

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2009

THESE N°: 125

Les hépatites auto immunes chez l'enfant
A propos de 06 cas

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Sarra EL KABBAJ

Née le 26 Avril 1983 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Hépatite – Auto immune – Enfant.

JURY

Mme. N. MOUANE

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. N. ERREIMI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. A. EL IDRISSE LAMGHARIE

Professeur Agrégé de Médecine Interne

JUGES

Mme. N. CHERRADI

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

Mr. T. MESKINI

Professeur Agrégé de Pédiatrie



୧ ◆ ୨ ◆ ୩ }
◆ ୪ ୫ ୬ ୭ ୮ ୯ ୧୦ ୧୧ ୧୨ ◆ ୧୩
୧୪ ★ ୧୫ ୧୬ ୧୭ ୧୮
୧୯ ୨୦ ୨୧ ୨୨ ୨୩ ◆ ୨୪
→ ୨୫ * ୨୬ ୨୭ ୨୮ ୨୯ ୩୦ ◆ ୩୧
୩୨ ୩୩ ୩୪ ୩୫ ୩୬ ୩୭ ୩୮ ◆ ୩୯
{ ୪୦ ୪୧ ୪୨ ୪୩ ୪୪ ୪୫ ୪୬

୧





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie

234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie

328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia

Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique

378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rgumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibteissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

* Enseignants Militaires

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

DÉDICACES

JE DEDIE CETTE THESE :

A MES CHERS PARENTS

En témoignage de ma profonde affection et ma grande reconnaissance, sachez que ce travail n'est que le fruit de vos sacrifices.

Que dieu vous garde.

JE DEDIE CETTE THESE :

A mon cher mari

Ta tendresse, ta compréhension, ton amour, ta bonté et ta noblesse faisant de toi un mari exemplaire.

A mon oncle Abdelkrim

Avec toutes ma gratitude, mes respects et mon amour, tout ce que je peux faire ; c'est remercier dieu de m'avoir donné un tel oncle.

A

Mes sœurs Abir et Ghita.

Mon frère Mouad.

Toute ma famille et mes amis.

REMERCIEMENTS

A

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Mme : N.MOUANE

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez fait le grand honneur en acceptant de présider le jury de ce modeste travail.

Nous vous prions de croire à l'assurance de notre haute considération respectueuse et dévoué.

A

NOTRE MAITR ET RAPPORTEUR DE THESE

Mme : N.ERREIMI

Professeur agrégé de pédiatrie

Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé minutieusement avec compétence, amabilité et patience malgré toutes vos occupations.

Votre amour de travail, votre compétence, vos qualités humaines et votre intérêt pour vos malades resterons pour le meilleur des exemples à suivre dans la vie professionnelle.

A

NOTRE MAITRE DE JURY THESE

Mr : E. LAMGHARI

Professeur agrégé de médecine interne

Votre savoir, votre rigueur et vos qualités humaines font toujours notre admiration.

Vous avez bien voulu accepter de juger notre travail, nous sommes conscients de l'honneur que vous nous faites.

Veillez croire à l'expression de notre gratitude et considération.

A

NOTRE MAITRE ET JURY DE THESE

Mr : N.CHERRADI

Professeur agrégé d'anatomie pathologique

Nous vous présentons nos vifs remerciement pour l'intérêt que vous avez bien porté à ce travail en acceptant d'être parmi notre jury.

Nous vous prions de trouver dans ce modeste travail l'expression de notre admiration et notre grand respect.

A

NOTRE MAITRE ET JURY DE THESE

Mr : T. MESKINI

Professeur agrégé de pédiatrie

Nous vous présentons nos vifs remerciement pour l'intérêt que vous avez bien porté à ce travail en acceptant d'être parmi notre jury.

Veillez croire à l'expression de notre gratitude et considération.

Abréviations

AAML	: anticorps anti muscle lisse
AAN	: anticorps anti nucléaires
ANTI-LKM1	: anticorps anti microsomes du foie et du rein
ANTI-LSP	: anticorps anti membranes hépatique
ANTI-LM	: anticorps anti microsome de foie
ASGPR	: anticorps anti récepteurs aux asialoglycoprotéines
ANTI SLA	: anticorps anti antigène soluble du foie
p-ANCA	: anticorps anti cytoplasme de polynucléaires
HAI	: hépatite auto-immune
GGT	: gammaglutamyl transférase
PAL	: phosphatases alcalines
ALAT	: alanine -aminotransférase
ASAT	: aspartate-aminotransférase
IgG	: immunoglobulines G
IgM	: immunoglobulines M
TP	: taux de prothrombine
NFS	: numération formule sanguine



Plan

PREMIERE PARTIE	1
1. Introduction	2
2. Définition	3
3. Historique	4
4. Physiopathologie	5
4.1 concept d'auto-immunité	5
4.2 Facteurs incriminés dans l'hépatite auto-immune	5
4.2.1 Les facteurs génétiques	6
4.2.2 Les perturbations du système immunitaire	9
4.2.2.1 Système antigène anticorps	9
4.2.2.2 rôles des lymphocytes	10
4.2.3 Les facteurs environnementaux	11
4.2.3.1 Xenobiotiques	11
4.2.3.2 Virus	11
5. Epidémiologie	13
6. Diagnostic	14
6.1 Caractéristiques cliniques	14
6.2 Caractéristiques biologiques	15
6.3 Caractéristiques histologiques	22
6.4 Diagnostic différentiel	23
6.5 Score diagnostic	24

6.6 Autres formes d'hépatites auto-immunes	28
6.6.1 Forme de chevauchement	28
6.6.2 Les formes associées	29
6.6.3 Les formes cryptogénétiques	30
6.6.4 Les formes de chevauchement	30
6.7 Classification	30
6.7.1 HAI type 1	30
6.7.2 HAI type 2	31
6.7.3 HAI type3.....	32
7. Evolution	33
8. Traitement	34
8.1 But du traitement	34
8.2 Moyens.....	34
8.2.1 Les corticoïdes	34
8.2.1.1 Prédnisone ou prédnisolone	34
8.2.1.2 Budesonide	34
8.2.2 Les immunosuppresseurs.....	35
8.2.2.1 L'azathioprine	35
8.2.2.2 la cyclosporine	35
8.2.3 L'acide ursodésoxycholique	36
8.2.4 Mycophenolate-mofétil	36

8.2.5 La transplantation	36
8.3 Indications.....	36
8.4 Modalités du traitement.....	38
8.4.1 Traitement initiale.....	38
8.4.2 Traitement de maintien.....	41
8.4.3 Traitement des rechutes	43
8.4.4 Traitement des échecs	44
Deuxième partie	46
1. Matériel	47
Observation 1.....	47
Observation 2.....	50
Observation 3.....	53
Observation 4.....	56
Observation 5.....	59
Observation 6.....	62
2. Résultats.....	65
3. Discussion	71
4. Conclusion	78
5. Résumé	80
6. Références bibliographiques	85



Première partie

1-Introduction

L'hépatite auto-immune est une pathologie d'étiologie inconnue, qui progresse spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique chez la plupart des patients.

D'après les observations cliniques et de laboratoires réalisés chez l'homme, il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour déclencher et faciliter le développement du processus inflammatoire.

Deux types d'hépatite auto-immune sont actuellement reconnus caractérisés par la présence d'auto anticorps avec une réactivité particulière dans le sérum des patients.

D'une part l'hépatite auto-immune type1 est caractérisée par la présence des auto-anticorps contre le muscle lisse, spécifiquement contre les filaments d'actine, associé ou non à la présence d'auto anticorps anti-noyaux. Elle est observée avec une incidence similaire partout dans le monde.

D'autre part l'hépatite auto-immune type2 est caractérisée par la présence d'auto-anticorps contre les microsomes du foie et du rein, qui reconnaissent une protéine réticulo-endoplasmique, d'auto anticorps anti-cytosol hépatique. L'hépatite auto-immune type2 est plus fréquente en Europe(45).

Les aspects cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques de l'HAI ainsi que les perspectives pronostiques et la stratégie thérapeutique actuelle seront analysés à travers l'étude des observations de 6 cas cliniques d'HAI suivis et traités dans le service de pédiatrie³ du CHU Ibn Sina de Rabat.

2-DEFINITION

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie de cause inconnue, évoluant par poussées, sans tendance à la guérison spontanée.

Trois éléments caractérisent cette maladie : la sévérité, l'association avec des phénomènes auto-immuns et la réponse au traitement immunosuppresseur.

L'hépatite auto-immune est une maladie sévère qui évolue spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique. Elle est associée à des phénomènes auto-immuns soit par la présence d'auto anticorps circulants, soit par l'association avec des maladies extra hépatique de pathogénie auto-immune. Elle répond généralement à un traitement immunosuppresseur même en présence d'une insuffisance hépatocellulaire.

Deux principaux types d'hépatites auto-immunes sont actuellement décrits :

- HAI type1 : caractérisée par la présence dans le sérum d'anticorps anti-muscle lisse et /ou antinucléaires.
- HAI type2 : caractérisée par la présence dans le sérum d'anticorps anti-réticulum endoplasmique et/ou anti-cytosol hépatique (71).

Récemment, le groupe international des HAI a proposé une grille de score qui permet de considérer le diagnostic comme certain ou probable selon la présence ou l'absence d'un certains nombre d'items(54,45).

3-HISTORIQUE

En 1940, l'hépatite auto-immune est connue initialement sous le nom d'hépatite chronique active par Waldenstrom ; plusieurs cas sont décrits avant cette date mais constamment attribués à une infection virale destructive du foie(11).

En 1956, l'hépatite chronique active est nommée hépatite lipoïdique par Gajdusek(11).

Un an après ; Lancet considère que seul un trouble d'origine immunologique peut expliquer la persistance de l'hépatite et la progression vers la cirrhose et il propose la Cortisone comme traitement bénéfique(11).

En 1960, les caractéristiques des anticorps sont définies par Bearn et Reynolds, notamment les anticorps anti nucléaires, les anticorps anti-muscle lisse et les anticorps anti-microsomes du foie ; Ces anticorps sont utilisés pour le diagnostic mais la relation avec la pathogénie n'est pas bien établie. Les auto-antigènes spécifiques sont très longtemps recherchés mais sans résultat. Le traitement est basé sur l'association de l'azathioprine et la prednisolone, ce traitement a prouvé son efficacité et il reste utilisé jusqu'à nos jours(11).

En 1965, l'hépatite auto-immune est nommée pour la première fois par Mackay(76).

En 1993, l'hépatite auto-immune est considérée comme une entité à part surtout avec le développement de l'immunofluorescence(97).

4-Physiopathologie

4-1 Concept d'auto-immunité

C'est un état pathologique d'un organisme qui produit des anticorps contre ses propres constituants. 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 modification des peptides présentés à la surface des cellules de l'organisme, ce qui aboutit à une rupture de continuité et ainsi à une production d'auto-anticorps(126).

4-2 Facteurs incriminés dans l'hépatite auto-immune

L'HAI est une maladie 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.

4-2-1 Les facteurs génétiques

α -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 (53, 54, 55, 56, 57, 58,59).

Grace à l'utilisation de méthodes d'application telles que le « polymérase Chain Réaction » (PCR), il est possible de mieux préciser les typages HLA des patients atteints d'hépatite auto-immune. Il est noté que 81% des patients ont le phénotype VRB3* 0101 ou DRB1* 0401(28,134). Il s'avère ainsi, par déduction, que le résidu Lysine en position 71 de l'hélice α de la molécule DR β qui est chargé négativement rend compte de cette susceptibilité. Ainsi, grâce à cet aminé chargé négativement, l'interaction molécule HLA-peptide auto-antigénique chargé positivement récepteur T est favorisée.

L'allèle C4Q0 correspondant à la délétion du gène C4 est mis en évidence chez environ 50% des patients présentant soit une HAI de type 1 soit une HAI de type 2(26,38).

Le gène tumor necrosis factor (TNF – α) est très étudié en tant que gène candidat pour la survenue de maladie auto-immune. Le TNF α représente un élément déterminant dans la réponse immune. Plusieurs polymorphismes pour ce genre sont identifiés. Quatre polymorphismes sont présents dans la région promotrice du gène et un polymorphisme est localisé au niveau du premier exon. Bien que la production de TNF α se situe à un niveau post-

transcriptionnel, la réponse individuelle TNF α est génétiquement déterminée. Beaucoup d'études se sont focalisées sur la position 308 du promoteur, siège d'un variant biallélique. L'allèle commun est le TNF-308G (TNF1), l'allèle variant TNF308A (TNF2), ce dernier allèle est associé à des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la maladie cœliaque et la cholangite sclérosante primitive. Toutefois, on ne sait pas si l'allèle TNF2 s'associe à une augmentation de production du TNF- α constitutif et inductible.

Des études montrent qu'il existe une association entre le variant TNF 2 et la survenue d'une hépatite auto-immune de type 1 ; les patients ayant ce type de variant ont une évolution clinique plus défavorable(20). Cependant, Duclos-Vallée et al ne confirment pas cette association chez les patients atteints d'HAI type 1 et d'HAI type 2(41).

L'ensemble de ces résultats doit être interprété de manière prudente en sachant que les loci du TNF- α et DRB1 sont très proches l'un de l'autre (< 1000 bases).

En ce qui concerne les gènes codant pour les protéines antigéniques, il est démontré au sujet du gène CYP2D6, auto antigène des anticorps anti-LKM1, qu'il n'existe pas de différence entre les polymorphismes des fragments de restriction de la population malade et ceux de témoins normaux(17). Si des modifications importantes dans la structure du gène peuvent être exclues, la présence de mutations ponctuelles au niveau de régions critiques du gène ne peut être éliminée.

Rappelons que dans le syndrome polyendocrinien auto-immun de type 1, il existe une mutation ponctuelle d'un gène qui code pour un facteur transcriptionnel (AIRE)(31) . Les efforts actuels se concentrent sur des prédispositions génétiques concernant des gènes de co-stimulation, en particulier pour l'activation T cellulaire, la production de cytokines et la configuration de récepteur T. Le degré d'influence de gènes promoteurs du gène du CMH tels que CTLA-4, TCR-b et l'allotype Ig mérite d'être étudié (31).

b-Gènes de sévérité

Les variantes alléliques HLA DRB3* 0401 constituent des facteurs de sévérité de la maladie. 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(31,40).

Le tableau suivant montre le risque relatif correspondant au statut allélique(tab 1).

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

Tableau 1 : Risque relatif correspondant au statut allélique

4-2-2 Les perturbations du système immunitaires

4-2-2-1 Système antigène-anticorps

De nombreux antigènes sont individualisés tels que les filaments d'actine ou filaments fins, la protéine CYP2D6 cible des anticorps anti-LKM1, ou encore la formiminotransférase cyclodéaminase cible des anticorps anti-LC1 (50, 63,75).

L'immunité humorale est très bien étudiée au sujet des anticorps anti-LKM1. 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 anti-LKM1, le tripeptide TWD (tyrosine, tryptophane, asparagine), en position 261-263 étant essentiel à la réaction antigène-anticorps. Le site anti-génétique 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, herpes 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(42).

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 (128, 130,112). 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 (131, 66, 67,87).

4-2-2-2 Rôle des lymphocytes

Les cellules T auto-réactives peuvent dans certaines conditions échapper au phénomène de « sélection négative » qui consiste à la destruction de lymphocytes T autoréactives. Les cellules T auto-réactives peuvent alors être activées par certains complexes moléculaires HLA en association avec certains « peptides du soi ». Ce phénomène est bien étudié grâce au modèle murin de

thymectomie néonatale qui, dans certains cas, peut induire une hépatite auto-immune(124).

Les virus peuvent induire un phénomène auto-immun en favorisant la production de cytokines qui permettent d'activer des cellules T auto-réactives et de réguler la présentation antigénique. Par exemple, des séquences rétrovirales endogènes sont mises en évidence chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive et d'hépatite auto-immune(89).

Malgré la caractérisation des différents auto-antigènes, de nombreux progrès restent à réaliser dans la compréhension de la pathogénie des HAI.

Il est essentiel de définir le rôle exact des auto-anticorps et les mécanismes qui conduisent à l'activation de l'immunité cellulaire et humorale.

4-2-3 Les facteurs environnementaux

4-2-3-1 Xenobiotiques

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(71).

4-2-3-2 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 B.
- Libération de cytokines.
- Génération d'anticorps anti-idiotypiques ou formation de complexes immuns(71)

5-EPIDEMOLOGIE

L'HAI est une pathologie rare, cependant elle présente une large prévalence dans les différentes populations.

La prévalence est variable selon les continents :

- En Europe du Nord l'HAI a une prévalence de 17 cas par 100.000 et une incidence de 1,9 par 100.000 par an (10 ,6).
- Au Japon l'incidence est juste 0,015 par 100.000 habitant par an(90).
- En Europe occidentale HAI compte 20% des hépatites chroniques.
- En Brésil l'HAI ne représente que 5 à 10%.

L'incidence des HAI chez l'enfant est en augmentation régulière ,faute d'études épidémiologiques , on peut estimer que l'HAI contribue pour 3-5 nouveaux diagnostics par an pour un centre de référence Européen de troisième niveau, affectant autour de 1.2 à 2.5 %des patients du même centre et qu'elle représente autour de 50% de toutes les hépatite chroniques suivies par le même centre(71).

Cette maladie touche les sujets de sexe féminin plus que les sujets de sexe masculin avec un sexe ratio de 9/2 (85).

Il est démontré que l' HAI touche toutes les races ainsi que tous les âges sont concernés .Cependant l'HAI est considérée principalement comme pathologie pédiatrique ; en effet 40% des HAI type 1 et 80% des HAI type 2 sont vu pendant l'enfance et l'adolescence.

6-DIAGNOSTIC

6-1 Caractéristiques cliniques

Les signes cliniques de l'HAI sont très variables et l'évolution est très longue et elle est caractérisée par des périodes de poussées et de rémission ; de ce fait les tableaux cliniques sont variables et hétérogènes.

Le spectre de présentation varie entre la forme asymptomatique jusqu'au tableau d'hépatite fulminante (44). Cependant trois présentations d'HAI peuvent être décrites(55) :

1-Tableau d'hépatite aigue :

On peut voir un syndrome d'hépatite aiguë chez 40% des patients (des symptômes non spécifiques : asthénie, nausée, vomissement, anorexie, douleur abdominale, un ictère avec urines foncés et selles décolorées) quelque enfant particulièrement avec des anti LKM 1 positive présentent une hépatite aigue avec une encéphalopathie hépatique.

2-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.

3-Tableau d'hypertension portale:

On trouve ce tableau chez 10% de patients, il n'y a d'antécédent d'ictère. Le diagnostic est porté devant Les complications d'hypertension portale : Splénomégalie, hématurie et amaigrissement (47).

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.

6-2 Caractéristiques biologiques

Les éléments biologiques notés lors d'une HAI n'ont rien de spécifiques, cependant la corrélation clinique et les arguments biologiques permet d'orienter le diagnostic. Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation de l'activité des transaminases (d'intensité très variable) et parfois de la bilirubinémie. L'insuffisance hépatique peut être notés chez presque la moitié des patients au moment du diagnostic est révélée par la constatation d'une hypoalbuminémie et d'une diminution plus ou moins sévère des facteurs de coagulation ;un élément plus précis d'orientation est l'augmentation très fréquente mais non constante de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG (48,55); Les anticorps anti-LKM1 sont retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune ; La recherche de ceci est

très utile pour le diagnostic et la prise en charge précoce. Les auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (p-ANCA) sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur polynucléaire, Le titre de ces anticorps est extrêmement variable et oscille entre 1/100 et 1/500.000. Cette méthode doit être appliquée dans des laboratoires spécialisés et habitués à la détection et à la lecture des résultats ; Il est important de noter que l'immunofluorescence indirecte est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. En seconde intention, des techniques complémentaires (Western blot, Dot blot, Elisa) peuvent être utilisées pour mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres auto-anticorps, anti SLA (Soluble Liver Antigen) en particulier. Grâce à la découverte des antigènes par les auto-anticorps cibles, l'utilisation des peptides synthétiques représentant des épitopes des auto-antigènes permet la détection d'auto anticorps avec une grande sensibilité, et spécificité. Certains Auto-anticorps comme ceux contre les antigènes solubles du foie et les anticorps contre le récepteur des asialoglycoprotéines, ne sont pas caractéristiques d'un type d'hépatite auto-immune et sont détectables seulement dans les laboratoires spécialisés. Leur valeur diagnostique est encore discutable surtout à cause de la difficulté de leur détection dans la plupart des centres cliniques.

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 ; Le tableau suivant montre les différents auto-anticorps rencontrés dans l'HAI type 1 et 2.

Auto-anticorps (Antigène)	HAI type 1	HAI type 2
AAML (F-active)	+	-
AAN (variés)	+	-
LKM ¹ (CYP2D6) ⁵	-	+
LC ² (FTCD) ⁶	-	+
SLA ³ (tRNP (ser) ⁷)	+	+
ASGER ⁴	+	+

Tableau 2 : Marqueurs sérologiques chez les patients avec hépatite auto-immune(133).

¹ : Antimicrosomes de foie et de rein (anti-liver-kidney microsomes = LKM)² : Anticytosol hépatique (anti-liver cytosol =LC)³ : Anti-antigène soluble du foie (anti-soluble liver antigen = SLA)⁴ : Anti-récepteur des asialoglycoprotéines (anti-asialoglycoprotein receptor = ASGPR)⁵ : Cytochrome P4502D6⁶ : formiminotransferase cyclodéaminase⁷ : Ribonucléoprotéine.

Les trois anticorps à demander en pratique courante dans l'HAI sont les anticorps anti-muscle lisse (AAML), les anticorps anti-nucléaires (AAN) et les anticorps anti microsomes de foie et de rein (anti-LKM).

6-2-1 Anticorps anti-muscle lisse (AAML).

Les AAML sont présents dans 80% des HAI de type I et leur présence est un des critères de diagnostic. Le marqueur le plus spécifique reste l'anticorps anti-muscle lisse à spécificité anti actine. Mais d'une part, ces anticorps anti actine ne sont retrouvés que dans 50% des HAI à Hauts titres d'AAML. D'autres parts, ils sont présents dans quelques cas d'hépatite virale B ou C ou de cirrhose biliaire primitive (48). La détection se fait par immunofluorescence indirecte sur coupe de foie, rein et estomac de rat. Le typage se fait également par immunofluorescence (55,16).

6-2-2 Anticorps antinucléaires (AAN)

Ces anticorps sont présent dans les HAI de type I, mais ils ne sont pas spécifiques. Leurs cibles nucléaires sont variables et peuvent être l'acide désoxyribonucléique (ADN), des acides ribonucléiques (ARN), des histones ou des protéines nucléaires comme la cycline A (127) les anticorps dirigés contre l'acide désoxyribonucléique (ADN) double brin auraient un intérêt particulier dans l'HAI de type I(33).

6-2-3 Anticorps anti microsomes de foie et de rein (ANTI-LKM)

Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes de la fraction microsomale de cellules hépatiques et rénales.

Les anticorps anti-liver / Kidney microsome antibodies (LKM1) ont pour cible principale le cytochrome O-4502D6 (CTP2D6) qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments(92). Les anticorps anti-LKM1 n'ont

jamais été retrouvés chez les sujets déficients en CYP2D6 (10% des caucasiens)(92). Au cours des hépatites auto-immunes (HAI), ils définissent l'HAI de type II.

Ils peuvent être présents dans les hépatites chroniques C, mais dans ce cas reconnaîtraient des épitopes différents du CYP2D6 (86,133) Quatre épitopes reconnus par les anti-LKM1 ont été identifiés. Le principal présente une séquence de six acides aminés qui est également retrouvée dans l'herpès simplex virus qui pourrait donc jouer un rôle déclenchant dans la pathologie des HAI de type II(92).

Les anticorps anti-LKM2 sont mis en évidence dans les hépatites à l'acide tiénilique qui n'est plus commercialisé.

Les anticorps anti-LKM3 sont initialement décrits dans l'hépatite delta(114). Ils peuvent être retrouvés dans 10% des HAI de type II. Ils reconnaissent des épitopes des uridines diphosphate (UDP)-glucuronyltransférases (UGT) de type I(113).

6-2-4 Autres anticorps

Dans certains cas, soit 20% des cas la recherche aussi bien des AAML ainsi que les AAN et des anticorps ANTI- LKM1 reste négatifs,

Dans ces cas seulement, il est utile de faire la recherche d'autres auto-anticorps qui malheureusement n'est effectuée que dans certains laboratoires hyperspécialisés(82).

6-2-5 Anticorps anti antigène soluble du foie (ANTI-SLA)

Ces anticorps sont spécifiques des HAI et leur présence confirme donc le diagnostic. Cependant, ils ne sont présents que dans 30% des cas en association ou non avec d'autres auto-anticorps et leur recherche ne peuvent pas être faite par des tests de routine. Il paraît qu'ils ne peuvent pas coexister avec les anti-LKM1(92). L'antigène reconnu par ces anticorps, est actuellement identifié, il est assimilé aux cytokératines 8 et 18 ou par la glutathion S transférase. Il s'agit d'une protéine de 422 acides aminés présente dans la fraction soluble des hépatocytes dont la fonction n'est pas encore connue(39). Il a été suggéré que la présence des anti-SLA définissait une HAI particulière (de type III)(69), mais cette hypothèse n'est généralement pas admise (25,119)

Ces anticorps anti-SLA sont identiques aux anticorps anti fraction soluble du foie et du pancréas(92).

6-2-6 Anticorps anticytosol du foie (ANTI-LC1)

Ces anticorps antifraction cytosolique du foie (liver cytosol (LC)) sont dirigés contre la formiminotransférase cyclodéaminase (63,80) Ils sont très évocateurs d'HAI de type II mais peuvent, quoique rarement, être présents dans d'autres affections auto-immunes du foie (51) Ou en cas d'hépatite C (65) Leur détection se fait par immunofluorescence indirecte sur foie, rein, et estomac de rat, éventuellement confirmée par immuno diffusion ou weston blot.

6-2-7 Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à fluorescence péri-nucléaire (pANCA).

Ces anticorps anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) sont dirigés contre des composants cytoplasmiques (c) des polynucléaires (p). Il existe deux formes. Les cANCA qui marquent l'ensemble du cytoplasme et le pANCA qui se fixent dans la région périnucléaire.

Les antigènes cibles de ces pANCA dans les HAI est la cathepsine G et des protéines chromosomiques, différentes des histones, appelées protéines HMG (pour high mobility group) de type I ou II (109). La présence d'ANCA, d'après Van Den Berg et Orth. Serait corrélée avec l'activité de la maladie et l'existence d'une cirrhose.

6-2-8 Anticorps anti-récepteurs aux asialoglycoprotéines (ASGPR)

Ces anticorps sont observés dans 75% des cas d'HAI et sont souvent positifs en même temps que les anticorps anti SLA(82). Une réponse cellulaire dirigée contre les ASGP-R a été observé dans 37% des cas d'HAI(68,104).

6-2-9 Autres auto-anticorps.

Anticorps anti microsomes de foie (ANTI-LM)

Les anticorps anti-LM sont dirigés contre CYP1A2 mais ne reconnaissent que le tissu hépatique et non rénal (12). On les observe dans les hépatites

médicamenteuses (dihydralazine) et les HAI dans le cadre du syndrome poly glandulaire auto-immun de type I. (103)

Anticorps anti-HSP70 (heat shock protein)

Ces anticorps sont trouvés chez environ 50% des patients atteints de CBP ou d'HAI, à peu près comme dans le LED, contre 10% environ en cas d'hépatite virale B ou C chronique ou en cas de polyarthrite rhumatoïde. La présence de ces anticorps peut avoir un intérêt pour la compréhension des maladies auto-immunes, mais l'absence de spécificité actuellement reconnue enlève tout intérêt diagnostique à cette recherche(107).

Anticorps anti membrane hépatique (ANTI-LSP)

Ces anticorps liver specific protein (LSP) ont été décrits dans les hépatopathies chroniques virales et non virales (64). Le récepteur des asialoglycoprotéines fait partie des constituants antigéniques fixant ce type d'anticorps(83). Sa spécificité hépatique fait évoquer un rôle de cet antigène dans l'apparition des HAI.

6-3 Caractéristiques histologiques

Sur le plan histologique, les différents sous type d'HAI ne peuvent être différenciés. L'HAI est caractérisée par une inflammation lymphoplasmocytaire portale et périportale avec nécrose parcellaire d'intensité variable. Il existe également une nécrose lobulaire avec renforcement autour des veines centrolobulaires.

Parfois, la nécrose est plus étendue, réalisant une nécrose en pont d'un espace à l'autre ou d'un espace à une veine centrolobulaire. La fibrose est souvent importante au moment du diagnostic avec une fibrose portocentrale ou une cirrhose constituée. Certains paramètres histologiques sont évocateurs de l'origine auto-immune : l'intensité de la nécrose parcellaire, l'abondance de plasmocytes dans l'infiltrat portale, la topographie centrolobulaire de la nécrose lobulaire, la présence d'une disposition en rosettes des hépatocytes.

Un aspect particulier représenté par la présence d'hépatocytes en forme de cellules géantes pourrait correspondre à une forme particulière d'HAI qui peut se présenter sous une forme fulminante(7,118)

6-4 Diagnostic différentiel

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 les diagnostics indiqués dans le tableau n 3, dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM en l'absence d'anticorps anti-mitochondrie pour éliminer une cholangite sclérosante ou une cirrhose biliaire primitive. (97).

Révélation sous forme d'hépatite chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
Hépatite B	Hépatite A
Hépatite B et D	Hépatite B, B-D
Hépatite C	Hépatite C
Stéato-Hépatite (NASH)	Hépatite E
Hépatites médicamenteuses	Virus d'Epstein-Barr
Maladie de Wilson	Virus herpès simplex
Hémochromatose	Cytomégalovirus
Déficit en alpha-antitrypsine	Hépatites médicamenteuses
Cirrhose biliaire primaire	Maladie de Wilson

Tableau 3: Diagnostic différentiel des HAI

6-5 Score diagnostic

6-5-1 Le score de l'International autoimmune hepatitis group

L'International Autoimmune Hepatitis Group, (IAIHG) a établi un score en 1992 afin de rechercher pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées ultérieures (56). Ce score comporte des critères négatifs (diagnostic 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'HAI. Chacun des paramètres est coté d'une cotation. Le score total donne

une évaluation de la probabilité du diagnostic. Le diagnostic est considérée 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(93).

Une deuxième version du score de l'IAHI ayant pour but d'augmenter sa spécificité est publiée en 1999 (3). 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, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun.

L'absence de critères totalement spécifiques rend nécessaires l'utilisation de critères diagnostiques négatifs. Le diagnostic d'HAI est donc en grande partie un diagnostic d'exclusion(92).

Item	Score	Item	Score
Sexe		Auto-Ac(AAN, AML, ALKM) ⁽⁵⁾	
Masculin	0	>1/80	+3
Féminin	+2	1/80	+2
		1/40	+1
		>1/40	0
M.auto-immune associée ⁽¹⁾	+2	Anticorps anti-mitochondries +	-4

¹⁾ présence d'une maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré. ⁽²⁾

Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs, ou sur cellules Hep2 pour les AAN.

Item	Score	Item	Score
Prise de médicament ⁽³⁾		Histologie :	
Oui	-4	- Nécrose parcellaire	+3
Non	+1	- Infil.lympho-plasmocytaire	+1
		- Rosettes	+1
		- Aucun de ces signes	-5
		- « signes biliaires » ⁽⁴⁾	-3
		- Autres signes ⁽⁵⁾	-3
Alcool		Autres marques ⁽⁶⁾	
>60 g/j	2	Autres autoanticorps	+2
<25 g/j	+2	HLA DR3 ou DR4	+1

⁽³⁾ prise récente d'un médicament. ⁽⁴⁾ « Signes biliaires » : signes évidents de CSP ou de CBP, prolifération nodulaire, cholangiolite ou dépôt de cuivre. ⁽⁵⁾ Autres marqueur historiques évoquant une autre étiologie que l'HAI. ⁽⁶⁾

Item	Score	Item	Score
Manqueurs viraux ⁽³⁾		Diagnostic	
Absents	+3	CERTAIN :>17	
Positives	-3	PROBABLE : 12 à 17	
γ-globulines		Traitement ⁽⁹⁾	
>20 g/l	+3	Réponse complète	+2
15-20 g/l	+2	Rechute à l'arrêt	+3
10-15 g/l	+1		
<10 g/l	0		
Pal/ALAT ou ASAT ⁽⁴⁾			
< 1,5 N	+2		
1,5-3 N	0		
>3 N	-2		

⁽⁷⁾ : Marqueurs des virus A, B et C. En cas de doute, les marqueurs de virus EDV et CMV doivent être réalisés. ⁽⁸⁾ PAL et transaminases ALAT ou ASAT exprimées en multiples de la valeur supérieure de la normale. ⁽⁹⁾ Réponse au traitement : *Complète : L'un ou les 2 paramètres suivants : Amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des γ-globulines, et de la bilirubine, dans l'année suivant la mise en outre du traitement, et durant au moins 6 mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minime ou l'un ou les 2 paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et amélioration d'au moins 50% des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant à baisser au-dessous de 2 fois la limite supérieure de la normale dans les 6 mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l'année, une activité histologique minime. *Rechute : L'un ou les 2 paramètres suivants : augmentations des transaminases au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale, ou biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition des signes suffisante pour obliger à réintroduire le traitement, accompagnée d'une réaugmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme ci-dessus.

6-5-2 Le score diagnostic chez l'enfant

L'utilité de l'IHIG score système n'est pas bien définie chez l'enfant, surtout que certains critères n'ont pas de significations en pédiatrie comme le taux d'alcool.une étude rétrospective faite sur 28 enfant montre que ce score est valable en pédiatrie néanmoins les enfants d'autres catégorie(autres maladies chroniques auto-immune du foie) nécessite une imagerie biliaire(98).

Les limites de cette étude sont sa nature rétrospective, le nombre limité de patients et l'absence d'imagerie biliaire pour tous les patients. Des études plus larges doivent déterminer la sensibilité et la spécificité des GGT dans l'IHIG pour l'enfant.

6-6 autres formes d'hépatites auto-immunes.

6-6-1 Forme de chevauchement.

La présence de signe de cholestase Biologique (phosphates alcalines supérieur à quatre fois la normale) ou histologique (cholangite destructive) doit faire rechercher l'association à une cirrhose biliaire primitive ou à une cholangite sclérosante primitive.

Des études récentes ont montré que 10 à 20% des patients présentent une CBP étaient atteints d'une HAI définie soit par les critères conventionnelles ou bien en utilisant la grille de Score diagnostic international (9,1). Un Syndrome frontière ente cholangite sclérosante primitive et HAI est rapporté et le terme de cholangite sclérosante auto-immune est proposé chez l'enfant. Bien sûr, dans cette forme, des signes de cholangiopathie sont présents .des cas d'overlap syndrome chez l'enfant sont décrit dans la littérature (98).

6-6-2. les formes associées.

L'HAI peut être associée à plusieurs maladies auto-immunes

Une association qui mérite une analyse particulière est celle d'une hépatite auto-immune de type 1 avec une maladie cœliaque surtout chez l'enfant avec un pourcentage de 4% à 6,4%. Il faut remarquer que dans la plupart des cas de maladies cœliaque avec une augmentation des enzymes hépatique, cette perturbation est corrigée par un régime sans gluten, dans des cas plutôt rares, une hépatite chronique active peut se trouver dans la biopsie hépatique et un traitement immunosuppresseur est alors nécessaire(108).

Le syndrome polyglandulaire peuvent être associé dans certains cas chez l'enfant .c'est une maladie autosomique récessive avec une pénétrance de 100% liée à une mutation unique(71).

HAI type 1 et 2	HAI type 1	HAI type 2
Diabète	Arthrite chronique juvénile	Vitiligo auto-immune
Glomérulonéphrite	Erythème polymorphe	Thyroïdite auto-immune
Anémie hémolytique	purpura	Maladie de graves
Thrombocytopénie auto-immune		Polyendocrinopathie auto-immune
Maladie cœliaque		Alopécie en aires

6-6-3. formes cryptogénique

Elles sont soumises aux critères diagnostiques de l'HAI. Les observations cumulant un Score supérieur à dix points (avant thérapeutique) ou inférieur à 12 points (après corticothérapie) sont reclassées comme HAI probable et se confondent avec le groupe d'HAI Séronégative(37).

6-6-4. Les formes de chevauchement avec l'hépatite virale C

Cumulant une sérologie virale de l'hépatite C et associées à des signes immunologiques et /ou des indices histologiques compatibles avec une HAI(37).

6-7 Classifications

L'identification en immunofluorescence indirecte (IFI) des différents auto - anticorps présents dans le Sérum des patients permet la définition des deux type principaux d'HAI actuellement reconnus par l'ensemble des hépatologues et des immunologistes.

6-7-1. HAI de Type 1.

L'HAI de type 1, la forme la plus fréquentes, s'associe à la présence dans plus de 95% des cas d'auto-anticorps anti muscle lisse de spécificité anti-actine, caractérisées en IFI par une fluorescence des microfilaments du cytosquelette. Les anticorps anti-nucléaires de tous types peuvent s'y associées ou êtres isolés.

6-7-2. HAI de Type 2

L'HAI de type 2 touche fréquemment les patients d'un âge inférieur à 20 ans, est définie par la présence d'auto anticorps antimicrosomes de foie et de rein (anti LKM 1). Ils sont caractérisés en IFI, par une fluorescence homogène du cytoplasme des hépatocytes et une fluorescence plus faible dans les cellules de la troisième portion des tubes contournées proximaux rénaux de rat. Ces anticorps sont dirigés contre l'isoenzyme CYP2D6 de la Superfamille des cytochromes P 450 , dans 30% des cas ils peuvent être associées à la présence d'anticorps anti cytosol du foie(80).

Dans 10% des cas les anticorps anti LC1 représentent le seul marqueur immunologique des HAI type 2, en outre ils pourraient représentés un marqueur de bon pronostic(5).

6-7-3.L'HAI type3.

L'individualisation d'un type 3 d'HAI par Manns en 1987 (78) sur la présence d'anticorps anti-soluble lever antigène est (SLA) aujourd'hui abandonnée, en effet ces anticorps sont désormais considérés comme un marqueur très spécifique des HAI 1 (5). Ce tableau montre les différents auto-anticorps qui peuvent exister soit dans l'hépatite auto-immune type 1 ou type 2.

	Auto anticorps spécifique	Auto anticorps présents de façon occasionnelle
Type 1	Antinucléaire anti muscle lisse anti récepteur à l'asialoglycoprotéine	Antimithochondries anti soluble lever antigen antiprotéines de foie et du pancréas Anca
Type 2	Anti – LKM 1 anti lever cytosol type 1	Antinuclears Ancas

Tableau n 6 : les auto-anticorps dans les deux types d'HAI.

7-EVOLUTION

Il est important de noter que l'évolution est fluctuante et en conséquence, une amélioration biologique spontanée peut être observée transitoirement.

Globalement, le pronostic a 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 (110). 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 (101).

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(39).

Les patients avec HL A DR 4 constituent un groupe caractérisé par un âge plus élevé et un meilleur pronostic.

8-TRAITEMENT

8-1 But du traitement

L'objectif principal du traitement est d'obtenir une rémission clinique et biologique stable

8-2 moyens

8-2-1 les corticoïdes

8-2-1-1prédnisone ou prédnisolone

Corticoïdes de synthèse utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs à forte doses.

Sans détailler les effets secondaires des corticoïdes, mentionnons simplement l'utilité d'une supplémentation calcique et potassique, de vitamine D.

8-2-1-2 le budésonide

C'est un corticoïde de seconde génération caractérisé par des effets systémiques très atténués en raison d'un fort métabolisme de premier passage hépatique

8-2-2 les immunosuppresseurs

8-2-2-1 l'azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques, agissant principalement sur les lymphocytes T, mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques.

Les effets secondaires de l'azathioprine sont:

- toxicité hématologique: essentiellement leucopénie réversible lors de la réduction de la posologie, plus rarement thrombopénie et/ou anémie
- rares: fièvres et éruptions cutanées imposant l'arrêt, nausées vomissement, diarrhée, myalgies, chute de cheveux généralement modérée.
- fréquence accrue des tumeurs malignes lymphoréticulaires et épithéliales.

Durant le traitement par l'azathioprine une surveillance régulière de l'hémogramme s'impose.

8-2-2-2 la cyclosporine

Polypeptide immunosuppresseurs agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T amplificateurs des interleukines ou lymphokines, sans diminuer l'hématopoïèse ni modifier les fonctions des phagocytes.

8-2-3 l'acide ursodésoxycholique

Après administration orale, AUDC est absorbé dans l'intestin, il est conjugué dans le foie à la glycine et à la taurine et secrète dans la bile.

Il subit ensuite une circulation entérohépatique par réabsorption active au niveau de l'intestin terminale. Administré à la dose de 15 mg/kg/JOUR, cet acide biliaire devient l'acide biliaire prédominant dans le sérum et dans la bile.

L'AUDC a un effet anticholestatique, un rôle immunomodulateur et il induit la mort cellulaire par apoptose au niveau des hépatocytes et des cellules biliaires.

8-2-4 mycophenolate-mofetil

Ce médicament est utilisé avec succès en association avec les corticoïdes chez les patients qui ne tolèrent pas l'azathioprine ou qui ne répondent pas au traitement standard. Il constitue une alternative thérapeutique(8).

8-2-5 la transplantation

La transplantation hépatique doit être discutée en cas d'insuffisance hépatique terminale (126) ou en cas de formes subfulminantes (117). Dans ce dernier cas, il n'a pas été noté de récurrence de la maladie initiale sur le greffon sous réserve du manque de recul.

8-3 Indications

Les indications dites « absolues » correspondent aux patients inclus dans les 3 grands essais thérapeutiques historiques menés dans les années 1960-70

(Royal Free Hospital (29), Mayo Clinic (11,88) et King's College Hospital (88), et ayant montré l'effet bénéfique majeur du traitement. Dans les formes moins sévères, en particulier celles caractérisées par une activité des transaminases peu élevés, les indications sont moins claires car l'histoire naturelle de ces formes est très mal connue, d'autant plus que les rares séries publiées comportaient très probablement des hépatites chroniques C. Les indications du traitement sont détaillées dans le tableau 7

Les auteurs favorables au traitement (84) soulignent la mauvaise corrélation entre la biologie et l'histologie (hépatite histologiquement active avec transaminases normales ou peu élevée), le caractère spontanément fluctuant de l'HAI (rémission spontanée souvent suivie d'une aggravation (« flare-up ») pouvant être méconnue) et le pourcentage élevé de cirrhose (environ 1/3) au moment du diagnostic d'HAI suggérant que ces patients asymptomatiques auraient très probablement bénéficié d'un traitement institué précocement.

Absolues	Relatives
Transaminases ≥ 10 fois la normale Ou Transaminases ≥ 5 fois la normale et Gamma globulines ≤ 2 fois la normale Ou Nécrose en pont ou multilobulaire	Symptômes (fatigue, arthralgies, ictère) Augmentation Transaminases et / ou Gamma Globulines moindre que dans les critères absolus Hépatite d'interface

Tableau 7 : Indication au traitement.

Pour d'autres, le rapport bénéfice /risque du traitement est incertain en raison de la fréquence des effets secondaires (corticothérapie en particulier) si bien que, pour eux, l'abstention thérapeutique est recommandée notamment chez les patients ayant une ostéoporose, une hypertension artérielle mal contrôlée ou une pathologie psychiatrique, c'est-à-dire à risque élevé de développer une complication du traitement.

En pratique, l'association d'une augmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2 fois la normale et d'une hépatite d'interface d'activité intermédiaire ou sévère fait habituellement indiquer le traitement (8). Par contre, une cirrhose inactive ne constitue pas une indication pour la plupart des auteurs.

8-4 modalités du traitement

8-4-1 traitement initial

-moyens

Le traitement de l'hépatite auto-immune emploie des médicaments immunosuppresseurs. Chez l'enfant, les corticoïdes associés à l'azathioprine sont utilisés avec succès. La prednisone est administrée dès le début à 2mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 60mg/jour chez l'adolescent. L'azathioprine est utilisée à une dose de 1.5-2mg/kg/ jour.

-Modalités du traitement

Le traitement doit être débuté le plus précocement possible.

Le traitement permet d'obtenir un taux de rémission de 65% à 18 mois de 80% à 3 ans. La rémission clinique et biologique est habituellement obtenue rapidement dans les 6 premiers mois de traitement mais la rémission histologique est retardée. Les facteurs prédictifs d'échec du traitement sont une nécrose submassive (nécrose extensive avec collapsus de lobules adjacents) ou l'existence initiale d'un ictère et d'une ascite. La présence d'une cirrhose n'est pas prédictive d'une résistance au traitement et une diminution de la fibrose peut même être observée (53). Chez les patients traités, la durée moyenne de traitement jusqu'à l'obtention d'une rémission complète est de 22 mois. Schématiquement, les patients sont donc traités pendant 2 ans et 80% sont mis en rémission clinico-biologique. Une biopsie hépatique est alors recommandée car ses résultats sont les principaux facteurs prédictifs d'évolution à l'arrêt du traitement. En effet, la rechute après arrêt du traitement, définie par une augmentation de l'activité des transaminases > 3 fois la normale et / ou une augmentation de l'activité des gamma globulines > 20 g/L est très fréquente, globalement de 50% à 6 mois et de 70% à 3 ans (61). Aucune des caractéristiques initiales des patients ne permet d'identifier les patients qui vont rechuter à l'arrêt du traitement sauf peut être une concentration plus élevées de gamma globulines (33 g/L vs 28 g/L) (32). Par contre, la fréquence de la rechute à 6 mois n'est que de 20% si la biopsie de contrôle est normale, de 50% en cas d'hépatite purement « portale » et de

100% si une hépatite d'interface est présente ou s'il y a eu constitution d'une cirrhose sous traitement (27). A nouveau, il faut noter la mauvaise corrélation entre l'histologie et la biologie puisqu'une hépatite d'interface peut être présente chez 55% des patients ayant une réponse biologique (34).

En l'absence d'hépatite d'interface, le traitement est arrêté sur une période de 6 semaines. Durant le sevrage en corticoïdes, les tests hépatiques sont répétés toutes les 2 semaines puis tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année. En présence d'une hépatite d'interface le traitement, sauf en cas d'effets secondaires majeurs, doit être prolongé aux doses minimales permettant de maintenir la réponse clinico-biologique.

-les effets indésirables

Il est important de noter que les complications sévères de la corticothérapie surviennent surtout pour une posologie quotidienne supérieure à 10 mg pendant plus de 18 mois et que la prévalence des effets secondaires est supérieure à 60% (diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, modifications cutanéophanériennes...) pour une posologie ≥ 20 mg/j pendant 2 ans,(88).

Définition	Critères
Rémission	Absence de symptômes Bilirubine et gamma globulines N Transaminases < 2 N Histologie normale ou inflammation sans hépatite d'interface
Réponse incomplète	Amélioration nulle ou partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques. Rémission non atteinte après 3 ans de traitement
Echec	Aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observation Augmentation des transaminases $\geq 67\%$ Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie

Tableau 8 : Critères de réponse au traitement.

Ce tableau définit les critères de réponse au traitement initial, on a soit une rémission soit un échec soit une réponse incomplète.

8 4-2 Traitement de maintien

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 et la prednisone. La dose de prednisone est alors progressivement réduite par tranches de 2.5mg par semaines jusqu'à 1mg/kg ou à 2 mg/kg ou à 2 mg/kg un jour sur deux.

Il n'ya pas de données rigoureuses permettant d'en fixer la durée. Une étude récente non contrôlée menée sur seulement 28 malades suggère qu'un traitement initial de durée supérieure ou égale à 4 ans détermine au taux de rémission prolongée plus élevé (67%), qu'en cas de traitement d'une durée de 2 à 4 ans (17%) ou de l'absence d'effet indésirable ou de pathologie associée que le traitement pourrait aggraver, on peut recommander de maintenir ce traitement d'entretien pendant au moins 2 ans avant d'envisager son interruption. Une ponction biopsie hépatique est alors souhaitable. Les propositions de Heneghan et MacFrlance pour les modalités d'arrêt de traitement sont données à titre d'exemple dans le tableau 9 (53) car aucun schéma d'arrêt n'a été validé.

Tt d'entretien par Azathiopine (2 mg/kg/j) ou Prednisone (5-15 mg/j)

Tests hépatiques normaux depuis au moins 2 ans

Absence d'activité histologique

↓ Azathiopine 25 mg/mois, (↓ prednisone 2,5 mg/3mois)

ALAT et gammaglobulines chaque mois

Si ↑↑ ALAT : réintroduction corticoïdes

Tableau n 9 : Protocole d'arrêt du traitement chez les patients en rémission prolongée selon Heneghan

8 4-3 traitements des rechutes

Si le diagnostic de rechute 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 (23). Un taux élevé de 28% de rémission prolongée après traitement d'une première rechute est récemment rapporté (19) mais il est clair que les malades qui rechutent ont un risque accru de progression vers la cirrhose et le développement d'effets secondaires du traitement, notamment à partir de la seconde rechute (jusqu'à 70%) (32,23).

En cas de rechutes multiples (≥ 2), un traitement au très long cours est indiqué. Plusieurs options thérapeutiques de prévention des rechutes sont proposées après obtention d'une nouvelle rémission : soit corticoïdes seuls, soit corticoïdes à faibles doses et azathioprine à 1mg/kg/j, soit azathioprine à 2 mg/kg/j en monothérapie. Aucun essai n'a comparé ces 3 schémas thérapeutiques. Cependant l'efficacité de l'azathioprine dans la prévention des rechutes est clairement établie par les travaux du Kings'College (Tableaux VIII) (52,57).

Le travail de Johnson et al, mené chez 72 patients mis en rémission complète pendant au moins un an par un traitement combiné, a notamment bien montré que l'augmentation de la posologie d'azathioprine à 2 mg/kg/j associé à l'arrêt progressif des corticoïdes permettait de maintenir une rémission clinico-biologique chez 83% des patients durant un suivi médian de 5 ans et demi (57). Cette rémission clinico-biologique est presque constamment associée à une rémission histologique (101,8). L'azathioprine apparaît donc

remarquablement efficace dans la prévention des rechutes mais expose au moins théoriquement, au risque de complications prolongées (cancers en particulier). Cependant, ce risque n'est pas clairement documenté en dehors du contexte de transplantation d'organe. En effet, il n'a pas été démontré d'augmentation significative du risque de pathologie maligne chez les patients traités de façon prolongée par l'azathioprine pour colite inflammatoire (18) ou hépatopathie chronique (116,129). Dans le cadre de l'HAI, le risque semble donc faible en l'absence d'antécédent récent de cancer ou d'état pré-cancéreux qui doivent être recherchés au cours du bilan préthérapeutique. La recherche d'un déficit en thiopurine méthyltransférase par génotypage ou phénotypage est souhaitable avant le début du traitement. En effet, ce déficit expose à une insuffisance médullaire sévère et précoce (9).

8 4-4 traitements des échecs

Les modalités thérapeutiques en cas d'échec ou de réponse incomplète sont détaillées dans le tableau 10

En cas de survenue d'insuffisance hépatique aiguë 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.

Echec	<p>Presnisone 1 mg/kg/j</p> <p>Ou</p> <p>Prednisone 0.5mg/kg/j et Azathioprine 2-3mg/kg/j pendant au moins un mois</p> <p>Puis</p> <p>Diminution mensuelle en cas d'amélioration jusqu'aux doses habituelles d'entretien</p>
Réponse incomplète	<p>Diminution des posologies au niveau le plus bas permettant l'absence d'aggravation...</p> <p>Traitement au long cours</p>

Tableau 10 : Modalités thérapeutiques en cas d'échec ou de réponse incomplète.



Deuxième partie

1.MATERIEL

Observation n 1

MO, de sexe féminin, âgée de 12 ans au moment du diagnostic, hospitalisée pour prise en charge d'une cytolyse hépatique. Dans ses antécédents on retrouve deux épisodes d'ictères résolutifs à l'âge de 5 ans et 9 ans sans notion de prise de médicaments hépatotoxiques ou de transfusion sanguine.

L'histoire de la maladie remonte à 4 mois avant l'admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique, une douleur du flanc droit et une asthénie.

L'examen clinique trouve lors de son hospitalisation un poids de 49kg, une taille de 1m55, une splénomégalie, une hépatomégalie ainsi qu'une ascite de moyenne abondance.

Son bilan biologique montre :

- Une cytolyse avec des ASAT à 1920UI/L des ALAT à 2400UI/L.
- Une cholestase avec des GGT à 98UI/L.
- Bilirubine conjugué à 37 umol /l.
- L'immunoélectrophorèse des protides retrouve une hypergammaglobulinémie à 32,84g/L. –
- Un syndrome inflammatoire très important : VSà120 mm la première heure.

Les sérologies de l'hépatite A,B,C sont négatives,.l'alpha foetoprotéine,alpha 1 antitripsyne ,la ceruloplasmine, test à la sueur, l'examen ophtalmologique sont normaux.

Le bilan immunologique montre des anticorps anti-muscle lisse positifs ainsi que les anticorps anti-cytosole positifs

L'échographie abdominale montre une splénomégalie de 13 cm. le scanner met en évidence un foie de taille normale de contour bosselé siège de multiples images hyperdense diffuses de tailles différentes ainsi qu'une splénomégalie. L'IRM montre des signes d'hépathopathie chronique évoquant une cirrhose nodulaire avec signes d'HTP décompensée et un épanchement intrapéritonéale modéré.

La fibroscopie œsogastrique objective un cordon variqueux œsophagien grade I et une Gastrite érythémateuse modéré.

La ponction biopsie du foie n'a pas été faite à cause des troubles de l'hémostase, le TP à 65% et le facteur 5 à 41%.

Le diagnostic d' HAI est retenue la patiente est mise sous cortancyl 60 mg /jour et Immurel 50mg /jour.

L'évolution immédiate est favorable sur le plan clinique et biologique. Tandis que l'évolution tardive est marquée par une augmentation partielle des transaminases suite à la diminution des doses de corticoïdes.L'évolution à long terme est marquée par l'apparition d'un syndrome cushinoïde ainsi qu'une dépression.

Selon les critères de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 1 est retenu devant :

<i>Item</i>	<i>Score</i>
Sexe féminin	2
Cytolyse supérieure à 3 fois la normale	2
Gammaglobulines supérieure à deux fois la normale	3
Marqueurs viraux négatif	3
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Présence d'anticorps anti muscle lisse	1
La réponse au corticoïde	2

Le score est de 16 le diagnostic d'HAI est certain

En conclusion c'est un tableau de cirrhose sur hépatite auto-immune

Observation n 2

FB , de sexe féminin, âgée de 14 ans au moment du diagnostic hospitalisée dans un tableau d'hypertension portale avec notion d'antécédent de deux épisodes d'ictères à l'âge de 1 an et demi et 4 ans, il n'a pas d' antécédent de prise de médicament hépatotoxique ou de transfusion sanguine.

La patiente a présenté 5 mois avant son admission une hématomèse avec douleurs de l'hypochondre droit le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état générale. L'examen trouve une taille de 123 cm, un poids de 21kg, une hépatosplénomégalie avec une circulation veineuse collatérale.

Son bilan biologique montre :

- Une cytolysse modérée avec des ASAT à 200 UI/L et des ALAT à 70 UI/L.
- Une cholestase biologique avec des GGT à 236 UI/L.
- La bilirubine à 18 mmol /l.
- Un syndrome inflammatoire biologique important avec une VS à 115 mm.
- L'hémogramme *montre une anémie hypochrome microcytaire avec* hémoglobine à 9,9g/dl.-

Le bilan d'hémostase montre un TP à 64% et TCA à 42 /33 pour un témoin à 33.

- L'électrophorèse des protéines montre une hypargammaglobulinémie à 58,8 g/l.

Les sérologies virales A, B, C sont négatives. L'alpha foetoprotéine est normal

Le bilan immunologique montre la présence des anticorps anti LKM1.

L'examen ophtalmologique est normal.

Dans la fibroscopie œsogastrique objective des varices œsophagiennes grade 2 et une gastropathie hypertensive.

L'échographie montre une hépatomégalie de contour échogène assez homogène et une splénomégalie.

La ponction biopsie du foie met en évidence une hépatite active avec fibrose étendue A3F4 selon le stade de Métavir.

Le diagnostic d'HAI est retenue la patiente est mise sous Cortancyl 25mg /jour et Immurel 50 mg/jour.

L'évolution immédiate est marquée par une amélioration clinique et biologique.

Selon les critères de l'International AIH Group Le diagnostic d'HAI de type 2 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Une cytolysse supérieure à deux fois la normale	2
Des gammaglobulines supérieures à deux fois la normale	3
Marqueurs viraux négatives	3
Absence de notion de prise de médicament hépatotoxiques	1
Absence de consommation d'alcool	2
Présence d'anticorps anti LKM1(+)	2
Hépatite chronique active	1
La réponse à la corticothérapie	1

Le score est de 18, le diagnostic est certain.

Observation n 3 :

FA, de sexe féminin, âgée de 11 ans au moment du diagnostic. Sans antécédent de prise de médicament hépatotoxique ni de transfusion sanguine, hospitalisée pour ictère. L'histoire de la maladie remonte à 3 mois avant l'admission par un ictère, accompagné d'urine foncée et selles normocolorées le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état générale. L'examen trouve une taille de 140 cm, un poids de 33kg, une hépatomégalie et une pointe de rate.

Le bilan biologique montre :

- Une cytolysse avec des ASAT à 1800 UI/L et des ALAT à 500UI/L .
- Une cholestase biologique modérée avec des GGT à 94 .6UI/L .
- L'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à 10g/dl.
- le bilan d'hémostase montre un TP à 65% et un TCA à 45 pour un témoin de 33.
- l'électrophorèse des protéines montre une hypergammaglobulinémie à 43,5g/l.
- un syndrome inflammatoire avec une VS à 65mm la première heure.

Le bilan de la maladie de wilson est négatif.

Le bilan immunologique montre la présence des anticorps anti muscle lisse. Le test de coombs est négatif.

L'échographie abdominale montre un foie de taille discrètement augmenté de taille, homogène avec un aspect d'épaississement péri-portale . le scanner met en évidence des adénopathie périhilaires et coeliopancréatiques.

La biopsie du foie met en évidence des signes d'hépatopathie A2F3 selon le stade de Métavir, une réaction inflammatoire essentiellement mononuclées avec atteinte du mur portale, on note une diminution des canalicules biliaires associés à un néogène canaliculaire. Le parenchyme hépatique fait d'hépatocytes clarifiés avec métaplasie pseudoacineuse, présence d'une métaplasie kupréfienne, sans signes de choléstase ni de stéatose.

Le diagnostic d'HAI est retenue La patiente est mise sous cortancyl 60mg/jour et immurel 60mg/jour.

Selon les critères de l'International HAI group le diagnostic d'HAI type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Cytolyse supérieure à 3 fois la normale	2
Hypergammaglobulinémie supérieure à 2 fois la normale	3
Marqueurs viraux négatifs	3
Absence d'utilisation de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Caractères histologiques	3
Réponse à la corticothérapie	2

Le score est de 18 donc le diagnostic est certain

L'évolution immédiate est marquée par une amélioration clinique et biologique avec disparition de l'ictère et normalisation des transaminases. La dose de corticoïde est réduite progressivement la dose d'immurel est maintenue.

L'évolution tardive est marquée par l'apparition d'aplasie médullaire ce qui a motivé l'arrêt de l'immurel. Trois mois plus tard le taux des transaminases a augmenté de nouveau nécessitant le recours à de faible dose de corticoïdes puis leur dégression en introduisant l'Immurel à faible dose.

Observation n 4 :

ZS , de sexe féminin, âgée de 8 ans au moment du diagnostic, ayant comme antécédent une hospitalisation pour syndrome oedemato-ascitique et des lésions érythémateuse à l'âge de 20 mois. Avec notion de plusieurs épisodes de diarrhée. Hospitalisée pour syndrome anémique et chez qui l'examen trouve une hépatosplénomégalie avec une circulation veineuse collatérale, des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des membres et un retard staturo-pondérale avec une taille de 107cm et un poids de 18,5kg.

Son bilan biologique montre :

- Une cytolyse modérée avec des ASAT à 345UI/L et des ALAT à 361UI/L.
- Une cholestase biologique avec GGT à 75UI/L et PAL à 275UI/L.
- Une bilirubine totale à 1mg/l.
- Le bilan de l'hémostase montre un TP=70,2% et un TCA à 43 pour un témoin de 36.
- L'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire à 5g/dl d'hémoglobine, ainsi qu'une thrombopénie, le meddulogramme est réalisé confirme le caractère périphérique des troubles.
- L'électrophorèse des protéines met en évidence une hypergammaglobulinémie à 46,6g/l.
- Un syndrome inflammatoire important avec une VS à 95mm la première heure.

Les sérologies virales B,C ,A sont négatives ainsi que le bilan de maladie de wilson.

Le bilan immunologique montre la présence des anticorps anti-muscle lisse.

L'échographie abdominale montre une hépatosplénomégalie homogène.

La biopsie hépatique montre de nombreux espaces portes fibreux et inflammatoires élargis au septa et siège d'une réaction inflammatoire polymorphe faite de lympho-histiocytes et de plasmocytes réalisant des foyers de micro granulome.

La biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle, la biopsie cutanée réalisée montre un fragment cutané peu modifiée avec discrets réaction inflammatoire.

Le diagnostic d'HAI est retenue La patiente est mise sous l'association Cortancyl 40mg/jour et Immurel 50mg /jour.

Selon les critères de l'International HAI Group Le diagnostic d'HAI type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Cytolyse supérieure à 2 fois la normale	2
Hypergammaglobulinémie supérieure à 2 fois la normale	3
Présence d'anticorps anti-muscle lisse	2
Marqueurs viraux négatives	3
Absence d'utilisation de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Critères histologiques	1
Réponse à la corticothérapie	2

Le score est de 17 donc le diagnostic d'HAI est certain.

L'évolution immédiate est marquée par une amélioration clinique et biologique mais persistance des lésions dermatologiques

L'évolution tardive est favorable sur le plan hépatique mais émaillé par l'apparition d'un syndrome cushinoïde et une récurrence des lésions cutanées.

Observation n5 :

AB, de sexe masculin, âgé de 16 ans au moment du diagnostic sans antécédent particulier, hospitalisé dans un tableau d'hépatite aigue.

La symptomatologie a commencé 2 jours avant son admission par un ictère de type cholestatique, sans autres symptômes associés en dehors d'un essoufflement à l'effort. Quelque jour auparavant le patient a consommé pour une dizaine de jours du Piroxicam à la dose de 20 mg/jour pour une douleur dorsale aigue.

L'examen clinique à son admission trouve un adolescent ictérique avec quelques lésions de grattage, conscient sans signes d'encéphalopathie hépatique ni autre signe d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une splénomégalie sans hépatomégalie ni circulation veineuse collatérale.

Le bilan biologique montre :

- Une cytololyse avec des ALAT à 40 fois la normale et des ASAT à 24 fois la normale.
- Une cholestase avec bilirubine totale à 67 mg/L à prédominance conjuguée, la GGT est à 2.5 la normale, le TP est à 75%.
- L'électrophorèse des protéines montre une hypergammaglobulinémie à 26.8g/L.
- L'hémogramme montre une thrombopénie à 80000 /mm d'origine périphérique confirmée au myélogramme et une leuco-neutropénie et lymphopénie d'apparition secondaire.

Les sérologies virales A B et C sont négatives.

Le coefficient de saturation de la transferrine et la TSH sont normaux. Il n'y a pas d'hyperéosinophilie ni anémie hémolytique. Le test de Coombs direct est négatif.

Le bilan de la maladie de Wilson est négatif.

Le bilan immunologique objective la présence des anticorps anti-cytosol.

La biopsie du foie par voie transveineuse montre un remaniement architectural partiel avec une fibrose portale extensive. Présence d'un infiltrat portale modéré avec une nécrose parcellaire étendue comprenant d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles ainsi que des plasmocytes, compatible avec une poussée aiguë d'hépatite cytolitique de nature auto-immune.

Le diagnostic d'HAI est retenu le patient est mis sous Cortancyl 40 mg/jour et Immurel 50 mg/ jour.

L'évolution immédiate est marquée par une amélioration biologique et clinique.

L'évolution tardive est marquée par l'apparition d'un syndrome cushinoïde.

Selon les critères de l'International HAI Group Le diagnostic d'HAI est retenu devant :

Item	Score
Cytolyse supérieur à 2 fois la normale	2
Hypergammaglobulinémie supérieure à 2 fois la normale	3
Marqueurs viraux négatives	3
Absence d'utilisation de médicaments hépatotoxiques	2
Absence de consommation d'alcool	2
Caractères histologique	3
La réponse à la corticothérapie	2

Le score est de 13 donc le diagnostic d'HAI est probable

Observation n 6 :

HM, de sexe féminin, âgée de 2 ans et demi au moment du diagnostic avec antécédent d'anémie à l'âge de 1 an et demi. qui présente un mois avant son admission un syndrome anémique et .L'examen trouve une taille de 88cm, un poids de 15 kg une hépatosplénomégalie et des adénopathies inguinales.

Son bilan biologique montre :

- Absence de cholestase
- Absence de cytolyse
- L'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire avec hémoglobine à 3,9g/dl une thrombopénie légère à 130000 et une leucopénie à 3900 /m cette pancytopenie est d'origine périphérique puisque le médullogramme est normale.
- Un syndrome inflammatoire important la VS à 117mm la première heure
- Le bilan d'hémostase est normal.
- L'électrophorèse des protéines montre une hypergammaglobulinémie à 35,9g/L.

La sérologie de leishmaniose, et les sérologies des hépatites virales B et C sont négatives.

Le bilan immunologique montre la présence des anticorps anti-muscle lisse ainsi que les anticorps anti LKM1.

La biopsie des ganglions montre une adénite réactionnelle avec hyperplasie folliculaire.

La ponction biopsie du foie montre des lésions d'hépatite avec présence de microgranulome orientant vers une origine immunologique.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune type 2 est retenue la patiente est mise sous Cortancyl 25 mg/jour et Immurel 30 mg/jour

Selon les critères de l'International HAI Group Le diagnostic d'HAI est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Présence d'auto-anticorps	3
Absence de prise de médicament	1
Absence de prise d'alcool	2
Critères histologiques	3
Marqueurs viraux négatifs	3
hypergammaglobulinémie	3
Réponse aux corticoïdes	2

Le score est de 19, donc le diagnostic est certain.

L'évolution immédiate est marquée par l'apparition d'une pancytopénie périphérique ce qui a motivé l'arrêt de l'immurel qui est repris après la normalisation de la NFS.

L'évolution tardive est marquée par l'apparition d'une œsophagite mycotique ainsi que plusieurs épisodes de pneumopathie et un syndrome cushinoïde.

La patiente est décédée 2 ans après le diagnostic à l'âge de 4 ans et demi.

1-RESULTATS

C'est une étude rétrospective de 6 observations de patients colligées dans le service de Pédiatrie 3 de l'hôpital d'enfant de Rabat durant une période allant de 4 ans.

Il s'agit de 5 filles et un garçon, l'âge moyen de début des symptômes est de 8 ans tandis que l'âge moyen de diagnostic est de 11ans.

La présentation clinique lors du diagnostic est celle d'une cirrhose chez 3 patients, une hépatite aigue chez un patient, un syndrome anémique et une hépatosplénomégalie chez un patient, et un cas d'ictère cholestatique.

Les signes cliniques sont dominés par l'ictère chez 3 patients, l'asthénie dans tout les cas, l'hépatosplénomégalie chez 4 patients.

L'histologie est marquée par les signes d'hépatite active chez 4 patients et la cirrhose chez 1 patient.

La biologie montre une cytolyse chez 5 patients qui varie entre 2 et 80 fois la normale , la cholestase chez 5 patients qui varie entre 2et 9 fois la normale , et l'hypergammaglobulinémie chez tous les patients dont le taux varie entre 26 - 58g/l .

Le syndrome inflammatoire est présent chez tous les patients avec une vitesse de sédimentation qui varie entre 65 et 130 la première heure.

Sur le plan immunologique 4 patients ont des anticorps anti-muscle lisse, un patient des anticorps anti LKM1 et 2 patients des anticorps anticytosole.

Le score de l'International HAI Group varie dans notre série entre 13 et 19 avec une moyenne de 16.5.

Dans notre série on a une dominance de l'HAI type 1 avec 3 cas, tandis que l'HAI type 2 est retrouvée chez 2 patients.

La base du traitement est l'association de l'azathioprine et les corticoïdes reçu par tous les patients , l'évolution est marquée par une amélioration partielle clinique et biologique, cependant on note l'apparition de complications telles l'hypertension portale chez 50% des patients, l'ascite chez une patiente , complications iatrogènes, type un syndrome cushinoïde chez tous les patients, une aplasie médullaire chez une patiente ainsi qu'une pancytopenie périphérique dans un cas que nous avons eu à déplorer dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire majeure.

	sexe	Age début symptômes	Age diagnostic	clinique
Patient 1	- féminin	5 ans	12 ans	- Tableau de cirrhose
Patient 2	- féminin	4 ans	14 ans	--tableau de cirrhose
Patient 3	-féminin	10 ans	11 ans	- Ictère cholestatique
Patient 4	- féminin	2 ans	8 ans	- Tableau de cirrhose - Lésions dermatologiques
Patient 5	- masculin	16 ans	16 ans	- Hépatite aigue
Patient 6	- féminin	1 an et demi	2 ans et demi	-syndrome anémique et une hépatosplénomégalie

	BTmg/l	GGT UI/l	PAL UI/l	ALAT UI/l	Gammaglobu- Lines g/l	VS (mm)	Ac anti muscle lisses	Ac anti nuclé- aires
Patente 1	67	3N	3N	80N	32.8	120	positifs	négatifs
Patiente 2	18	9N	2N	2N	58.8	115	négatifs	
Patiente 3	70	3N	2N	16N	43.5	65	positifs	
Patiente 4	5	2N	2N	12N	46.6	95	positifs	négatifs
Patiente 5	67	2.5N	4N	40N	26.8	130	négatifs	négatifs
Patiente 6	8	N	N	N	35.9	117	positifs	

	-Ac anti centromères	-Ac anti-mitochondries	-Ac anti-ANS	-Ac anti-cytophase	-Ac anti-LKM1	-Ac anti-DNA
-patient 1	-négatifs	-négatifs	-négatifs	-positifs	-négatifs	-négatifs
-patient 2					-positifs	
-patient 3					-négatifs	
-patient 4		-négatifs			-négatifs	
-patient 5				-positifs	-négatifs	
-patient 6					-négatifs	

	Lésions histologiques	traitement	Evolution immédiate	Evolution tardive
-patient 1	PBF non faite	-Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2 mg/kg	-normalisation des transaminases et amélioration clinique	-corticodépendance et syndrome cushinoide
-patient 2	-A3F4	Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2 mg/kg	-normalisation des transaminases et amélioration clinique	-syndrome cushinoide
-patient 3	-A2F3 -réaction inflammatoire mononuclées -hépatocytes clarifiés	Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2 mg/kg	-normalisation des transaminases et amélioration clinique	-Syndrome cushinoide -aplasie médullaire
-patient 4	-réaction inflammatoire faite de lymphocytes et plasmocytes -hépatocytes clarifiées	-Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2mg/kg	-normalisation des transaminases et amélioration clinique	-syndrome cushinoide -persistance de lésions dermatologiques
-patient 5	-nécrose parcellaire faite de polynucléaires Et de plasmocytes	Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2 mg/kg	-normalisation des transaminases et amélioration clinique	-syndrome cushinoide
-patient 6	-microgranulomme signe d'hépatite active	Cortancyl 2mg/kg -Immurel 2 mg/kg	-apparition d'une pancytopénie périphérique	-œsophagite mycotique -pneumopathie à répétition

3. DISCUSSION:

L'hépatite auto-immune est une maladie qui affecte surtout les filles. La fréquence du sexe féminin est de 70% dans l'HAI type 1, et de 90% dans l'HAI type 2. En effet notre étude retrouve une prédominance féminine avec 5 filles sur six patients. Ceci est approuvé par l'étude Allemande de R.Oettinger (102) qui retrouve 97 filles sur 145 patients. L'étude Türk d'Aydan kansu trouve 9 filles sur 10 patients, L'étude Italienne de Maria Angela avec 28 filles sur 35 patients(79), L'étude de Mandana Rafeey (une étude iranienne) avec 56 filles sur 60 patients(73), ainsi que l'étude de Hakam et al avec 32 femmes sur 50 patients.

L'HAI touche tous les âges avec des pics à 7 ans, 11 ans et 14 ans, dans la majorité des études l'âge moyen du diagnostic est de 10 ans et demi. Une étude Britannique conclue que l'âge moyen du diagnostic est de 10 ans et demi pour l'HAI type 1 et 7 ans pour l'HAI type 2 (49). Dans notre série l'âge moyen est de 11 ans avec deux extrêmes à 2 ans et demi et 16 ans.

Dans notre série le délai est assez important entre le début des symptômes et le diagnostic, ceci est expliqué dans la littérature par 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. Le diagnostic précoce permet de découvrir la maladie à un stade de fibrose modérée et d'en arrêter la progression par le traitement médicamenteux immunosuppresseur, d'où tout l'intérêt pour le patient que le praticien puisse

évoquer cette affection assez tôt en y pensant devant les signes cliniques et biologiques d'atteinte hépatique, ou toute autre manifestation auto-immune pouvant englober aussi le foie. La période moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic dans notre étude est de 4 ans alors que Gregorio rapporte un intervalle plus court (1 à 2 mois) (49).

Sur le plan clinique, il n'existe pas de signes spécifiques et les troubles sont souvent insidieux, l'HAI est souvent de ce fait découverte à un stade décompensé. Le diagnostic de l'HAI à un stade déjà évolué est régulièrement montré(62). La moitié des patients se présentent à la consultation avec un syndrome d'hépatite aigue, dont 5% sous forme d'hépatite fulminante. Pour les autres patients, des symptômes non spécifiques de fatigue, anorexie ou perte de poids peuvent mener au diagnostic. Entre 10 et 15 % des patients, le diagnostic est porté lors de la découverte d'une hépatomégalie ou d'une augmentation des transaminases(45). Dans notre étude tous les patients sont symptomatiques, 3 cas ont un tableau de cirrhose, un cas un tableau d'hépatite aigue, un patient présente une hépatosplénomégalie et un ictère cholestatique. Dans l'étude de R.Oettinger, 57.7% ont un ictère cholestatique, les autres symptômes sont sans spécificité. Quant à l'étude d'Aydan Kansu, 50%des patients ont un ictère, 20% présentent une épistaxis et anorexie, l'asthénie est notée chez 40% des patients. Dans leur étude, Maria Angela et al 69.4% des patients présentent un ictère, quelque patients ont des symptômes non spécifiques, des formes aigues sont observées chez 50% des patients, l'hépatite fulminante est diagnostiquée chez 2.7% des patients.

Une ou plusieurs maladies extrahépatiques de mécanisme auto-immun peuvent être associées chez le même patient atteint d'HAI dans à peu près la moitié des cas. Dans notre série une patiente présente des manifestations cutanées d'origine auto-immune. Le diabète insulino-dépendant est souvent retrouvé associé à une HAI ainsi dans la série de Maria Angela 2.7% des patients présentent un diabète insulino-dépendant. Gregorio et al qui trouve 7 diabétiques dans une étude de 52 patients. Dans leur étude Porta(14) trouve 2 diabétiques sur 47 patients.

La cytololyse est pratiquement toujours observée chez les patients n'ayant pas reçue de traitement, toutefois avec des taux variables entre 3 et 40 fois la limite supérieure de la normale. Dans notre série 83% des patients ont une cytololyse, dans l'étude d'Aydan Kansu la cytololyse est retrouvée chez 100% des patients ainsi que dans l'étude de R.oettinger.

La caractéristique principale de l'HAI est la présence d'une prolifération de cellules B de type polyclonale. L'activation de ces cellules génère l'apparition d'une hypergammaglobulinémie. Cette hypergammaglobulinémie est caractérisée par l'augmentation des immunoglobulines de type G, avec des immunoglobulines de type M dans les valeurs considérées comme normale ou inférieure à la normale, comme il a été décrit dans d'autre maladie auto-immunes. Dans notre étude 100% des patients ont une hypergammaglobulinémie. Ce qui est de même dans l'étude d'Aydan Kansu et R.Oettinger. L'hypergammaglobulinémie peut interférer dans l'interprétation

des sérologies de dépistage type Elisa et être alors à l'origine de faux positif, particulièrement pour les tests de l'hépatite virale.

La recherche d'auto-anticorps est très utile pour le diagnostic et le début rapide du traitement. Dans notre série 4 patients ont des anticorps anti muscle lisse positifs, un patient des anticorps anti-LKM1 positifs et un patient est séronégatifs. 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(49).

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(71). Elles révèlent des lésions souvent évoluées et des signes de fibrose extensive ou même des signes de cirrhose. Dans notre étude 4 cas ont une hépatite chronique active et un cas une cirrhose. Gregorio trouve la cirrhose chez 69% des HAI type 1 et 38% chez des HAI type 2 au moment du diagnostic (49). Dans une étude brésilienne 90%

des patients ont une cirrhose. Dans leur étude R.Oettinger 52% des patients présentent des signes histologiques de cirrhose, tandis que 32% présentent une hépatite chronique active.

Le traitement de l'hépatite auto-immune est basé sur l'utilisation des corticoïdes à dose de 2 mg/kg/jour et l'azathioprine à dose de 1.5-2mg/kg/jour. Il n'existe pas des données certaines sur la durée du traitement. Il existe un risque élevé de rechute si le traitement est interrompu dans les deux premières années.

Maggiore recommande de traiter les patients pour au moins 5 ans, et en cas de rémission complète sans rechute, d'arrêter la prednisolone en 12 mois au cours de la 6^{ème} année de traitement en gardant l'azathioprine au moins à 1.5mg/kg/jour pour encore un an. Tous nos patients sont mis sous cette association avec apparition des effets secondaires comme la pancytopénie le syndrome cushinoïde et la dépression.

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.

Il est possible de proposer un traitement par ciclosporine qui est efficace dans l'induction d'une rémission clinique et biologique dans les cas des jeunes filles en poussée pubertaire qui refusent le traitement corticoïdes pour des

raisons esthétiques ainsi qu'en cas d'échec du traitement par corticoïdes et azathioprine.

Dans la série de Maria Angela quatre enfants sur trente six sont traités par ciclosporine à cause d'une intolérance au traitement conventionnel, un patient est décédé d'une pneumonie quatre mois après le traitement, deux patients ont une bonne évolution tandis que l'évolution du dernier patient n'a pas été précisé à cause de la durée courte de l'instauration du traitement.

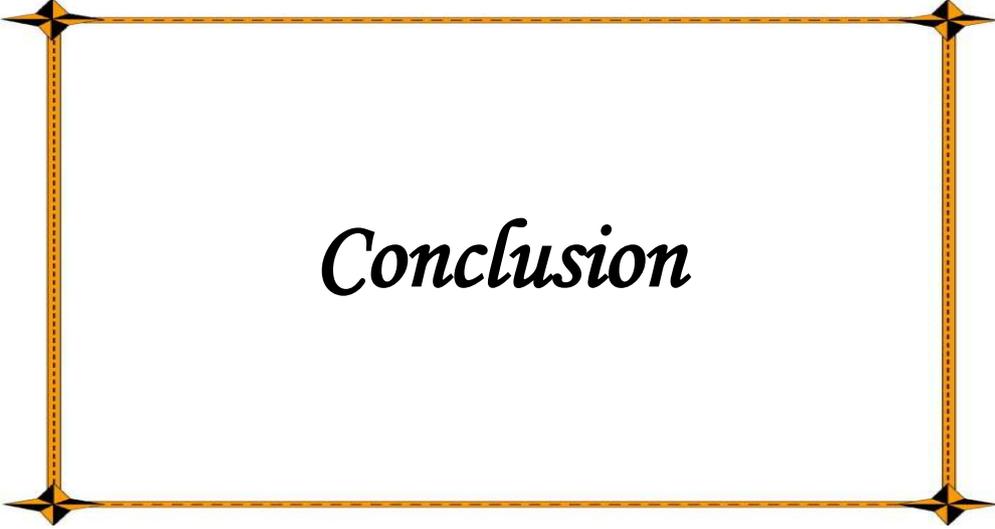
La toxicité hématologique est le principal effet indésirable de l'azathioprine, durant le traitement une surveillance régulière de l'hémogramme s'impose. La recherche d'un déficit en thiopurine méthyle transférase par génotypage ou phénotypage est souhaitable avant le début du traitement. En effet ce déficit expose à une insuffisance médullaire sévère et précoce, la thiopurine méthyle transférase est dosée chez deux de nos patients avec des résultats normaux.

L'évolution à court terme de l'hépatite auto-immune après instauration du traitement est marquée par une amélioration clinique et biologique. Ceci va de même pour notre série de patients.

Dans la série de Hakam le traitement a permis à court terme de stabiliser rapidement les patients sur le plan clinique ainsi que leurs tests hépatiques.

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.



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.

Il faut réduire au maximum l'impact de la maladie sur la croissance, le développement staturo-pondérale, la scolarité, la puberté et le développement psychosociale pour permettre à l'enfant d'avoir une vie aussi proche de la normale.

Un suivi rapproché clinique et biologique permet de déceler les effets indésirables du traitement et leur prise en charge.

Les enfants avec une hépatite auto-immune doivent être suivis dans des centres spécialisés en hépatologie pédiatrique, ce qui est intéressant pour la prise en charge des complications de l'hépatopathie chronique tel la cirrhose, l'hypertension portale, la décompensation ascitique et l'insuffisance hépatocellulaire.

Plusieurs schémas de traitement sont disponibles, le choix du protocole de traitement doit être basé sur l'expérience du centre en charge de l'enfant. Une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques impliqués permettra probablement d'obtenir des traitements ciblés.



Résumé

Résumé :

L'hépatite auto-immune est une pathologie d'étiologie inconnue, qui évolue spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire dans la majorité des cas.

L'hépatite auto-immune de l'enfant est une affection de plus en plus fréquente, les auteurs se proposent de faire une analyse épidémiologique, clinique, évolutive et thérapeutique à travers l'analyse de patients.

C'est une étude rétrospective de 6 observations de patients colligées au service de P3 de l'hôpital d'enfant Rabat du CHU durant une période allant de 2004 à 2008.

Il s'agit de 5 filles et un garçon, l'âge moyen de début des symptômes est 8ans tandis que l'âge moyen de diagnostic est 11ans.

Les signes cliniques sont dominés par l'ictère chez 50% des patients, l'asthénie dans tout les cas, l'hépatosplénomégalie chez 66% des patients.

L'histologie est marquée par les signes d'hépatite active chez 66% des patients et des signes de cirrhose chez un patient.

La biologie est en faveur d'une cytolyse chez 83% des patients qui varie entre 2 et 80 fois la normale , la cholestase chez 83 pour cent qui varie entre 2et 9 fois la normale , et l'hypergammaglobulinémie chez 100% des patients qui varie entre 26g /l et 58g/l .

Sur le plan immunologique 66% des patients ont des anticorps anti-muscle lisse positifs, 16% des anticorps anti LKM1 positifs et 16% les anticorps anticytosole positifs.

La base du traitement est l'association de l'azathioprine et les corticoïdes reçu par tous les patients , l'évolution est marquée par une amélioration partielle clinique et biologique, cependant on note l'apparition de complications telles l'hypertension portale chez 50% des patients, l'ascite chez une patiente , complications iatrogènes, type un syndrome cushinoïde chez tous les patients, une aplasie médullaire chez une patiente ainsi qu'une pancytopénie périphérique dans un cas que nous avons eu à déplorer dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire majeure.

Abstract

Autoimmune hepatitis is a chronic hepatitis of unknown etiology, thought to occur as a result of escape from normal suppression of self reactivity.

It a retrospective study for 6 patients in pediatric hospital Rabat P3 in period from 2004 to 2008.

It about 5 women and one man, the middle age of diagnostic is 11 years old.

The histological appearance of AIH is a active hepatitis in 83 of patients.

The heterogeneous, sometimes fluctuating nature of AIH, leads to marked variability in clinical manifestations.

The treatment is based to association corticoid and immunosuppressive therapy.

ملخص

يعتبر التهاب الكبد الذاتي المناعة مرض ذو أسباب مبهمه. يتحول تلقائيا إلى تشمع الكبد و اختلال وظائفه في اغلب الحالات

عرف مرض التهاب الكبد الذاتي المناعة عند الأطفال انتشارا ملحوظا. يقترح الكتاب القيام بتحليل وبائي و سريري و علاجي عبر دراسة المرضى.

يتعلق الأمر بستة مرضى في قسم الأطفال ب 3 في الفترة الممتدة بين 2004 و 2008. 5 بنات وولد معدل السن عند ظهور المرض هو 8 سنوات و عند التشخيص هو 11 سنة.

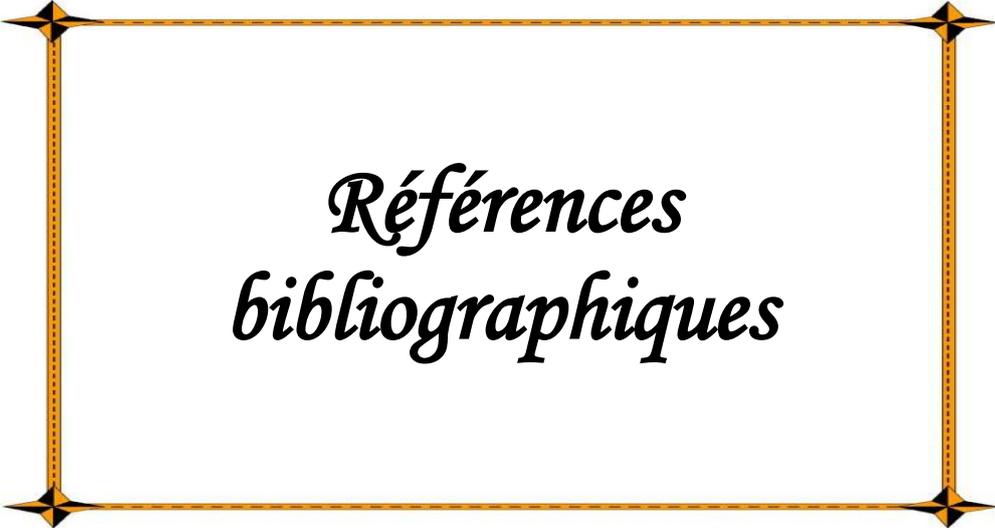
الأعراض السريرية الأكثر إحاحا هي الصفرة عند 3 مرضى الوهن عند كل المرضى. انتفاخ الكبد و الطحال عند 4 مرضى.

نتائج التشريح الدقيق تبين التهاب الكبد عند 4 مرضى وتشمع الكبد عند مريض واحد .

يعرف هذا المرض حيويا بتواجد حل كبدي للخلية يتراوح بين 2 و 80 مرة القيم العادية و ركود صفراوي يتراوح بين 2 و 9 القيم العادية و ارتفاع الغلوبلين المناعي من نوع ج عند كل المرضى.

على الصعيد المناعي 3 مرضى لديهم مضادات العضلة الملساء و مريض لديه مضادات لكم 1 .

خضع جميع المرضى لعلاج يجمع بين الكورتيكويد و الأدوية الكابتة للمناعة. مع ظهور تحسن غير كامل على الصعيد السريري و الحيوي لكن مع ظهور مضاعفات كارتفاع الضغط في الشريان البابي إضافة للمضاعفات الجانبية للأدوية.



*Références
bibliographiques*

- [1] Albert J .Czaja
Frequency and nature of the variant syndrome of autoimmunie liver disease.
Hepatology. 1998, 28 : 360 -365.
- [2] **Art. n°2:** Alvarez F, Berg Pa, Bianchi L ; Burroughs AN ; Cancado El et al .
International autoimmune hepatitis group report: review for criteria for Diagnosis of AIH.
Hepatolo 1999; 31 – 929 -938.
- [3] Alvarez F, Berg PA, Bizanchi FB, Bianchi L, Burroughs Atr,Canada E, et al.
International autoimmune hepatitis group report: revenue of criteria for diagnosis of auto immune hepatitis.
J Hepatol 1999; 31: 329 -938.
- [4] Aydan kansu, Ayhan Gazi Kalayci, Buket Altuntas .
Autoimmune hepatitis in children:Areport of ten cases.
Turk J med Sci 30(2000) 55-61.
- [5] Ballot E, Homberg JC, Johanetc.
Antibodies to soluble liver antigen: an additional marttrer in type 1 auto –immunie haptits .
J hapatolol 2000; 33: 208- 215.

- [6] Beherg,
NU, Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis.
Clin liver Dis 2002; 6 : 347- 359.
- [7] Ben –Aziz Broida, Monselise U; Cazatsiner A, Baruch J; Strappa G et al.
Syndical geant cell haptitis to autoimmune haptitis type II presenting as
Subfulminant hapatitis .
Am J Gastroenterol 2000, 95: 799-801
- [8] Ben Ari, Czaje AJ.
Autoimmune hepatitis ant its variant Syndrome.
Gut 2001; 49: 239- 49.
- [9] Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK.
Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine
methyltransferase deficiency in a patient with auto-immune hepatitis.
J Hepatol 1995; 23:351-4.
- [10] Boberg'NU; Acdland E, Jahnsen J; Ratrneurund N; Strés U; Bell
Incidence and prevalence of primary bliaire cirrhosis, primary
scherosing cholangitis, and auto-immune hepatitis in a Norwegian
population.
Scand J castroenterol 1998 , 33 : 99 – 103.

- [11] blumberg bs;gerstly bj,Hungerford da, London wt , sutnick.
A serum antigen in Down 's syndrome; leukemia, and hepatitis.
ann intern med 1967,66:924-931
- [12] Bourdi M, Larry D, Nataf J, Vernuau J, Pessayre D, Iwasaki M et al.
Anti-liver endoplasmic reticulum auto antibodies are directed against
human cytochrome P-450Ia2. A specific marker of dihydralazine-
induced hepatitis.
J Clin invest 1990; 85:1697-1973.
- [13] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG.
Successful treatment of refractory type 1 auto-immune hepatitis with
methotrexate.
J. Hepatol 1998; 29: 990-3.
- [14] Caiulo VA, Averbene C, Olmi S, Ughi C, Ceccarelli M.
Associazione tra malattia celiac ed epatite cronica autoimmune
Minerva Pediatr 1993;45:511-513
- [15] Chazoullères O, Wendum S, Serfaly L : Montenbaults, Rosmodui O,
paupon R.
Primary biliary cirrhosis auto-immune, hepatitis overlaps syndrome :
clinical features and response to therapies.
hepatology 1998 : 28 : 296 – 301.

- [16] Chazoullères O, Johanet C, Serfaly L; (Carbonnel F, Smadja M, Naudim G et al.
Anti-action autoantibodies in patients with chronic hepatitis C.
J. Hepatol 1996; 24 : 513.
- [17] Clemente MG, Obermayer-Straub P, meloni A, Strassburg CP, Arangino V, Turkey RH et al.
Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrometypelk.
J.Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1353 -1361.
- [18] Connell WR, Kamm Ma, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE.
Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease.
Lancet 1994; 343: 1249-52.
- [19] cook gc , mulliganr.
Controlled prospective trial of corticosteroid in chronic hepatitis
Hepatology1990,100:430-441
- [20] Cookson S, constantini PK, Clare M, Underill JA, Benal W, Czaja EJ et al.
Frequency and nature of cytokine gene polymorphism in type 1 autoimmune hepatitis.
Hepatology 1999; 30: 851 -856.

- [21] Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E, Amoroso A, Farci P, Negro F et al .
Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBs Ag
associated delta agent.
Clin Exp Immunol 1983; 54: 232-238.
- [22] Czaja AJ.
autoimmune liver diseases .
curr Opin Gastroenterol 2002,18 :334-44.
- [23] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT.
Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B
surface antigen-negative chronic active hepatitis.
Gastroenterology 1987; 92:215-9
- [24] Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD.
Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1
autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial.
Hepatology 1999; 30: 1381-6.
- [25] Czaja AJ, Caspeter HA, Manns MP.
Antibodies to soluble liver antigen; P450IID6, and mitochondrial
complexes in chronic hepatitis.
Gastroenterology 1993; 105 : 1522-1528.

- [26] Czaja AJ, Cookson, constantini PK, Clare M, Underhill Ja, Donaldson Pt.
Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome.
Gastroenterology 1999; 117 : 645-652.
- [27] Czaja AJ, Davis GL, LuswingJ, Taswell HF.
Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBs Ag negative chronic active hepatitis.
Hepatology 1984; 4: 622-7
- [28] Czaja AJ, Donadson PT.
Genetic susceptibilities for commune expression and liver injury in autoimmune hepatitis.
Immunol Rev 2000; 174 : 250-259.
- [29] czaja,hamburger ha.
Autoantibodies in liver disease.
Gastroenterology 2001;120:239-49
- [30] Czaja AJ, Lindor KD.
Failure of bude sonide in a pilot study of treatment-dependent auto-immune hepatits.
Gastroenterology 2000; 119:1312-6.

- [31] Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH.
Autoimmune Hepatitis: the investigational and clinical challenges.
Hepatology 2000; 87: 251-255.
- [32] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA.
Sustained remission after corticoid therapy for type 1 auto-immune
hepatic: a retrospective analysis.
Hepatology 2002; 35: 890-7.
- [33] Czaja AJ, Morshed SA, Parren S, Nishiotra M.
Anti bodies to Sengle –Stranded and double St ranted DNA in
antinuclear antibody –positive type I-autoimmune hepatitis.
Hepatology 1997; 26: 567 -572.
- [34] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH.
Laboratory assessment of serve chronic active liver disease (CALD):
Correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with
histological features .
Gastroenterology 1981; 80:687-92.
- [35] Danielsson A, Prytz H.
Oral budesonide for treatment of auto-immune chronic hepatitis.
Aliment pharmacol ther 1994; 8: 585-90.

- [36] Desmet VJ,; Gerber U, Hoofnaagle JU, Manns U, Scheuen PJ.
Classification of chronic hepatitis: diagnosis; grading and staging.
Hepatology 1994; 19; 1513 -20
- [37] D .Hakem, A.Berrah,S.Berkane,H.Asselah,S.Ait youness,F.
Asselah,S.SALAH ,S.Merriche,M.C Abbadi
Les hépatites auto-immunes (HAI) chronique de l'adulte: étude
anatomoclinique d'une Série de 50 patients.
La revue de médecine interne 26 (2005) 858 – 865
- [38] Doherty DG, Underhill Ja, Donaldson PT, Manabek, Mieli-Vergani G,
Eddleston AL et al.
Polymorphism in the human complement C4 genes and genetic
susceptibility to autoimmune hepatitis.
Autoimmunity 1994; 18 : 243 -249.
- [39] Donaldson PT, Doherly DG, Hyllar NU, Mc Farlane IG, Johson PJ,
Williams R.
Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human
leucocytes antigens DR4 and A1 – B8 – DR3 are independent rest
factors.
Hepatology 1991; 13 : 701- 6.

- [40] Donaldson PT, Mans MP.
Immunogenetics of liver disease
Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press 1999:
173-188.
- [41] Duclos-vallée JC, Beaurain G, Caillat-Zucman S, Bustarret F, Alvarez F,
Bach JF, et al.
Genetic factors contributing to autoimmune hepatitis predisposition.
(Abstract).
Hepatology 2000; 32: 164A.
- [42] Duclos-Vallée JC, Hajoui O, Yamamoto AM, Jaqz-Aigrain E, Alvarez F.
Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver / Kidney
microsomal antibodies.
Gastroenterology 1995; 108: 470-476.
- [43] Dufour JF, Delellis R, Kaplan MM.
Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis.
Ann intern Med 1997; 127: 981 -5
- [44] Edward L. Krawitt, M.D.
Autoimmune hepatitis.
The New England Journal of medicine 2006; 354; 54-66.

- [45] Fernando Alvares
L'hépatite autoimmune
Pediatrica vol16 numéro 6 2005
- [46] Fernaudes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL.
Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant auto-immune hepatitis.
Am J Gastroenterol 1999; 94: 241-8.
- [47] Giorgina Mieli –Vergani, Diego Vergani.
L'autoimmune paediatric liver disease
world journal gastroenterol 2008, june 7 14(21). 3360 -3367.
- [48] Goppel, Mac Neclage LJ; Surh CD, Van de Water J, Spithell TW; whittingham S et al.
Primary Structure of the human U 2 methochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis: dihydrolipoamide acetylate transferase.
Proc Natl Acad Sci USA 1998; 73:1773-21.
- [49] Gregorio GV; Portman B, Mc Cartney , M. Mowat AP, Vergani D .
Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 years experience.
Hepatology 1997;25:541-7.

- [50] Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F.
Identification of the main epitop on human chytochrome P450 IID6
recognized.
J Autoimmun 1991; 4: 607-615.
- [51] Han S, Tredger, M, Gregorio GV, Mieli-Vergani G, Vergai D.
Anti-liver cytosolic antigen types I (LCI) antibodies in childhood
autoimmune liver disease.
Hepatology 1995; 21:58-62.
- [52] Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston ALWF, Willia ms R.
Relapse following treatment with drawal in patients with auto-immune
chronic active hepatitis.
Hepatology 1983; 3:685-9.
- [53] Heneghan Ma, McFarlane IG.
Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune
hepatitis.
Hepatology 2002; 35:7-13.
- [54] JC Duclos-vallée, C Johanet, M Sebagh, D Samuel , AM Yamamoto
Hépatites auto-immunes: aspects physiopathologiques, clinique;
histologique et therapeutique.
Encyclopedie Medico-churrigicale 7 – 015 –A -50.

- [55] Johanet C, dubel L, Chazoulleres O.
Auto anticorp en en hepatologie.
Path. Biol, 1999; 47 (n°9): 997- 1005.
- [56] Johson Pj, MC Farlane IG
Meeting report: international auto-immune hepatitis Groupe.
Hepatology 1993; 18 : 998 -1005.
- [57] Johson PJ, McFrlane IG, Williams R.
Azathioprine for long-term maintenance of remission in auto-immune hepatitis.
N engl J med 1995; 333: 958-63.
- [58] Kammer AR, van der burg SH, Grabscheid B, Hunziker IP, Kwappenberg KM, Reinchen J et al.
Molecular mimicry of human cytochrome biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T-cell recognition.
J Exp M ed 1999; 190:169-176.
- [59] Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer Zum Buschenfelde KH, Lohse AW.
Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for auto-immune hepatitis-report of three cases.
J Gastroentol 1997; 35:571-8.

- [60] Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW.
Duration of immunosuppressive therapy in auto-immune hepatitis.
J Hepatol 2001; 34:354-5.
- [61] Kirk AP, Jin C, Pocock S.
Late result of royal free hospital prospective controlled of prednisolone hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis.
Gut 1980;21:78-83.
- [62] Krawitt EL.
Autoimmune hepatitis.
N Engl J Med 1996;334:897-903.
- [63] Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F.
Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis.
Gastroenterology 1999; 116:643-649.
- [64] Lee WM, Martin NL, Shelton LL, Galbrauh RM.
Hepatic membrane antibodies : Studies of prevalence and specificity.
Clin Exp Immunol 1985; 62: 715-723.

- [65] Lenzi M, Manotti P, Muratori L; Cataleta M, Ballardini G, Cassaci Fetal. Uver cytosolic1 antigen.
Antibody system in type II autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection.
Gut 1995; 36: 749- 754.
- [66] Loeper J, Descatoire V, Maurice M, Veau P, Belghiti J, Houssin D et al.
Cytochromes P-450 in human hepatocyte plasma membrane : recognition by serval autoantibodies.
Gastroenterology 1993; 104: 203-216.
- [67] Loeper J, Laouérat-Oriou B, Duport V, Pompon D.
Yeast expressed cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) exposed on the external face of plasma membrane is functionally competent.
Mol Pharmacol 1998; 54: 8-13.
- [68] Lohr H, Meyer zum Buschen felde NH; Flecher B.
The Human hepatic asialogly coprolein recptor is a target antigen for liver- infiltraling T cells in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis.
Hepatology 1990; 12 : 1314 -1320.

- [69] Mackay Ir, Morris PJ.
Association of auto-immune active chronic hepatitis HL – A1, B8.
Lancet 1972; 2: 793 -795.
- [70] mackay ir. Weiden s; hashkerj.
Autoimmune hepatitis.
ann ny acad sci 1965,124:767-780
- [71] Maggiore.
Maladies autoimmunes du foie chez l'enfant et l'adolescent.
Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Medicina Della
Procreazione e della Eta Evolutiva, Ospedale Universitario (Santa
chiara) Pista-Italia.
- [72] Maggiore G, Bernard O, H omberg JC et al .
Liver disease associated with anti-liver-tridney meecrosome antibody in
children
J pediatr 1986; 10 : 399 -401.
- [73] Mandana Rafeey, Mohammad Kinarad, Alka Hasani
Autoimmune hepatitis in Iranian children
Indian J Gastroenterol 2007; 26:11-13

- [74] Manns M, Gertren G, Nyrialsoulis A, Starilz M, Meyer Zum – Busqchenfel de NH.
Characterization of a new Subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by auto antibodies against a soluble liver antigen.
Lancet 1987.
- [75] Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF.
LKM1 autoantibodies recognize a short lineate sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase.
J Clin Invest 1991; 88:1370-1378.
- [76] Manns MP, Kruger M.
Immunogenetics of chronic liver diseases.
Gastroenterology 1994; 106 : 1676 -1797.
- [77] Manns MP, Strasburg CP.
Autoimmune hepatitis; clinical challengers.
Gastro-enterology 2001; 120: 1502-17.
- [78] Manns U; Germen G, Nyrilsoulis A, starilz U; Meyer zum Buschenfelde N.H.
Characterization of a menu subgroups of autoimmune chronic active hepatitis by auto antibodies. Against a soluble liver antigen.
lancet 1987; 1 : 292 -294.

- [79] Maria Angela Bellomo-Brandao, Elizete Aparecida Lomazi da Costa-Pinto, Adriana Maria Alves De Thommaso and Gabriele Hessel. Clinical and biochemical features of autoimmune hepatitis in 36 pediatric patients. *Gastroenterologia pediatrica* vol43-no1-jan/mar.2006
- [80] Marlini E, Abuaf, N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JV. Antibody to liver cytosol –anti-Lc1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type II. *Hepatology* 1988; 8 : 1662 -1666.
- [81] Mason AL, Xu L, Guo L, Munoz S, Jaspán JB, Bryer-Ash M et al. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 1998; 351 : 1620-1624
- [82] Mathieu – Chandelier C (Lille). Les hépatites auto-immune : diagnostic ; traitement, pronostic à long terme. *Hepatology* 1997
- [83] Mc Farlane IG, Mc Farlace BM. Identification of the hepatic asialoglycoprotein receptor (hepatic lectin) as a component of liver specific membrane lipoprotein (LSP). *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 347 -354.

- [84] Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW.
Auto-immune hepatitis.
N Engl J Med 1996; 334 : 923-924.
- [85] Mieli- Vergave G, Vergani D.
Autoimmunie hepatitis in children
Clin Liv Dis 2002; 6 : 347- 359.
- [86] Muratori L, Lenzi M, Ma Y, Cataleta M, Mieli-Vergani G, Vergani D et al.
Heterogeneity of liver / Kidney microsomal antibody type I in
autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease.
Gut 1995; 37: 406-412.
- [87] Muratori L, Parola M, Ripalti A, Robino G, Mauratori P, Lenzi M et al.
Liver / Kidney micrtosomal antibody type 1 tagets CYP2D6 on
hepatocyte plasma membrane.
Gut 2000; 46: 553-561.
- [88] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R.
Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic
hepatitis.
Lancet 1973; 1: 735-7.

- [93] O. Chazouillères.
Hépatites autoimmunes : actualités
Tirés à part, Service d'hépatologie, hôpital Saint Antoine, 775 71 Paris
cedex 12.
- [94] Pietro Invernizzi, MD; Ian R Mackay, MD.
Historical reflections on autoimmune hepatitis.
World Journal of Gastroenterology June 2008 14(21); 3292 – 330.
- [95] Pratt DS, Faueaz tra, Rabson A, Dellelis R, Napla, MU.
A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic
hepatitis.
Gastroenterology 1997; 113: 664 – 668.
- [96] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM.
The successful treatment of auto-immune hepatitis with 6-
mercaptopurine after failure with azathioprine.
Gastroenterology 1996; 110: 271-4.
- [97] **Art.n97:** Pietro Invernizzi, MD, Ian R Mackay.
historical reflections on autoimmune hepatitis.
World J Gastroenterol 2008 June 7, 14(21) 3292-3300

[98] Regan I ebbeson .

Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the international autoimmune hepatitis group scoring system useful.

Clinical gastroenterology and hepatology 2004;2:935-940

[99] Richardson PD, James PD, Ryder SD.

Mycophenolate mofetil for maintenance remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine.

Gut 1999,741-749

[100] Robert sk ,thernau tm czaja aj.

Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1996;848-857.

[101] Roberts SK, therneau TN, Czaya AJ.

Prognosis of histological cirrhosis type 1 autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1999; 110 : 848 -57.

J Hepatol 2000; 33:371-5

[102] R.Ottinger, A.Brunnberg, P.Gerner, P.Wintermeyer, A.Jenk.

Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis.

Journal of Autoimmunity 24 (2005) 79-84.

- [103]** Sacher M, Blumel P, Thaler H, Manns M.
Chronic active hepatitis associated with vitiligo, nail dystrophy, alopecia and a new variant of LNU antibodies.
J Hepatol 1990; 10:364-369.
- [104]** Scully LJ, Toxe, Sengar DP, Goldstein R.
Early-onset autoimmune hepatitis is associated with a C4A gene deletion.
Gastroenterology 1993; 104 : 1478 -1484.
- [105]** Seki T, Kiyosawa K; Nook H, Ota M.
Association of autoimmune hepatitis with HLA – BW 54 and DR4 in Japanese patients.
Hepatology 1990; 12: 1300 -1304.
- [106]** Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC.
Cyclosporin in the management of corticosteroid-resistant type 1 autoimmune chronic active hepatitis.
J Hepatol 1994; 21:1040-7.
- [107]** Shingai R, Maeda T, Onishi S, Yamamoto Y.
Autoantibody against 70ND, heat shock protein in patients with autoimmune liver diseases.
J Hepatol 1995; 23 : 382 -390.

[108] Silvia Caprae, Pietro Vajro .

Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood.

Clinical gastroenterology and hepatology 2008;1542-3665.

[109] Sobjima J, Ozatris S, Vesugi H; Osatrada F, Inoue M, Futruda Y et al.

High mobility group (HMG) non histone chromosomal protein HMG1 and HMG2 are significant target antigens of enuclear anti-neutrophil cytoplasm antibodies in autoimmune hepatitis.

Gut 1999; 44:867-873.

[110] Soloway RD, Summerstrill WHJ-Baggenstoss AH, Geall MG, GilitrGL, Elvelactr LR, et al.

Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease : a controlled study of treatments and early prognosis .Gastroenterology 1972; 63: 830 -33.

[111] Soloway RD, Summerskil WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al.

Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis.

Gastroenterology 1972; 63: 820-33

- [112] Stellon aj .
Randomized controlled trial of azathioprine with drawling autoimmune hepatitis.
Hepatology1983;3;685-9.
- [113] Strassburg CP; Obermayer- Straub P, lex B; Durazzo M; Risetto U, Tutrey RH et al.
Autoantibodies against glucuroasyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis.
Gastroenterology 1996; 111:1576 -1586.
- [114] Strettel M, DonaldsonP, Thomson L, Santrach P, Moore S, Czaja Aj et al.
Allelic Basis for HLA-Encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis .
Gastroenterology 1997; 112 : 2028- 2035.
- [115] Summerskil WHJ, Korman MG, Amon HV, Baggenstoss AH.
Prednisone for chronic active liver diseases: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared.
Gut 1975; 16: 876-83

- [116] Tage-Jensen U, Schlichting P, Thomsen F, Hybye G, Thomsen AC.
Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease. A report from the Copenhagen Study Group for liver Diseases.
Liver 1987; 7:81-3.
- [117] Thomas Pradeu, Edgardo d Carosella .
Analyse critique du modèle immunologique du soi et du non soi de ses fondement métaphysiques .
CR biologies 327(2004) 481-4.
- [118] Todymams T, Gumbert S, Genesti C, Freymouth G, Guetties C, Trinchet J C et al
Adult multi-nuclear Celle hepatitis A Sturdy in 17 patients.
Gastro-enterol clin Biol 1998; 22: 305-310.
- [119] Tranzler S, Weidmann C, Gertren G, Lohr HF, Galle PR, Meyer Zu m Buchefelde NH.
Clinical significance of auto antibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis.
J. Hepatol 1999; 31 : 635-640.

- [120] Treichel V, Mc Ferlane BM; Stri T, Trairult EL, Alessi N, SQtrichel F, et al.
Demographies of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in
autoimmune hepatitis.
Gastro enterology 1994 ; 107 : 799 -804.
- [121] Van leuwen. Soud,Ferrante D .
A38 year-old African_american woman with unusually rapid
progression of primary billarry cirrhosis: a missed opportunity.
Semin liver dis 2002, 22:395-406.
- [122] Van Thiel DH, Wright H, Carroll P et al.
Tacrolimus: a potential new treatment for auto-immune chronic active
hepatitis: results of an open label preliminary trial.
Am J Gastroenterol 1995; 90:771-6.
- [123] Venkataramani A, Jones MB, Sorrell MF.
Methotrexate therapy for chronic active auto-immune hepatitis.
Am J Gastroenterol 2001; 96: 3432-4.
- [124] Vergani D.
LKM1 antibody: getting in some target practice.
Gut 2000; 46: 449-450.

- [125] Vetter D, Gervais
Nouveaux aspects physiopathologiques et cliniques.
Gastroenterol Clin boil 1994,18:429-38.
- [126] Viamil Ag, Welz G; Bandi JC,
Overlap syndrome; prevalence, long term evolution and prognostic factors.
J Hepatol 2004,40:163.
- [127] V zaga AJ, Cassani F; Ctaleta M, Valentini P, Bianchi FB.
Antinuclear immunofluorescence in type I autoimmune hepatitis.
Dig Dis Sci 1997; 42: 1688 – 1696.
- [128] Wachter B, Kyriatsoulis, Lohse, AW, Gerke, G, Meyer Zum Buschenfelde KH, Manns M.
Characterization of liver cytokeratin as a target of anti-SLA antibodies.
J. Hepatol 1990; 11: 232-239.
- [129] Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VLW.
Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis.
Hepatology 1989; 10:39-43.

- [130] Wesierska – Gadek J, Grimm R, Hitchman E, Penner E.
Members of the glutathione S transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis.
Gastroenterology 1998; 14 : 329-335.
- [131] Wies I, Brunner S, Henniger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer Zum Büschenfelde KH et al.
Identification of target antigen for SLA / LP autoantibodies in autoimmune hepatitis.
Lancet 2000; 355:1510-1515.
- [132] Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, Clerc F, Alvarez F.
Identification and analysis of cytochrome P450 IID6 antigenic sites recognized by anti-liver- kidney microsome type 1 antibodies (LKM1).
Eur J Immunol 1993; 23: 1105-1111.
- [133] Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, Alvarez F.
Characterization of anti-kidney microsome antibody (anti-LKM1) from hepatitis C virus-positive and negative sera.
Gastroenterology 1993; 104:1762-1767.

[134] Yammato AM, Mura C, Morales MG, Bernard O, Krishnamoorthy R ,
ALcarez F.

Study of CTP2D6 gene in children with autoimmune hepatitis and P450
IID6 autoantibodies.

Clin Exp Immunol 1992; 87: 251 -255.

[135] Zauli D, Ghetti, Grassi A et al.

Antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune
hepatitis.

Hepatology, 1997; 25 :1105- 1107.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية
أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوزاع من ضميري وشرفي جاعلا
صحة مريضي هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد
النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو
وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ
نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلمي في الطب بطرق غير صحيحة.

التهاب الكبد الذاتي المناعة عند الأطفال

بصدد 06 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: سارة القباج
المزداة في : 26 أبريل 1983 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد – الذاتي المناعة – الطفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: نزهة موعان

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

مشرف

السيدة: نعيمة الرايمي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيد: عبد الناصر الإدريسي الأمغاري

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة: نادية الشراذي

أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي

أعضاء

السيد: توفيق مسكيني

أستاذ مبرز في طب الأطفال