



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



Année : 2023

N : MS06023

Mémoires de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité en :

« Hépatogastro-entérologie »

Intitulé

Hépatite auto-immune : Y a-t-il des particularités chez les hommes ?

Présenté par :

Docteur Sara BELMAQROUT

Sous la direction du

Professeur Nadia BENZZOUBEIR



REMERCIEMENTS



À notre maître et Directeur de mémoire

Madame le Professeur Benzoubeir Nadia

Professeur en Hépatogastro-Entérologie

Hôpital Ibn Sina

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez
fait en acceptant de me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation avec la
compétence et la rigueur scientifique qui vous caractérisent.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré
vos obligations professionnelles et vos engagements.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre
sens professionnel.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de notre estime
et notre profond respect*

À mon maître, Madame le Professeur Ikram Errabih

Professeur d'hépatogastro-entérologie

Chef du service de gastro-entérologie et proctologie Médecine B

Je tiens à vous remercier, chère maitre, de m'avoir accueilli dans votre

Service sans ménager aucun effort à ma formation,

Pour toute votre attention, disponibilité et compétence.

En travaillant avec vous j'ai apprécié votre rigueur, votre conscience professionnelle et votre gentillesse.

Je voudrais vous transmettre, l'expression de mon respect et ma profonde reconnaissance.

À MON MAÎTRE

LE PROFESSEUR EL BACHA HICHAM

Professeur agrégé d'hépatogastro-entérologie

Clinique médicale « B » CHU Ibn Sina de rabat

J'ai eu le privilège et l'honneur de vous avoir comme enseignant dans mes pas en hépatogastro-entérologie.

J'ai vu en vous cette grande personne dotée du savoir, du savoir être et du savoir-faire.

Recevez l'expression de ma haute considération.

À mes maîtres et confrères

À toutes les équipes médicales et paramédicales

Je remercie toute l'équipe médicale du service d'hépatogastro-entérologie et de proctologie « Médecine B »

Pr Errabih, Pr Benzoubeir, Pr El Bacha

Ainsi que l'équipe paramédicale pour toute l'attention, disponibilité, compréhension et sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard durant ces années de formation,

Je remercie également Madame le Professeur Benbarhdadi chef d'UPR de gastro-entérologie pour sa disponibilité et sa contribution à la formation continue des résidents

Je remercie également Madame le Professeur Ajana ainsi que son aimable et compétente équipe Pr. Benbarhdadi et Pr. Bourahma

A madame le professeur Kebbaj et son aimable équipe

Monsieur le Professeur Benkirane, Monsieur le Professeur Aouragh, pr Seddik et Pr Rouibaa et leurs aimables et compétentes équipes

Pour votre disponibilité, encadrement et gentillesse.

je vous dois tous ma sincère gratitude et mon profond respect pour vos enseignements, conseils et encouragements.

En espérant être à la hauteur de vos attentes.

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Bilan hépatique chez les patients atteints d'HAI	7
Tableau 2 : Les auto-anticorps d'HAI présents chez les patients atteints d'HAI	8
Tableau 3 : Données histologiques de la PBH chez les patients atteints d'HAI.....	8
Tableau 4 : Tableau récapitulatif montrant la PEC thérapeutique et l'évolution des patients atteints d'HAI.....	11
Tableau 5 : Etude comparative des manifestations cliniques de l'HAI entre les 2 groupes de notre série	11
Tableau 6 : Etude comparative des paramètres biologiques de l'HAI entre les 2 groupes de notre série	12
Tableau 7 : Etude comparative de la réponse au traitement et l'évolution de l'HAI entre les 2 groupes de notre série.....	12
Tableau 8 : Classification des hépatites auto-immunes	14
Tableau 9 : Critères diagnostiques des Overlap syndromes.....	15
Tableau 10 : Etude comparative des manifestations cliniques de l'HAI entre les hommes et les femmes	21
Tableau 11 : Etude comparative des paramètres biochimiques et immunologiques de l'HAI entre les hommes et les femmes	23
Tableau 12 : Etude comparative des données histologiques de l'HAI entre les hommes et les femmes	25
Tableau 13 : Score diagnostique de l'HAI élaboré en 1999 de l'AIHG	26
Tableau 14 : Score diagnostique de l'HAI élaboré en 2008 par l'AIHG.....	27
Tableau 15 : Schéma standard de traitement de l'HAI en mono et combothérapie.....	28
Tableau 16 : Etude comparative de la réponse au traitement de l'HAI entre les hommes et les femmes	31

Liste des figures

Figure 1 : Image d'histologie d'une hépatite auto-immune compliquée d'une fibrose avancée	9
Figure 2 : Les principales voies d'attaque auto-immunes des hépatocytes au cours de l'HAI.	19
Figure 3 : Histopathologie de l'HAI	24

Liste des diagrammes

Diagramme 1 : Répartition des signes cliniques chez les femmes et les hommes atteints d'HAI	7
Diagramme 2 : Courbe de survie chez les hommes et femmes atteints d'HAI.....	32

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	3
RESULTATS	5
I. Données épidémiologiques :	6
II. Antécédents de pathologies auto-immunes :	6
III. Données cliniques :.....	6
1. Chez les femmes :.....	6
2. Chez les hommes :.....	7
IV. Données biologiques :	7
V. Données histologiques :	8
VI. Prise en charge thérapeutique :.....	9
1. Chez les femmes :.....	9
2. Chez les hommes :.....	10
VII. Evolution :	10
1. Chez les femmes :.....	10
2. Chez les hommes :.....	10
VIII. Etude analytique :.....	11
1. Clinique :	11
2. Biologie :	12
3. Histologie :	12
4. Réponse au traitement et évolution :	12
DISCUSSION	13

I. Définitions et classification :	14
II. Epidémiologie :	15
III. Physiopathologie et étiopathogenèse :	16
1. La prédisposition génétique :	16
2. Le mimétisme moléculaire et le microbiote intestinal :	17
3. Les médicaments :	18
IV. Diagnostic positif :	20
1. Clinique :	20
2. Biologie :	22
3. Histologie :	23
4. Scores diagnostiques :	25
V. Prise en charge thérapeutique :	27
1. Indications thérapeutiques :	27
2. Moyens et schémas thérapeutiques :	28
3. La réponse au traitement :	30
VI. Evolution :	32
CONCLUSION	33
RESUMES	35
ANNEXE	39
REFERENCES	42

INTRODUCTION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique grave qui survient dans le monde entier chez des individus masculins et féminins génétiquement prédisposés.

Les mécanismes exacts de cet évènement dysimmunitaire n'ont pas encore été décrits, mais il y a de plus en plus de preuves qu'un mimétisme moléculaire, et un déséquilibre entre l'immunité effectrice et l'immunité régulatrice soient des composants pathologiques clés du développement de la maladie.

De point de vue épidémiologique, il s'agit d'une pathologie qui touche essentiellement le sexe féminin. Or on ne sait toujours pas si ce dernier confère uniquement une susceptibilité au développement de l'HAI ou s'il influence également la réponse au traitement et le cours évolutif de la maladie.

L'objectif de notre travail est de répondre aux hypothèses suscitées en comparant le profil clinique, biologique, histologique et évolutif de l'HAI entre les femmes et les hommes, et de mettre le point sur les particularités de cette pathologie chez le sexe masculin.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique sur une durée de 4 ans, de janvier 2019 à janvier 2023 au service d'hépatogastro-entérologie et proctologie de Médecine B, du CHU Ibn Sina de Rabat. L'étude a porté sur les dossiers de suivi en consultation spécialisée en hépatologie du service et sur les hospitalisations des patients atteints d'HAI au service.

Ont été inclus 14 patients atteints d'HAI ou de syndrome de chevauchement.

Le diagnostic de l'HAI a été retenu en se basant sur les critères diagnostiques du score HAI simplifié EASL 2015, quant au diagnostic du syndrome de chevauchement il a été retenu en se basant sur les critères de Paris.

Le recueil et l'exploitation des données ont été réalisés à l'aide d'une fiche d'exploitation descriptive (annexe).

L'étude analytique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0

Les variables quantitatives de distribution Gaussienne ont été exprimées en moyenne et écart type, et les variables qualitatives en effectif et pourcentage.

La normalité a été évaluée par le test de Kolmogoroc-Smirnov.

Le test T de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives de distribution Gaussienne, tandis que le test de Khi-deux a été utilisé pour comparer les variables qualitatives.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

Sur un total de 655 patients suivis en consultation spécialisée en hépatologie, 14 patients sont suivis pour une HAI (2,13 %).

L'âge moyen de nos patients est de $48,29 \pm 13,7$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 76 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic chez les femmes était de 47 ans et chez les hommes de 52,6 ans.

On note une nette prédominance féminine avec un sex ratio F/H de 4,6 (10 femmes soit 71,4 % par rapport à 3 hommes soit 21,4 %).

II. Antécédents de pathologies auto-immunes :

Pour établir une étude comparative en fonction du sexe, nous avons réparti nos patients en 2 groupes : les femmes et les hommes.

▪ Chez les femmes :

5 femmes parmi 11 avaient des antécédents de pathologies auto-immunes pour lesquelles elles étaient déjà suivies soit 45,4 % ; 1 femme était suivie pour une rectocolite hémorragique, 2 femmes pour une thyroïdite auto-immune et 2 femmes pour une diabète insulino-dépendant.

▪ Chez les hommes :

Chez les 3 hommes de notre série, aucun d'eux n'était suivi pour une pathologie auto-immune avant le diagnostic de l'HAI.

III. Données cliniques :

1. Chez les femmes :

Sur le plan clinique, l'ictère a été noté chez 9 patientes soit 81,8 %. Un syndrome pseudogrippal chez 3 patientes soit 27,2 %. Un prurit chez 6 patientes soit 54,5 %.

Chez 6 patientes, la maladie a été révélée par une ou plusieurs décompensations d'hypertension portale ; une ascite a été retrouvée chez 4 patientes soit 36,3 %, une hémorragie digestive haute chez 5 patientes soit 45,4 %, et une encéphalopathie hépatique chez 2 patientes soit 18,1 % (Diagramme 1)

2. Chez les hommes :

Chez les hommes, l'ictère cholestatique avec prurit a été noté chez 2 d'entre eux (66,6 %), un syndrome pseudogrippal chez un seul (33,3 %). Chez aucun d'eux, la maladie n'a été révélée par une décompensation d'hypertension portale (Diagramme 1).

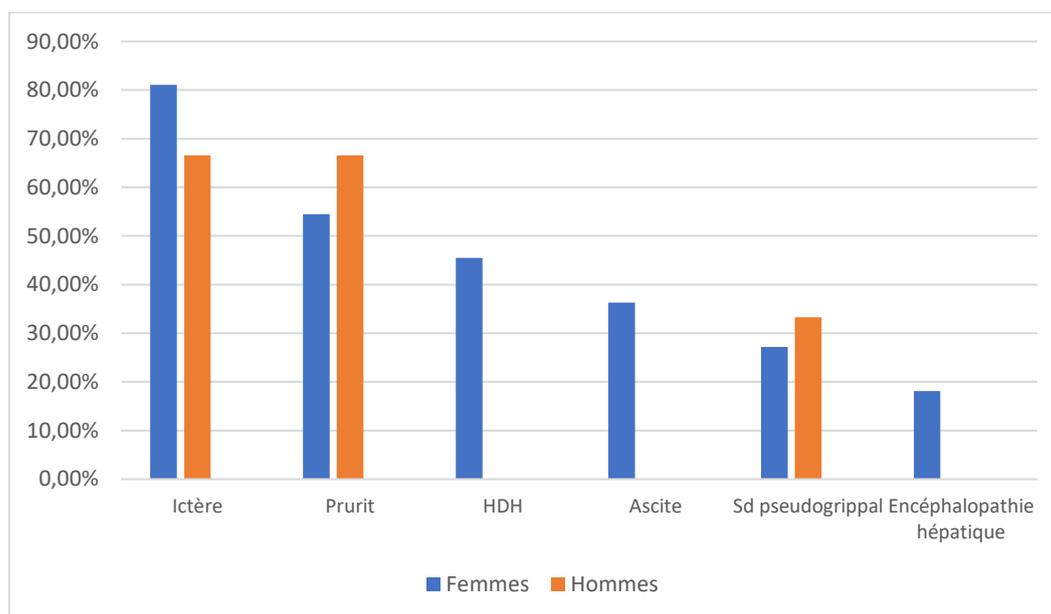


Diagramme 1 : Répartition des signes cliniques chez les femmes et les hommes atteints d'HAI

IV. Données biologiques :

➤ Bilan hépatique :

Tableau 1 : Bilan hépatique chez les patients atteints d'HAI

Paramètre biologique	Taux moyen chez les femmes	Taux moyen chez les hommes
ALAT	270,36 UI/l	239 UI/l
GGT	96,9 UI/l	121 UI/l
PAL	162 UI/l	84,6 UI/l
Bilirubine totale	110,9 mg/l.	10 mg/l

➤ Dosage IgG :

Le taux moyen des IgG chez les femmes était de 25,9 g/l avec des extrêmes de 15 g/l et 51,24 g/l, tandis que chez les hommes il était de 37,5 g/l avec des extrêmes de 15 g/l et 67,8 g/l.

➤ Bilan auto-immun :

Tableau 2 : Les auto-anticorps d'HAI présents chez les patients atteints d'HAI

	Femmes	Hommes
AAN	9 cas (81,8 %)	2 cas (66,6%)
AML	3 cas (27,2 %)	1 cas (33,3 %)
Anti-M2	3 cas (27,2 %)	0 cas
Anti-LC1	1 cas (9 %)	0 cas
Anti-LKM1	0 cas	0 cas
Anti-SLA	2 cas (18,1 %)	2 cas (66,6 %)

V. Données histologiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique, sauf une patiente qui s'est présentée dans un tableau d'hépatite aigue sévère fulminante avec des troubles de la crase sanguine importants.

Tableau 3 : Données histologiques de la PBH chez les patients atteints d'HAI

Données de la PBH	Femmes	Hommes
Signes typiques d'HAI	8 cas (80 %) dont 7 cas (70 %) avec fibrose avancée	3 cas (100 %) dont 2 cas (66,6 %) avec fibrose avancée

A noter qu'aucun des patients de notre série n'a bénéficié d'une PBH dans le cadre de la surveillance.

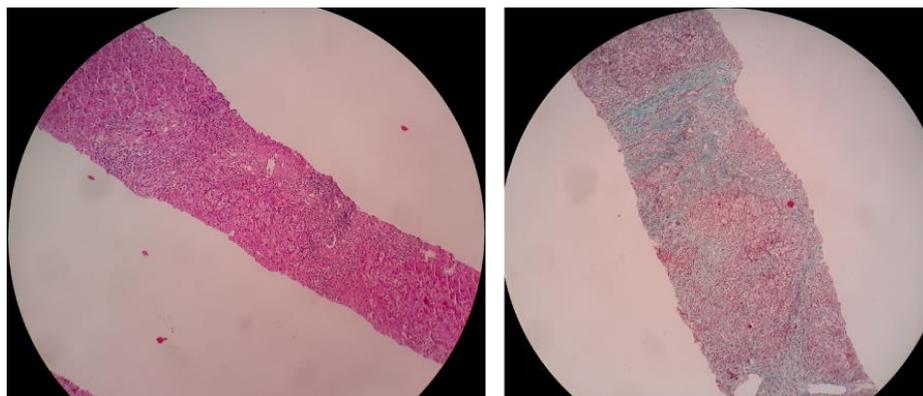


Figure 1 : Image d’histologie d’une hépatite auto-immune compliquée d’une fibrose avancée

Espaces porte abritant un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, qui détruit la lame bordante, nécrose hépatocytaire, fibrose extensive qui dissèque le parenchyme hépatique délimitant par endroit des nodules circonscrits, définissant une fibrose F3-F4

- Critères diagnostiques – HAI simplifié/ EASL 2015 :
 - Chez les femmes :
Le Score HAI simplifié moyen était de 7,63.
Le score de Paris pour le diagnostic d’Overlap syndrome était favorable chez 3 patientes soit 27,2 % des cas.
 - Chez les hommes :
Le Score HAI simplifié moyen était de 7,33.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Chez les femmes :

Toutes les femmes de notre série ont été traitées.

➤ Corticoïdes seuls :

3 femmes ont reçu de la corticothérapie seule (Prednisolone à raison de 60 mg par jour avec dégression) soit 27,2 %.

➤ Corticoïdes associés aux immunosuppresseurs :

8 femmes ont reçu de la corticothérapie associée aux immunosuppresseurs (Azathioprine à une dose initiale de 50 mg) soit 72,7 %.

➤ Mycophenolate Mofetil (MMF) :

Une seule femme de notre série a reçu le MMF en 2^{ème} intention après échec du traitement de 1^{ère} ligne

(Corticoïdes + Immunosuppresseurs) soit 9 % des femmes.

2. Chez les hommes :

2 hommes de notre série ont été traités par de la corticothérapie avec dégression en association aux immunosuppresseurs soit 63,6 %.

Un patient ne présentait pas d'indication thérapeutique.

VII. Evolution :

1. Chez les femmes :

4 patientes soit 36,3 % ont présenté une réponse complète au traitement avec une normalisation des transaminases et du taux d'IgG.

Tandis que 5 patientes soit 45,5 % ont présenté une réponse partielle au traitement avec une normalisation des transaminases uniquement.

Et enfin 2 patientes soit 18,1 % n'ont pas répondu au traitement, décédées dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Une était sous MMF et la deuxième sous corticoïdes seuls.

2. Chez les hommes :

Les 2 hommes qui ont été traités ont présenté une réponse partielle au traitement avec une normalisation des transaminases seules.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif montrant la PEC thérapeutique et l'évolution des patients atteints d'HAI

		Femmes (n = 11)	Hommes (n = 3)
Traitement	Ctc seuls	3 cas (27,2 %)	0 cas
	CTC + IS	8 cas (72,7 %)	2 cas (63,6 %)
	MMF	1 cas (9 %)	0 cas
Réponse au traitement	Réponse partielle	5 cas (45,5 %)	2 cas
	Réponse complète	4 cas (36,3 %)	0 cas
	Non réponse	2 cas (18,1 %)	0 cas
Décès		2 cas (18,1 %)	0 cas

VIII. Etude analytique :

1. Clinique :

Tableau 5 : Etude comparative des manifestations cliniques de l'HAI entre les 2 groupes de notre série

	% Hommes	% Femmes	<i>p</i>
Ictère	66,6 %	81,8 %	0,83
Sd pseugrippal	33,3 %	27,2 %	0,83
Prurit	66,6 %	54,5 %	0,7
Ascite	0	36,3 %	0,21
HDH	0	45,4 %	0,14
Encéphalopathie hépatique	0	18,1 %	0,42

2. Biologie :

Tableau 6 : Etude comparative des paramètres biologiques de l'HAI entre les 2 groupes de notre série

	Taux moyen Hommes	Taux moyen Femmes	<i>P</i>
ALAT	239,3 UI/l	270,3 UI/l	0,86
GGT	121,6 UI/l	96,9 UI/l	0,72
PAL	84,6 UI/l	162 UI/l	0,35
Bilirubine totale	10 mg/l	110,9 mg/l	0,14
IgG	37,5 g/l	25,9 g/l	0,2

3. Histologie :

La fibrose hépatique avancée a été retrouvée à l'histologie chez 70 % des femmes et 66,6 % des hommes, cette différence est statistiquement non significative un $p = 0,91$.

4. Réponse au traitement et évolution :

Tableau 7 : Etude comparative de la réponse au traitement et l'évolution de l'HAI entre les 2 groupes de notre série

	Hommes	Femmes	<i>p</i>
Réponse complète	0 %	36,3 %	0,73
Réponse partielle	100 %	45,4 %	0,23
Non réponse	0 %	18,1 %	0,52
Décès	0 %	18,1 %	0,76

Cette étude statistique comparative des différents paramètres cliniques, biologiques, histologiques mais aussi de la prise en charge thérapeutique et l'évolution entre les hommes et les femmes de notre série atteints d'HAI a montré qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative.

DISCUSSION

I. Définitions et classification :

L'hépatite auto-immune est une maladie hépatique complexe à médiation immunitaire, qui est diagnostiquée histologiquement par une hépatite d'interface et des taux sériques élevés d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'immunoglobuline G (IgG) et la présence d'auto-anticorps (2).

L'hétérogénéité marquée de l'HAI en ce qui concerne les caractéristiques de la présentation, la sévérité de la maladie et la réponse au traitement a conduit à plusieurs tentatives de classification de la pathologie en fonction de divers paramètres. La classification la plus simple et la plus récente est celle qui a été proposée par l'IAIHG (Tableau 8).

Les premières propositions formelles de classification étaient basées sur les profils d'auto-anticorps (3). Ainsi, l'HAI a été répartie en 3 types : type 1 (ANA/SMA-positif) et type 2 (anti-LKM1-positif).

En 1987, Manns et al ont rapporté la découverte d'anticorps anti-SLA des patients qui étaient séronégatifs pour l'ANA, la SMA et l'anti-LKM1. Ils ont suggéré que ces cas soient classés dans la catégorie de l'HAI de type 3 (4).

Tableau 8 : Classification des hépatites auto-immunes (5)

Classification des hépatites auto-immunes.

Caractéristiques	HAI de type 1	HAI de type 2
Auto-anticorps	AAN, AML (anti-actine) Anti-SLA, p-ANCA (atypique)	Anti-LKM1 Anti-LC1
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75–80%)	Féminin (95%)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement marquée
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marquée

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

Une autre entité d'HAI est celle associée aux maladies cholestatiques chroniques du foie : CBP et CSP. La plus fréquente est celle associée à la CBP. Cette situation doit être suspectée lorsque des caractéristiques cliniques ou biologiques ou histologiques inhabituelles sont mises en évidence chez un patient atteint d'une maladie auto-immune du foie faisant suspecter une deuxième maladie associée (6) (7). Les critères de Paris sont les plus fréquemment utilisés pour

le diagnostic du syndrome de chevauchement ; pour retenir le diagnostic il faut au moins 2 critères sur 3 (8)(Tableau 9)

Tableau 9 : Critères diagnostiques des Overlap syndromes

Maladies	Critères diagnostiques
HAI	ALAT > 5 N Ig G > 1,5 – 2 N ou anti-muscle lisse ≥ 1/80 Hépatite d'interface d'intensité marquée
CBP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Anticorps anti-mitochondries ≥ 1/40 Lésions florides des canaux biliaires interlobulaires
CSP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Cholangite fibreuse oblitérante ou anomalies cholangiographiques Association à une autre maladie (MICI)

II. Epidémiologie :

L'incidence annuelle de l'HAI se situe entre 0,67 et 2,0 cas pour 100 000 personnes, et la prévalence annuelle varie de 4,0 à 24,5 pour 100 000 personnes selon la situation géographique (9) (10).

La fréquence de l'hépatite auto-immune chez les hommes est estimée à 0,2-0,5 cas pour 100 000 personnes par an (11).

Les valeurs plus récentes provenant des débuts du 21^{ème} siècle sont généralement plus élevées et probablement plus précises ; l'incidence est estimée à 1,5 cas au Japon, 1,68 cas au Danemark, 3,0 cas au Royaume-Uni et 2,0 cas en Nouvelle-Zélande pour 100 000 personnes par an (12).

La prévalence de l'HAI type 2, qui touche principalement les enfants et les adolescents, est inconnue. Dans une étude menée au Canada qui incluait 159 enfants et adolescents atteints d'HAI, l'incidence annuelle était de 0,23 cas pour 100 000 enfants ; le diagnostic de l'HAI-1 était 5,5 fois plus fréquent que celui de l'HAI-2 (13).

Le sex ratio Femme/Homme est de : 4/1 et parfois plus (10 /1) dans le cas de l'HAI type 2 (14).

Par ailleurs, les hommes ont tendance à développer la maladie à un âge plus précoce que les femmes (15).

Notre étude rejoint les données de la littérature, on note une nette prédominance féminine avec un sex ratio Femme/Homme de 4,6. Cependant, l'âge de survenue de la maladie est presque le même chez les 2 groupes.

III. Physiopathologie et étiopathogénèse :

1. La prédisposition génétique :

Il a été largement admis qu'une prédisposition génétique pour les maladies auto-immunes est liée aux gènes du système HLA et non HLA (16).

Bien qu'elles n'aient été étudiées que dans de petites cohortes, le risque de développement de l'HAI a été associé aux allèles DRB1 dans la région HLA du chromosome 6 (17) (18).

Des études européennes, américaines et asiatiques ont décrit des variations géographiques supplémentaires au sein des allèles HLA associées à l'HAI (19). Bien qu'une prédisposition ait été associée aux allèles DRB1*13 ou DRB1*03 et DRB*07 ou DRB1*03 en Amérique du Sud, des études asiatiques ont décrit une augmentation de la susceptibilité à l'HAI pour les deux allèles DRB1*0405 et DRB1*0401 (20) (21).

Des évolutions particulièrement agressives de la maladie ont, en outre, été attribuées aux allèles DRB1*0701 et aux allèles DRB1*03-DRB1-04 (22).

En dehors du système HLA, des études génétiques ont identifié plusieurs variants d'un seul nucléotide dans les régions codantes de la protéine 3 induite par le facteur de nécrose tumorale (TNFIP3) et de la protéine 4 associée aux lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4), qui ont également été associées au développement de maladies auto-immunes notamment dans la population chinoise (23). Une méta-analyse récente sur CTLA-4 n'a toutefois identifié qu'une seule étude qui a montré une association positive entre CTLA-4 et l'HAI (24).

Il est à noter que les femmes ont un nombre de Lymphocytes CD4+ plus élevé que chez les hommes (25), ce qui contribue probablement à l'augmentation des réponses immunitaires.

Des comparaisons directes de la production de cytokines TH1 ont montré une production plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

La sécrétion de cytokines est généralement accrue *in vitro* en présence d'œstrogènes, ce qui s'observe surtout avec l'interféron- γ (IFN- γ), l'interleukine 1 (IL-1) et l'IL-10, et diminue en présence d'androgènes (IFN- γ , IL-4 et IL-5) (26).

Le HLA DR4 est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes atteints d'HAI de type 1, et a été associé à des maladies immunitaires concomitantes et à une rémission pendant la corticothérapie. Tandis que le HLA DR3 a été associé à une apparition précoce et à l'échec du traitement. (27)

Dans une autre étude portant sur une cohorte européenne hautement sélectionnée de 238 patients atteints d'HAI, les hommes semblent avoir une meilleure survie à long terme et un meilleur résultat que les femmes, indépendamment de l'allotype HLA (15)

2. Le mimétisme moléculaire et le microbiote intestinal :

D'autres facteurs déclencheurs (par exemple, des virus) de l'HAI ont également été liés à l'hypothèse du mimétisme moléculaire et de la réactivité croisée entre les épitopes étrangers et les antigènes hépatiques (28). Il s'agit notamment du virus de l'hépatite A (VHA) (29), le virus de l'hépatite C (HCV) (30), le virus de l'hépatite E (HEV) (31), la rougeole (32), le virus d'Epstein-Barr (EBV) (33) et l'herpès simplex virus (34).

Le mimétisme moléculaire est en outre présenté comme un élément clé possible pour l'auto-immunité intestinale associée au microbiote et induite par les médicaments. Les modifications de la composition du microbiote peut entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui facilite ensuite le passage des bactéries dans la circulation portale (35).

Cette perturbation de l'axe de la barrière intestinale, qui peut être influencée par l'alimentation et l'exposition aux antibiotiques, a été démontrée comme facilitant l'inflammation hépatique à médiation immunitaire (36).

3. Les médicaments :

En outre, la recherche a identifié plusieurs médicaments (par ex, Minocycline, Nitrofurantoïne, Mélatonine, Diclofénac, Statines, et Ornidazole) qui peuvent être impliqués dans le développement de l'HAI. Il est important de préciser que l'HAI d'origine médicamenteuse est une entité complètement différente des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.

Cependant, des syndromes de chevauchement ont été décrits dans jusqu'à 9 % des cas, dans lesquels l'HAI et les hépatites médicamenteuses ne sont pas indiscernables l'une de l'autre (37).

Indépendamment du mécanisme de déclenchement, la présentation de peptides autoantigéniques aux cellules T helper CD4⁺ (cellules TH0) conduit généralement à une augmentation de plusieurs sous-ensembles TH (TH1, TH2 et TH17) par la génération de cytokines pro-inflammatoires, qui sont par ailleurs impliquées dans des régulations auto-immunes complexes (38). Dans ce contexte, des données expérimentales ont démontré que les cellules TH1 et TH17 activées par des cytokines favorisent une augmentation des chimiokines hépatiques (39). Les cellules TH17 participent en outre à l'élimination des agents pathogènes au cours des réactions de défense de l'hôte et induisent une inflammation des tissus dans les maladies auto-immunes par la suppression des Tregs (40). CXCL10, également connue sous le nom de protéine 10 induite par l'interféron gamma (IP-10), est sécrétée par plusieurs types de cellules en réponse à l'interféron gamma, et est considérée comme un biomarqueur hépatique de l'inflammation et de la fibrose et a en outre été proposée comme indicateur de la gravité de la maladie dans l'HAI (41).

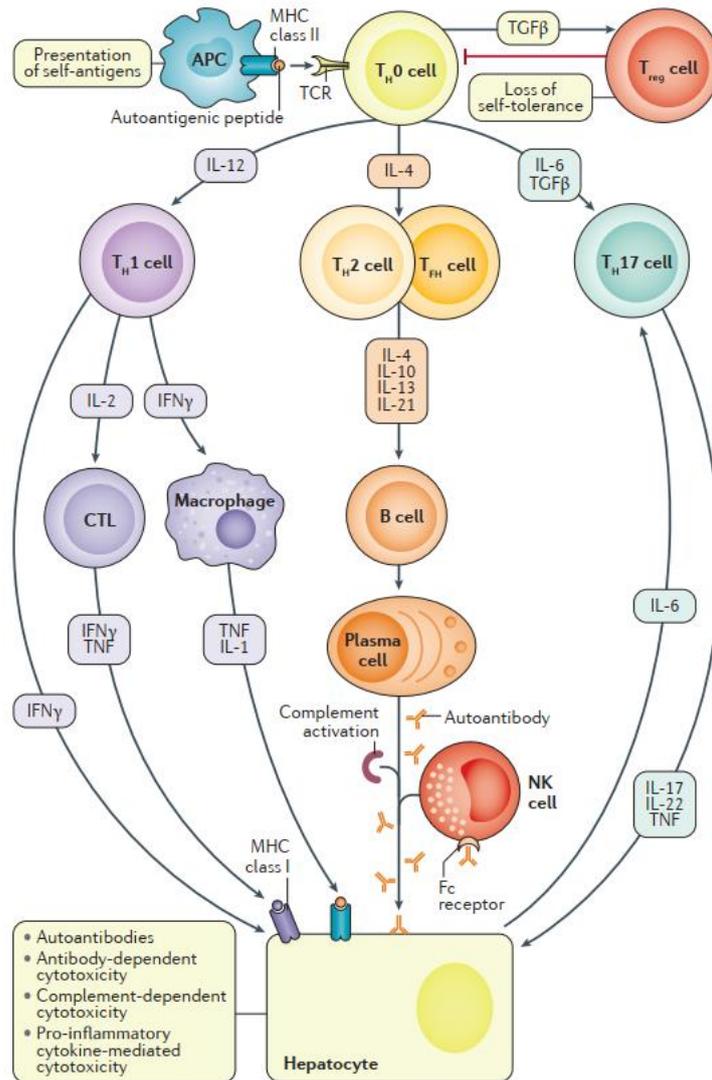


Figure 2 : Les principales voies d'attaque auto-immunes des hépatocytes au cours de l'PHAI.

La réponse immunitaire implique une variété de cellules immunitaires, de cytokines, des auto-anticorps et une cytotoxicité médiée par le complément.

APC, cellule présentatrice d'antigène ; CTL, lymphocyte T CD8+ cytotoxique ; Fc, fragment cristallisable ; IFNγ, interféron-γ ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; NK, natural killer ; TCR, récepteur de cellules T ; TFH, T follicular helper ; TGFβ, transforming growth factor-β ; TH0, T helper CD4+ naïf ; TH1, T helper 1 ; TH2, T helper 2 ; TH17, T helper 17 ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; Treg, T régulateur.

IV. Diagnostic positif :

1. Clinique :

La présentation clinique de l'HAI est très variable. La majorité des patients ne présentent aucun signe ou symptôme de maladie hépatobiliaire et présentent des élévations des taux sériques d'aspartate transaminase et d'alanine transaminase.

Cependant, une fatigue légère et non spécifique est commune chez ces patients asymptomatiques (6).

Chez les patients atteints de maladies auto-immunes extra-hépatiques concomitantes, les symptômes sont souvent attribuables à ces maladies, à savoir une thyroïdite de Hashimoto avec évolution ultérieure vers l'hypothyroïdie, une anémie hémolytique auto-immune avec un Coombs positif, une polyarthrite rhumatoïde, un Lupus érythémateux systémique, un syndrome de Sjögren, une maladie cœliaque, un diabète sucré de type 1, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la sclérose en plaques. Une minorité de patients ont une cirrhose et présentent des signes d'hypertension portale avancée, tels qu'une ascite, une hémorragie variqueuse

gastro-oesophagienne, une encéphalopathie ou un ictère.

Il est rare que les patients présentent une hépatite ictérique aiguë avec des symptômes imitant ceux d'une hépatite virale aiguë, notamment une fatigue, un malaise, un ictère et une légère douleur de l'hypochondre droit. Très rarement, les patients présentent une insuffisance hépato-cellulaire aiguë, définie par l'apparition d'un ictère, d'une coagulopathie et d'une encéphalopathie hépatique dans les 8 semaines qui suivent le diagnostic d'une maladie hépatique chez un patient ne présentant aucun signe préalable de maladie hépatique chronique (12) (42).

La principale différence, sur le plan clinique, de l'HAI entre les hommes et les femmes est la fréquence plus élevée des pathologies auto-immunes concomitantes chez les femmes par rapport aux hommes (14) (43).

Ceci a été démontré dans notre série où on note une incidence des pathologies auto-immunes associées de 45,4 % chez les femmes par rapport à 0 % chez les hommes.

Dans une étude prospective monocentrique menée sur 238 patients atteints d'une HAI, la prévalence des maladies auto-immunes associées était similaire chez les femmes et les hommes. Concernant les manifestations cliniques, ils n'y avaient pas de différences significatives. L'ictère était le symptôme principal chez les 2 groupes (15)(Tableau 10). Comme est le cas de notre étude, et nous ne notons pas de différence statistiquement significative des manifestations cliniques de l'HAI entre les hommes et les femmes.

Tableau 10 : Etude comparative des manifestations cliniques de l'HAI entre les hommes et les femmes (15)

	Hommes (N = 51)	Femmes (N = 187)	P
Ictère	34 (66.7%)	127 (70.6%)	0.718
Urines foncées, selles décolorées	28 (54.9%)	80 (44.7%)	0.259
Sd pseudo-grippal	31 (60.8%)	97 (54.8%)	0.550
Prurit	5 (9.8%)	33 (18.4%)	0.211
Distension abdominale	12 (23.5%)	52 (29.4%)	0.521
Ascite	7 (13.7%)	24 (13.6%)	0.990
HDH	2 (3.9%)	8 (4.5%)	0.908
Encéphalopathie	0 (0%)	4 (2.2%)	0.578

2. Biologie :

Le profil biochimique typique est caractérisé par une élévation des taux de transaminases et de GGT avec des taux de phosphatase alcaline normaux ou légèrement élevés (43) (44). L'augmentation de l'activité des transaminases est d'intensité variable et parfois associée à une hyperbilirubinémie. L'élément essentiel dans l'orientation diagnostique est l'élévation de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG (45) (46).

Au moment du diagnostic, les taux de γ -globuline ou d'IgG sont élevés chez environ 85% des patients (43).

Les auto-anticorps servent de biomarqueurs, et l'HAI peut rarement se produire sans auto-anticorps détectables (12) (42).

Les auto-anticorps ANA, SMA et les anticorps anti-LKM1 ont été considérés comme suffisants pour le dépistage de l'HAI-1 et de l'HAI-2. Cependant, une directive récente recommande d'ajouter le test des anticorps anti-SLA (46).

Les anticorps AAN et les anticorps anti-muscle lisses 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 les AML et de 1/40 pour les anti-LKM1 et anti-LC1, en seconde intention des techniques supplémentaires peuvent être utilisées pour détecter les anticorps anti-SLA. Il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, mais qui ne sont pas demandés en première intention (5).

Dans une étude monocentrique menée sur 238 patients atteints d'une HAI, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes sur le plan biologique, autre que l'activité GGT, qui était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (15)

(Tableau 11).

Tableau 11 : Etude comparative des paramètres biochimiques et immunologiques de l’HAI entre les hommes et les femmes (15)

	Men median (range)	Women median (range)	P value
AST IU/L (NR < 50)	612 (34–2319)	628 (23–4603)	0.819
ALP IU/L (NR < 130)	168 (70–844)	212 (23–1677)	0.275
Bilirubin mmol/L (NR 5–17)	49 (9–1096)	67 (7–609)	0.993
GGT IU/L (NR 5–50)	209 (30–995)	138 (8–911)	0.036
Albumin g/L (NR 35–42)	34 (21–55)	33 (20–48)	0.659
Globulin g/L	46 (28–79)	48.5 (28–81)	0.823
Initial IgG g/L (NR < 17)	23.4 (8.1–59.4)	25.9 (4.72–70.7)	0.499
Peak IgG g/L (NR < 17)	24.2 (9.9–59.4)	27.55 (7.78–70.7)	0.334
Initial ANA ^a (titre)	40 (0–2000) (61%)	40 (0–10240) (66%)	0.574
Peak ANA ^a (titre)	70 (0–5120) (76%)	160 (10–10240) (78%)	0.365
Initial ASMA ^a (titre)	30 (0–2000) (60%)	10 (0–2560) (52%)	0.158
Peak ASMA ^a (titre)	80 (0–2560) (81%)	80 (0–10240) (75%)	0.850
INR (NR 0.8–1.2)	1.4 (0.92–2.46)	1.17 (0.8–2.8)	0.112

Dans notre étude, nous ne notons aucune différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes concernant les paramètres biologiques et le taux moyen des IgG.

Sur le plan immunologique, mise à part les AAN qui étaient les plus fréquents chez les 2 groupes. Les AML et les anticorps anti-M2 étaient les plus identifiés chez les femmes et les anti-SLA chez les hommes.

3. Histologie :

La biopsie du foie est essentielle pour le diagnostic de l’HAI.

Elle est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale « piece-meal necrosis » d’intensité souvent marquée. Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire. L’existence de formes à nette prédominance centrolobulaire doit être connue (47). L’infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, sous forme de « Rosettes », peuvent être présents (48).

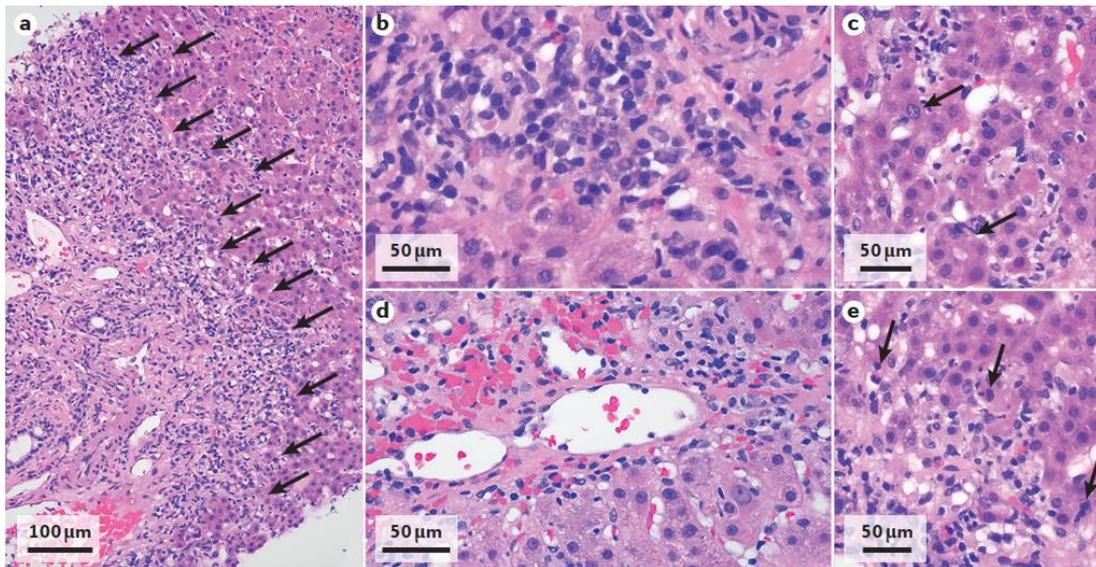


Figure 3 : Histopathologie de l’HAI (6)

Hépatite auto-immune chronique avec une inflammation portale lympho-plasmocytaire s'étendant dans le lobule (flèches) et hépatite d'interface (Image a). HAI chronique avec un infiltrat inflammatoire constitué de plasmocytes, qui présentent une coloration pâle proéminente des Golgi adjacents aux noyaux (image b). Hépatite chronique avec rosettes (flèches) d'hépatocytes en régénération (image c). HAI aiguë avec périvénulite de la veine centrale et nécrose de la zone centrale (image d). Empéripolèse hépatocytaire (présence d'une cellule intacte dans le cytoplasme d'une autre cellule (flèches) montrant un lymphocyte à l'intérieur du cytoplasme d'un hépatocyte avec déplacement du noyau et phase précoce d'apoptose dans l'HAI (Image e).

La prévalence de la cirrhose confirmée à l’histologie était de 19/49 (38,8 %) chez les hommes et de 65/178 (36,5 %) chez les femmes ($p = 0,6769$) (Tableau 12).

Dans notre série, la prévalence de la fibrose avancée était de 70 % chez les femmes et de 66,6 % chez les hommes avec $p = 0,91$.

Au cours du suivi, la majorité des patients des deux groupes, les hommes et les femmes, ont montré une amélioration histologique en ce qui concerne le grade nécro-inflammatoire. Malgré cela, seulement 3,3 % des hommes et 7,7 % des femmes ont montré une réduction de la fibrose lors de la biopsie de suivi. Il n'y a pas eu d’amélioration du stade histologique chez les patients avec une cirrhose établie (15).

Tableau 12 : Etude comparative des données histologiques de l’HAI entre les hommes et les femmes (15)

	Male <i>N</i> = 51	Female <i>N</i> = 187	<i>P</i>
Nos. (%) with cirrhosis on index biopsy	19/49 (38.8%)	65/178 (36.5%)	0.677
Nos. (%) having follow-up biopsy	34/51 (66.7%)	99/187 (52.9%)	0.073
Nos. (%) with histological changes in first follow-up biopsy:			
(a) Grade:			
Improvement	29/33 (87.9%)	76/96 (79.2%)	0.219
Deterioration	1/33 (3%)	5/96 (5.2%)	0.562
No change	3/33 (9.1%)	15/96 (15.6%)	0.297
(b) Stage:			
Improvement	1/30 (3.3%)	7/91 (7.7%)	0.314
Deterioration	15/30 (50%)	46/91 (50.5%)	0.958
No change	14/30 (46.7%)	38/91 (41.8%)	0.640

4. Scores diagnostiques :

En 1992, un groupe international (International Autoimmune Hepatitis Group [IAIHG]) a établi un score dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées (49). Ce score comporte des critères négatifs (diagnostics à éliminer) et des critères positifs. De plus, il tient compte de la sensibilité aux corticoïdes, de sorte qu’il existe un score avant traitement, mais également un score après traitement, et même éventuellement après rechute en cas d’arrêt du traitement, qui est un argument important en faveur d’une HAI. Chacun des paramètres est affecté d’une valeur. Le score total donne une évaluation de la probabilité du diagnostic d’HAI. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement.

Une deuxième version du score de l’IAIHG ayant pour but d’augmenter sa spécificité a été publiée en 1999 (50)(Tableau13).

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 ne sont que très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun. Pour ces raisons, l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié (Tableau 14) (51).

Tableau 13 : Score diagnostique de l'HAI élaboré en 1999 de l'IAIHG (48)

<i>Sexe</i>	
Masculin	0
Féminin	+2
<i>Maladie auto-immune associée^a</i>	
	+2
<i>Prise de médicament^b</i>	
Oui	-4
Non	+1
<i>Alcool</i>	
> 60 g/j	-2
< 25 g/j	+2
<i>Marqueurs viraux^c</i>	
Absents	+3
Positifs	-3
<i>γ-globulines</i>	
> 20 g/l	+3
15-20 g/l	+2
10-15 g/l	+1
< 10 g/l	0
<i>Pal/ALAT ou ASAT^d</i>	
<1,5 N	+2
1,5-3 N	0
> 3 N	-2
<i>Auto-Ac (AAN, ML, LKM1)^e</i>	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
<i>Anticorps antimitochondries +</i>	
<i>Histologie</i>	
Nécrose parcellaire	+3
Infiltration lymphoplasmocytaire	+1
Rosettes	+1
Aucun de ces signes	-5
Signes biliaires ^f	-3
Autres signes ^g	-3
<i>Autres marqueurs^h</i>	
Autre auto-anticorps	+2
HLA DR3 ou DR4	+1
<i>Diagnostic</i>	
Certain : > 15	
Probable : 10 à 15	
<i>Traitementⁱ</i>	
Réponse complète	+2
Rechute à l'arrêt	+3
<i>Diagnostic</i>	
Certain : > 17	
Probable : 12 à 17	

Tableau 14 : Score diagnostique de l'HAI élaboré en 2008 par l'AIHG (52)

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

Dans l'étude prospective précédemment citée, le score diagnostique AIHG 1999 médian était élevé chez les femmes par rapport aux hommes de 2 points. Cela représente les 2 points qui leur sont attribués pour le sexe et sous-entend que les scores médians de diagnostic auraient été identiques si le critère du sexe n'avait pas été pris en considération dans le système de notation (15). Ce qui est le cas de notre étude, le score diagnostique HAI simplifié moyen est presque identique chez les femmes et les hommes et est de 7,63 et 7,33 respectivement.

V. Prise en charge thérapeutique :

Des études anciennes ont montré que le traitement immunosuppresseur par stéroïdes chez les patients atteints d'HAI améliorerait non seulement les tests de la fonction hépatique, mais aussi les symptômes et prolongeait la durée de vie des patients (53) (54). Des études plus récentes ont montré que le traitement entraînait également une régression de la fibrose hépatique, même au stade cirrhotique de la maladie (55).

1. Indications thérapeutiques :

L'évolution fluctuante de l'HAI et les patients asymptomatiques qui peuvent développer des symptômes ou une élévation des transaminases justifient un traitement (56). Par conséquent, nous recommandons un traitement chez tous les patients atteints d'HAI, à moins qu'il n'existe des raisons impérieuses de ne pas le faire. Chez les patients ne présentant pas d'indication thérapeutique, une surveillance étroite des transaminases et de l'immunoglobuline G (IgG) tous les 3 à 6 mois, afin de détecter une éventuelle poussée de la maladie, est recommandé.

2. Moyens et schémas thérapeutiques :

Traitement d'induction : La corticothérapie est le pilier de l'induction d'une rémission dans l'HAI : La corticothérapie, le Predniso(lo)ne dans la plupart des cas, peut être initiée en monothérapie ou en association avec l'Azathioprine (43). La plupart des études conseillent une dose initiale de Predniso(lo)ne comprise entre 0,5 et 1 mg/kg par jour (57) (58).

Le budésônide à la dose de 9 mg/jour constitue un agent d'induction alternatif dans l'HAI et est associé à moins d'effets secondaires liés aux stéroïdes, mais il est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose en raison du risque de majoration de l'hypertension portale (43).

Traitement d'entretien : L'azathioprine est le premier médicament de choix pour le traitement d'entretien de l'HAI (59).

L'azathioprine est idéalement introduite 2 à 4 semaines après le début du traitement par corticoïdes. Afin de minimiser les effets secondaires, l'azathioprine est introduite à une dose de 50 mg/jour, qui peut être augmentée à 1-2 mg/kg/jour, en fonction de la réponse individuelle au traitement. L'association de predniso(lo)ne et d'azathioprine et l'azathioprine seule sont toutes deux efficaces pour maintenir la rémission, que la diminution des stéroïdes doit être faite dès l'instauration du traitement d'entretien. Avec ce régime, 75 à 80 % des patients parviendront à normaliser les transaminases (54). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une alternative à l'azathioprine comme traitement de première intention.

Le mycophénolate mofétil (MMF) s'est révélé efficace et sûr en tant que traitement de première intention dans des études non contrôlées, avec des taux de rémission allant jusqu'à 88 % et des posologies allant de 1000-2000 mg/jour (60) (61).

Tableau 15 : Schéma standard de traitement de l'HAI en mono et combothérapie (1)

	Monotherapy		Combination therapy		
	Predniso(lo)ne (mg/d)	Predniso(lo)ne (mg/d)	Steroid	USA (mg/d)	Azathioprine Europe (mg/kg/d)
Week 1	60	30	Budesonide In non-cirrhotic patients (mg/d)	9	50
Week 2	40	20		9	50
Week 3-4	30	15		6	50
Maintenance therapy	≤20	10		≤6	50
Reasons for preference	Cytopenia				Postmenopausal state
	Thiopurin methyltransferase deficiency				Osteoporosis
	Pregnancy				Uncontrolled diabetes, hypertension, obesity
	Malignancy				Acne
	Expected therapy <6 months				Emotional lability

Traitement de 2^{ème} intention : Le médicament de deuxième intention le plus étudié dans l'HAI est le MMF à une dose de 1000-2000 mg/jour. Une réduction des transaminases sériques se produit chez 33 à 100 % des patients et une rémission histologique survient chez 73 % des patients (62). Une étude récente a montré que les patients sous MMF qui ne répondent pas au traitement de première ligne ont des taux de rémission plus faibles (34-57%) que les patients présentant une intolérance à l'azathioprine (62-91%) (63).

Le MMF présente un profil de sécurité mais a des effets tératogènes, ce qui rend le médicament moins utile chez les femmes en âge de procréer.

Les inhibiteurs de la calcineurine, le tacrolimus et la cyclosporine, sont des options pour le traitement de deuxième intention de l'HAI.

Le traitement doit être le même pour les hommes et les femmes atteints de la maladie, et l'on doit s'attendre à une réponse immédiate satisfaisante quel que soit le sexe (14).

Chez nos patients, les 2 groupes ont été traités principalement par un traitement par combothérapie (Corticoïdes et immunosuppresseurs) 72,7 % des femmes et 100 % des hommes traités.

Une seule femme a été traitée par le MMF en seconde intention suite à une non réponse au traitement de première intention.

Transplantation hépatique : L'HAI représente l'une des principales indications de la transplantation hépatique, et représente environ 24 % des transplantations réalisées en Europe et aux États-Unis. En général, la transplantation est indiquée pour les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë fulminante ne répondant pas à la corticothérapie. Parmi les autres indications, les patients atteints d'une maladie hépatique auto-immune chronique au stade terminal avec un score MELD (Model of End-Stage Liver Disease) > 15 ou plus qui ont ou n'ont pas développé un CHC (64). L'évolution chronique de la maladie avec une qualité de vie inacceptable en raison d'un prurit résistant au traitement ou d'une encéphalopathie peuvent également être l'indication d'une transplantation (65). Dans notre série la transplantation hépatique a été indiquée chez une patiente qui s'est présentée dans un tableau d'hépatite aiguë sévère fulminante, mais la patiente fut décédée avant le geste.

3. La réponse au traitement :

Rémission complète : est définie comme des transaminases sériques et des IgG sériques normales à plusieurs reprises (43) (66).

Rémission partielle : Environ 15 % des patients peuvent présenter une réponse insuffisante au traitement en ne parvenant pas à normaliser les paramètres biochimiques ou histologiques. La première étape doit toujours consister à reconfirmer le diagnostic de l'HAI. Deuxièmement, il est important d'assurer l'adhésion au traitement. La mesure des concentrations de 6-thioguanine (6-TG) au cours du traitement peut aider à identifier les patients qui n'adhèrent pas au traitement (67).

Dans la littérature, des proportions similaires de patients hommes et femmes ont été initiés sous traitement standard, soit par prednisolone en monothérapie, soit par prednisolone et azathioprine. Plus de 95 % des patients des deux groupes ont présenté une réponse complète au traitement. De même, le traitement d'entretien était similaire dans les deux groupes, la majorité des patients étant maintenus sous azathioprine. Les patients de sexe masculin étaient plus susceptibles de subir au moins une rechute que les patients de sexe féminin (71,4 % pour les hommes contre 55,1 % pour les femmes, $p = 0,0591$) pendant la réduction ou l'arrêt du traitement. Huit patients de sexe féminin et 2 patients de sexe masculin ont pu maintenir une rémission pendant une durée médiane de

2 ans selon l'étude de Al Chalabi et al. (15) (Tableau 16).

Tableau 16 : Etude comparative de la réponse au traitement de l'HAI entre les hommes et les femmes (15)

	Male N = 51	Female N = 187	P value
Initial therapy:			
Prednisolone alone	28 (59.6%)	112 (64.7%)	0.630
Prednisolone + azathioprine	15 (31.9%)	54 (31.2%)	0.99
Other	4 (8.5%)	7 (4.1%)	0.254
Maintenance therapy:			
Prednisolone alone	8 (15.7%)	34 (19.5%)	0.677
Prednisolone + azathioprine	22 (43.1%)	70 (40.2%)	0.834
Azathioprine monotherapy	15 (29.4%)	54 (31%)	0.961
Other	4 (7.8%)	8 (4.6%)	0.476
Off treatment	2 (3.9%)	8 (4.6%)	0.990
Response to therapy:			
Complete response	48 (98%)	174 (95.6%)	0.734
Partial response	1 (2%)	6 (3.3%)	0.990
No response	0 (0%)	2 (1.1%)	0.990
Any relapse	35 (71.4%)	97 (55.1%)	0.059
≥2 relapses	17 (34.7%)	60 (34.1%)	0.990
Outcome:			
Total deaths or liver transplantation	7 (13.7%)	48 (25.7%)	n.s.
Proportion of deaths that are liver related deaths or transplantation	5 (71%)	28 (58.1%)	n.s.

Dans notre étude, seulement 36,3 % des femmes atteintes d'HAI ont présenté une réponse complète et aucun patient homme n'a présenté une réponse complète. Cette différence concernant la réponse au traitement entre notre étude et celles de la littérature réside essentiellement dans le fait que la majorité des études excluent les patients ayant un syndrome de chevauchement qui présente un facteur de risque de non réponse.

Bien que les hommes de notre série aient une forme d'HAI isolée, aucun n'a présenté une réponse complète ceci rejoint les données de la littérature ; le sexe masculin est un facteur de risque de rechute.

VI. Evolution :

En l'absence de traitement, l'HAI évolue vers la progression de la fibrose puis vers la cirrhose et finalement à une hépatopathie chronique stade terminal.

Le pronostic de l'HAI dépend de la gravité de la maladie et est également influencé par l'adhésion au traitement médical.

Dans la littérature, lorsque l'on compare la mortalité globale ou la nécessité d'une transplantation hépatique, les hommes atteints d'HAI semblent avoir une meilleure survie. Malgré cela, le pourcentage de patients ayant nécessité une transplantation hépatique ou les décès liés à une maladie du foie avancée n'est pas significativement différent entre les femmes et les hommes (tableau).

Les courbes de survie basées sur la nécessité d'une transplantation hépatique ou sur la mortalité liée au foie, ne montrent aucune différence de survie avec un $p = 0,109$ (15). Et ceci rejoint les données de notre étude, le taux de décès chez les femmes a été de 18,1 % et aucun décès n'a été noté chez les hommes, cette différence est statistiquement non significative avec un $p = 0,76$.

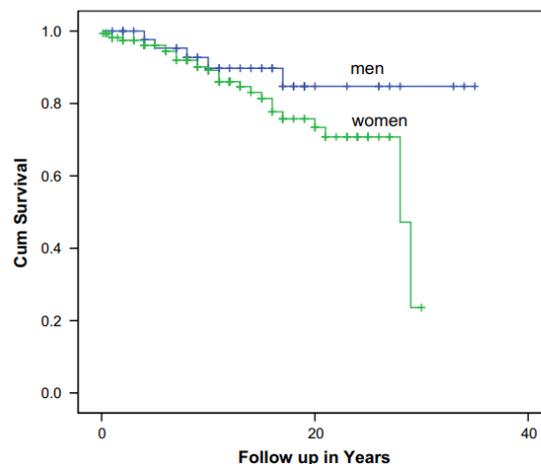


Diagramme 2 : Courbe de survie chez les hommes et femmes atteints d'HAI (15)

Et enfin, le risque de développer un CHC dans le cas de l'HAI est associé à la présence d'une cirrhose, comme c'est le cas pour les autres maladies chroniques du foie (68) (69).

Dans notre série, aucun des patients, ayant une fibrose avancée secondaire à l'HAI, n'as développé un CHC.

CONCLUSION

Dans cette étude qui se joint aux rares études retrouvées dans la littérature s'intéressant aux principales différences et points de divergences entre les hommes et les femmes concernant l'hépatite auto-immune, nous avons pu démontrer encore une fois qu'il s'agit d'une pathologie peu fréquente chez les hommes.

Les hommes se présentent généralement à un âge plus jeune par rapport aux femmes, ce qui n'a pas été démontré dans notre série.

Sur le plan clinique, conformément à la littérature, nous avons déduit que la fréquence des pathologies auto-immunes associées étaient plus basse chez les hommes par rapport aux femmes. Mais les manifestations cliniques étaient semblables chez les 2 groupes, le tableau d'ictère cholestatique était le mode de révélation le plus fréquent chez les deux sexes.

Nous n'avons pas pu démontrer une différence statistiquement significative concernant les paramètres biologiques hépatiques, mais nous avons remarqué un taux moyen élevé des IgG chez les hommes par rapport aux femmes. Le profil immunologique diffère définissant ainsi 3 sous-groupes différents d'HAI.

La fréquence de la fibrose hépatique avancée sur l'histologie était similaire chez les hommes et les femmes. Et les 2 groupes étaient traités principalement par le même schéma thérapeutique basé sur une combothérapie (Corticoïdes et immunosuppresseurs). La réponse au traitement était non satisfaisante chez les 2 groupes ; chez les femmes ceci peut être expliqué par le fait de l'inclusion même des patientes ayant un syndrome de chevauchement qui présente plus de risque de non réponse. Chez les hommes ceci rejoint les données de la littérature qui identifie le sexe masculin comme un facteur de risque de rechutes au cours du traitement. Malgré cela, l'issue à long terme et le pronostic à long terme est plus favorable chez les hommes atteints d'HAI que chez les femmes. Les raisons de ce phénomène restent obscures mais peuvent refléter l'effet du sexe sur les réponses immunitaires. Pour bien élucider ceci, des études multicentriques menées sur un large effectif de patients atteints d'HAI sont indispensables afin d'obtenir des conclusions consolidées par l'analyse statistique.

RESUMES

Résumé

Titre : Hépatite auto-immune : Y a-t-il des particularités chez les hommes ?

Auteur : Sara BELMAQROUT

Mots clés : Hépatite auto-immune, homme, sévérité, évolution.

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique grave qui survient dans le monde entier chez des individus masculins et féminins génétiquement prédisposés. Sa physiopathologie est multifactorielle.

C'est une pathologie à prédominance féminine. L'objectif de notre travail est de comparer le profil clinique, biologique, histologique et évolutif de l'HAI entre les patients de sexe masculin et féminin et de soulever les particularités de cette affection chez le sexe masculin.

Pour ce, nous avons mené une étude prospective descriptive et analytique sur une durée de 4 ans, de janvier 2019 à janvier 2023 au service d'hépatogastro-entérologie et proctologie de Médecine B, du CHU Ibn Sina de Rabat. Ont été inclus 14 patients atteints d'HAI ou de syndrome de chevauchement. Le diagnostic de l'HAI a été retenu en se basant sur les critères diagnostiques du score HAI simplifié EASL 2015, quant au diagnostic du syndrome de chevauchement il a été retenu en se basant sur les critères de Paris.

Le recueil et l'exploitation des données ont été réalisés à l'aide d'une fiche d'exploitation descriptive. L'étude analytique a été réalisée à l'aide du logiciel Spss...

Sur un total de 655 patients suivis en consultation spécialisée en hépatologie, 14 patients sont suivis pour une HAI (2,13 %).

L'âge moyen de nos patients est de $48,29 \pm 13,7$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 76 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic chez les femmes était de 47 ans et chez les hommes de 52,6 ans.

On note une nette prédominance féminine avec un sex ratio F/H de 4,6.

Pour établir une étude comparative, nous avons réparti nos patients en fonction du sexe.

L'étude analytique comparative n'a pas pu démontrer une différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Et pour cela des études multicentriques sont indispensables à l'avenir.

Summary

Title :Autoimmune hepatitis: Are there any particularities in men?

Author :Sara BELMAQROUT

Key words :Autoimmune hepatitis, man, severity, evolution.

Autoimmune hepatitis (AIH) is a serious liver disease that occurs worldwide in genetically predisposed male and female individuals. Its pathophysiology is multifactorial.

It is a predominantly female pathology. The objective of our work is to compare the clinical, biological, histological and evolutionary profile of AIH between male and female patients and to raise the particularities of this condition in males.

For this, we conducted a descriptive and analytical prospective study over a period of 4 years, from January 2019 to January 2023 at the hepato-gastroenterology and proctology department of Medicine B, of the CHU Ibn Sina in Rabat. Were included 14 patients with AIH or overlapping syndrome. The diagnosis of HAI was retained based on the diagnostic criteria of the EASL 2015 simplified HAI score, while the diagnosis of overlap syndrome was retained based on the Paris criteria.

The collection and exploitation of data were carried out using a descriptive exploitation sheet. The analytical study was carried out using the software Spss...

Out of a total of 655 patients followed in specialized hepatology consultation, 14 patients are followed for HAI (2.13%).

The average age of our patients is 48.29 ± 13.7 years with extremes ranging from 19 to 76 years.

The average age at diagnosis in women was 47 years and in men 52.6 years.

There is a clear female predominance with a sex ratio F/M of 4.6.

To establish a comparative study, we divided our patients according to sex.

The comparative analytical study could not demonstrate a statistically significant difference between the 2 groups.

And for this, multicenter studies are essential in the future.

ملخص

عنوان: التهاب الكبد المناعي الذاتي: هل هناك خصوصيات لدى الرجال؟

الكاتب: سارة بلمقروت

الكلمات الدالة: التهاب الكبد المناعي الذاتي ، الرجل ، الشدة ، التطور.

التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) هو أحد أمراض الكبد الخطيرة التي تحدث في جميع أنحاء العالم في الأفراد ذكورا وإناثا الذين لديهم استعداد وراثي. الفيزيولوجيا المرضية لها متعددة العوامل.

وهو من الأمراض التي يغلب عليها الطابع الأنثوي. الهدف من عملنا هو مقارنة الصورة السريرية والبيولوجية والنسجية والتطورية للـ AIH بين المرضى الذكور والإناث ورفع خصوصيات هذه الحالة عند الذكور.

لهذا ، أجرينا دراسة استباقية وصفية وتحليلية على مدى 4 سنوات ، من يناير 2019 إلى يناير 2023 في قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي والمستقيم في الطب B ، في CHU ابن سينا في الرباط. تم اشتمال 14 مريضاً مصاباً بمرض AIH أو متلازمة متداخلة. تم الاحتفاظ بتشخيص HAI بناءً على معايير التشخيص الخاصة بـ EASL 2015 درجة HAI المبسطة ، بينما تم الاحتفاظ بتشخيص متلازمة التداخل بناءً على معايير باريس.

تم جمع واستغلال البيانات باستخدام ورقة استغلال وصفية. أجريت الدراسة التحليلية باستخدام برنامج Spss ...

من إجمالي 655 مريضاً تمت متابعتهم في الاستشارات المتخصصة لأمراض الكبد ، تمت متابعة 14 مريضاً لـ HAI (2.13%).

متوسط عمر مرضانا هو 48.29 ± 13.7 سنة مع حدود قصوى تتراوح من 19 إلى 76 سنة.

كان متوسط العمر عند التشخيص عند النساء 47 سنة وللرجال 52.6 سنة.

هناك غلبة أنثى واضحة مع نسبة الجنس F / M من 4.6.

لإجراء دراسة مقارنة ، قمنا بتقسيم مرضانا حسب الجنس.

لم تستطع الدراسة التحليلية المقارنة إثبات وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين.

ولهذا ، تعد الدراسات متعددة المراكز ضرورية في المستقبل.

ANNEXE

- Anti-LC1
- Anti-LKM1
- Anti-Mitochondrie
- Anti-SLA
- Données histologiques :
 - Lésions histologiques typiques d'HAI : Oui
Non
 - Présence de fibrose avancée : Oui
Non
- Score HAI simplifié – EASL 2015
- Conduite thérapeutique :
 - Corticoïdes seules
 - Combothérapie : CTC + immunosuppresseurs
 - Mycophénolate Mofétil
 - Aucun traitement
- Réponse au traitement :
 - Réponse complète
 - Réponse partielle
 - Pas de réponse
- Evolution :
 - Décès : oui
Non

REFERENCES

1. *Treatment of autoimmune hepatitis.* **Manns, M. P., & Taubert, R.** 2014, Clinical Liver Disease.
2. *Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis.* **A. Floreani, P. Restrepo-Jiménez, M. F. Secchi et al.** 2018, Journal of Autoimmunity, vol. 95, pp. 133–143.
3. *The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis.* **IG., McFarlane.** 1998, Gut 1998;42:599–602.
4. *Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen.* **Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH.** 1987, Lancet .
5. *Hépatites auto-immunes: actualités diagnostiques et thérapeutiques.* **Corpechot, C., & Chazouillères, O.** 2010, La Revue de médecine interne.
6. *Autoimmune hepatitis. Nature Reviews Disease Primers.* **Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Czaja, A. J., Manns, M. P., Krawitt, E. L., Vierling, J. M., ... & Montano-Loza, A. J. (2018).** , 4(1), 1-21. 2018, Nature Reviews Disease Primers .
7. *The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis J Hepatol. Guidelines, European Association for the Study of the EASL Clinical Practice.* 2017.
8. *Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol.* **Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O et Poupon R.** 2006.
9. *Autoimmune hepatitis in southern Israel: A 15-year multicenter study.* **J. S. Delgado, A. Vodonos, S. Malnick et al.** 2013, Journal of Digestive Diseases, vol. 14, no. 11, pp. 611–618.
10. *Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives.* **K. J. Hurlburt, B. J. McMahon, H. Deubner, B. Hsu-Trawinski, J. L. Williams, and K. V. Kowdley.** 2002, The American Journal of Gastroenterology, vol. 97, no. 9, pp. 2402–2407.

11. *Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients.* **AJ., Czaja.** 2009, Semin Liver Dis.
12. *Cutting edge issues in autoimmune hepatitis.* **Liberal, R. et al.** 2016, J. Autoimmun. 75, 6–19 .
13. *Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis.* **Jiménez Rivera, C. et al.** 2015, Pediatrics 136, e1237–e1248.
14. *Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1.* **Donaldson, A. J. Czaja and P. T.** 2002, The american journal of Gastroenterology .
15. *Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis.* **Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA.** 2008, J Hepatol.
16. *The genetics of human autoimmune disease: a perspective on progress in the field and future directions.* **M. F. Seldin.** 2015, Journal of Autoimmunity.
17. *Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2.* **P. L. Bittencourt, A. C. Goldberg, E. L. R. Cancado et al.** 1999, The American Journal of Gastroenterology.
18. *Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis.* **M. D. Strettell, P. T. Donaldson, L. J. Thomson et al.** 1997, Gastroenterology.
19. *Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type autoimmune hepatitis.* **K. Yoshizawa, M. Ota, Y. Katsuyama et al.** 2005, Journal of Hepatology.
20. *Human leukocyte antigen class II haplotypes affect clinical characteristics and progression of type 1 autoimmune hepatitis in Japan.* **T. Umemura, Y. Katsuyama, K. Yoshizawa et al.** 2014, PLoS One.
21. *Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70-74 of the HLA-DRB1 molecule.* **Y. S. Lim, H. B. Oh, S. E. Choi et al.** 2008, Journal of Hepatology.

22. *HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: A meta- analysis.* **C. Duarte-Rey, A. L. Pardo, Y. Rodriguez-Velosa, R. D. Mantilla, J. M. Anaya, and A. Rojas-Villarraga,** 2009, *Autoimmunity Reviews*.
23. *rs10499194 polymorphism in the tumor necrosis factor- α inducible protein 3 (TNFAIP3) gene is associated with type-1 autoimmune hepatitis risk in Chinese Han population.* **E. Xu, H. Cao, L. Lin, and H. Liu,** “,” , vol. 12, no. 4, article e0176471, 2017. 2017, *PLoS One*.
24. *Meta-analysis: the relationship between CTLA-4 +49 A/G polymorphism and primary biliary cirrhosis and type I autoimmune hepatitis.* **E. Eskandari-Nasab, A. Tahmasebi, and M. Hashemi,** “,” , vol. 44, no. 4, pp. 331–348, 2015. 2015, *Immunological Investigations*.
25. *Nature Med.* **Amadori, A. et al.**
26. *Cell. Immunol.* **Huygen, K. & Palfliet, K.**
27. *Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis.* *Hepatology.* **A.J. Czaja, et al.** 1997.
28. *Autoimmune hepatitis.* **M. A. Heneghan, A. D. Yeoman, S. Verma, A. D. Smith, and M. S. Longhi,** 2013, *Lancet*.
29. *Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals.* **S. Vento, T. Garofano, G. Di Perri, L. Dolci, E. Concia, and D. Bassetti,** 1991, *The Lancet*.
30. *Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance.* **S. Vento, F. Cainelli, C. Renzini, and E. Concia,** “,” , vol. 350, no. 9087, pp. 1298-1299, 1997. 1997, *Lancet*.
31. *Detection of antibodies to hepatitis E virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis.* **P. Le Cann, M. J. Tong, J. Werneke, and P. Coursaget,** “” , vol. 32, no. 4, pp. 387–389,. 1997, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*.
32. *Autoimmune hepatitis type 1 after measles.* **S. Vento, F. Cainelli, T. Ferraro, and E. Concia,** 1996, *The American Journal of Gastroenterology*.

33. *Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals.* **S. Vento, L. Guella, F. Mirandola, F. Cainelli, G. Di Perri, M. Solbiati et al.** 1995, Lancet.
34. *Viruses and autoimmune liver disease,.* **M. P. Manns.** 1993, Intervirology.
35. *Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis.* **Czaja, A. J.** 2016, World Journal of Gastroenterology.
36. *Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis.* **R. Lin, L. Zhou, J. Zhang, and B. Wang,** “,” vol. 8, no. 5, pp. 5153–5160, 2015. 2015, International Journal of Clinical and Experimental Pathology.
37. *Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study.* **A. Licata, M. Maida, D. Cabibi et al.** 2014, Digestive and Liver Disease.
38. *Pathogenesis of autoimmune hepatitis,.* **R. Liberal, M. S. Longhi, G. Mieli-Vergani, and D. Vergani.** 2011, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.
39. *Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCV0 expression in mice.* **A. Ikeda, N. Aoki, M. Kido et al.** 2014, Hepatology.
40. *IL-17 and Th17 cells,.* **T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo.** 2009, Annual Review of Immunology,.
41. *Increase of chemokine interferon-inducible protein-10 (IP-10) in the serum of patients with autoimmune liver diseases and increase of its mRNA expression in hepatocytes.* **K. Nishioji, T. Okanoue, Y. Itoh et al.** 2001, Clinical and Experimental Immunology.
42. *Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management.* **Vierling, J. M.** 2015, Clin. Gastroenterol. Hepatol.
43. *Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis.* **Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al.** 2010, Gastroenterology.

44. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. **Liver**, **European Association for the Study of the**. 2015, J. Hepatol.
45. *Autoantibodies in liver disease*. **Czaja, A. J., & Homburger, H. A.** 2001, Gastroenterology.
46. *Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist*. **Meda, F., Zuin, M., Invernizzi, P., Vergani, D., & Selmi, C.** 2008, Autoimmunity.
47. *Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population*. **Boberg, K. M., Aadland, E., Jahnsen, J., Raknerud, N., Stiris, M., & Bell, H.** 1998, Scandinavian journal of gastroenterology.
48. *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging*. **Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., Manns, M., & Scheuer, P. J.** (1994)., 19(6), 1513-1520. 1994, Hepatology.
49. *Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group*. **Johnson PJ, McFarlane IG.** 1993, Hepatology.
50. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.** 1999, J Hepatol.
51. *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.** 2008, Hepatology .
52. *Autoimmune hepatitis and its variant syndromes*. **Ben-Ari Z, Czaja AJ.** 2001, Gut .
53. *Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis*. **Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al.** 1980, Gut.
54. *Treatment options for autoimmune hepatitis: A systematic review of randomized controlled trials*. **Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al.** 2010, J Hepatol.

55. *Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis.* **Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al.** 2018, J Hepatol.
56. *Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome.* **Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al.** 2005, Hepatology.
57. *Treatment response in patients with autoimmune hepatitis.* **Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, et al.** 2010, Hepatology .
58. *EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis.* **Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, et al.** 2015, J Hepatol.
59. *Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis.* **Johnson PJ, McFarlane IG and Williams R. . N.** 1995, Engl J Med.
60. *Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients.* **Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, et al.** 2011, J Hepatol .
61. *A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis.* **Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, et al.** 2016, Aliment Pharmacol Ther.
62. *Systematic review with meta-analysis: Mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis.* **Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, et al.** 2019, Aliment Pharmacol Ther.
63. *Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus as second-line therapy for patients with autoimmune hepatitis.* **Efe C, Hagstrom H, Ytting H, et al.** 2017, Clin Gastroenterol Hepatol.
64. *Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis.* **A. D. Yeoman, R. H. Westbrook, Y. Zen et al.** 2011, Hepatology.
65. *An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry.* **Terasaki, Y. Futagawa and P. I.** 2004, Clinical Transplants.

66. *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis.* **MA., Gleeson D and Heneghan.** 2011, Gut.
67. *Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis.* **Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, et al.** 2012, Hepatology.
68. *Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long term follow up in 473 Swedish patients.* **Werner, M. et al.** 2009, J. Hepatol.
69. *Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta analysis.* **Tansel, A. et al.** 2017, Clin. Gastroenterol. Hepatol.