-situations-difficiles/> (consulté le 2 juin 2022).

[117] A. Floreani, R. Liberal, D. Vergani, et G. Mieli-Vergani, « Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review », *J Autoimmun*, vol. 46, p. 7–16, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.004.

[118] K. Luong Ba, P. Juillerat, et J. Ducommun, « Hépatite auto-immune », 2013.

[119] C. Efe et al., « Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 15, no 12, p. 1950–1956.e1, déc. 2017, doi:10.1016/j.cgh.2017.06.001.

[120] P. Santiago, I. Schwartz, L. Tamariz, et C. Levy, « Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepa-titis », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 49, no 7, p. 830–839, avr. 2019, doi10.1111/apt.15157.

[121] D. Gleeson, M. A. Heneghan, et British Society of Gastroenterology, « British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis », *Gut*, vol. 60, no 12, p. 1611–1629, déc. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.235259.

- [122] M. P. Manns et al., « Diagnosis and management of autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 51, no 6, p. 2193–2213, juin 2010, doi: 10.1002/hep.23584.
- [123] G. C. Cook, R. Mulligan, et S. Sherlock, « Controlled prospective trial of cortico-steroid therapy in active chronic hepatitis », *Q J Med*, vol. 40, no 158, p. 159–185, avr. 1971, doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067264.
- [124] A. P. Kirk, S. Jain, S. Pocock, H. C. Thomas, et S. Sherlock, « Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis », *Gut*, vol. 21, no 1, p. 78–83, janv. 1980, doi: 10.1136/gut.21.1.78.
- [125] R. D. Soloway et al., « Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis », *Gastroenterology*, vol. 63, no 5, p. 820–833, nov. 1972.
- [126] W. H. Summerskill, M. G. Korman, H. V. Ammon, et A. H. Baggenstoss, « Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared », *Gut*, vol. 16, no 11, p. 876–883, nov. 1975, doi: 10.1136/gut.16.11.876.
- [127] « Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. – PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1413126/> (consulté le 2 juin 2022).
- [128] K.-H. Meyer zum Büschenfelde et A. W. Lohse, « Autoimmune Hepatitis », *New England Journal of Medicine*, vol. 333, no 15, p. 1004–1005, oct. 1995, doi:10.1056/NEJM199510123331512.
- [129] M. P. Manns et R. Taubert, up date of HAI 2023

- [130] recommandation de l'ASSLD 201502-1524, :10.1053/gast.2001.24227
- [131] A. J. Czaja, D. K. Freese, et American Association for the Study of Liver Disease, « Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 36, no 2, p. 479-497, août 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.34944.
- [132] M. P. Manns et al., « Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis », *Gastroenterology*, vol. 139, no 4, p. 1198-1206, oct. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.046.
- [133] J. Hartlet al., « Patient selection based on treatment duration and liver bio-chemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis », *J Hepatol*, vol. 62, no 3, p. 642-646, mars 2015, doi:10.1016/j.jhep.2014.10.018.
- [134] A. J. Czaja, « Autoimmune Hepatitis », *Clin. Immunother.*, vol. 1, no 6, p. 413-429, juin 1994, doi: 10.1007/BF03259034.
- [135] A. J. Czaja, « Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation », *Dig Dis Sci*, vol. 57, no 9, p.2248-2266, sept. 2012, : 10.1007/s10620-012-2179-3.
- [136] W. J. Lammers et al., « Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy », *Gastroenterology*, vol. 149, no 7, p. 1804-1812.e4, déc. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061.
- [137] C. Corpechot, O. Chazouillères, et R. Poupon, « Early primary biliary cirrhosis biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome »,

JHepatol, vol. 55, no 6, p. 1361–1367, déc. 2011, doi:

10.1016/j.jhep.2011.02.031.

[138] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu et European Association for the Study of the Liver, « EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis », J Hepatol, vol. 67, no 1, p. 145–172, juill. 2017, doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022.

[139] N. F et al., « A Placebo–Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis », The New England journal of medicine, vol. 375, no 7, août 2016, doi:10.1056/NEJMoa1509840.

[140] K. Sharzehi, M. A. Huang, I. R. Schreiber, et K. A. Brown, « Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Patients Refractory or Intolerant to Conventional Therapy », Canadian Journal of Gastroenterology, vol. 24, no 10, p. 588–592, 2010, doi: 10.1155/2010/891252.

[141] E. M. Hennes et al., « Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? », Am J Gastroenterol, vol. 103, no 12, p. 3063–3070, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x.

[142] A. J. Czaja, A. M. Wolf, et A. H. Baggenstoss, « Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features », Gastroenterology, vol. 80, no 4, p. 687–692, avr. 1981.

[143] S. K. Roberts, T. M. Therneau, et A. J. Czaja, « Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis », Gastroenterology, vol. 110, no 3, p. 848–857, mars 1996, doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608895.

[144] M. A. Heneghan, M. L. Allan, J. D. Bornstein, A. J. Muir, et D. A. Tandler, « Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hep- atitis », J Hepatol, vol. 45, no 4, p. 584-591, oct. 2006, doi:10.1016/j.jhep.2006.05.011