

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 027/14

LES HEPATITES AUTOIMMUNES CHEZ L'ENFANT (A propos de 8 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01 / 04/2014

PAR

Mme. BOUAYADI OUARDIA

Née le 18 Janvier 1988 à El-Hoceima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hépatite – Autoimmune –Enfant– Anticorps– immunosuppression

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme.LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

PLAN

Introduction	8
Historique	10
Physiopathologie	12
Matériel et Méthodes	20
I- Type d'étude	21
II- Les critères d'inclusions	21
III- Les paramètres étudiés	21
Résultats	24
I- Les observations	25
II-Analyse des observations	49
A- Difficulté et limites de l'étude	49
B- Epidémiologie	49
1 - Incidence hospitalière	49
2- Le sexe	49
3- L'âge	49
4- Le niveau socio-économique	50
5- L'origine géographique	51
C- Les antécédents	51
D- Les données cliniques	52
1-Motif de consultation	52
2-Délai de consultation	53
3-Etude clinique	53
3-1 Les signes généraux	53
3-2 Les signes fonctionnels	53
3-3 Les signes physiques	54
E- Les données paracliniques	56
1-Biologique	56

2–Radiologique	62
3–Endoscopique	63
4–La ponction biopsie hépatique	63
5–Autres examens complémentaires.....	63
F– Score diagnostic.....	64
G– Classification des HAI	64
H– Prise en charge thérapeutique.....	66
I–Evolution	67
Discussion	73
I– Epidémiologie	74
1–Fréquence.....	74
2–Le sexe	74
3–L’âge	75
II–Etude clinique	76
II–1 –Antécédents	76
II–2–Délai de consultation.....	76
II–3–Signes cliniques	77
III–Etude paraclinique.....	80
1–Biologie	80
2– Caractéristiques Histologie.....	93
IV–Diagnostic différentiel	95
V–Score diagnostic.....	97
VI–Autres formes d’hépatite auto-immune.....	102
VII–Classification des HAI	106
VIII–Aspects thérapeutiques	108
IX–Evolution.....	123

Conclusion	125
Résumé	127
Références bibliographiques	131

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Ancticorp anti nucleaire
AC	Anticoprs
ACTH	Adrénocorticotrophine
ALAT	Alanine aminotransférase
AML	Anti muscle lisse
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
APECED	Auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal
ASAT	Aspartate aminotransferase
ASGPR	Anti-recepteur des asialoglycoprotéines
ATCD	Antécédents
BD	Bilirubine directe
BT	Bilirubine totale
CBP	Cirrhose biliare primitive
CMV	Cytomégalovirus
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CVC	Circulation veineuse collatérale
CYP2P6	Cytochrome P4502D6
DNA	L'acide désoxyribonucléique
DS	Déviation standard
EBV	Epstein Barr virus
EPP	Electrophorèse des protéines
FSH	L'hormone folliculo-stimulante
GGT	Gamma glutamyl transferase
GOT	Transaminase glutamino-oxalacétique
GPT	Transaminase glutamique pyruvique

HAI	Hépatite auto immune
Hb	Hémoglobine
HLA	Human leukocyte antigen
HPM	Hépatomégalie
HSV	Herpes simplex virus
HTP	Hypertension portale
IFI	Immunofluorescence indirecte
IgG	immunoglobulines de type G
IHC	Insuffisance hépatocellulaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LC1	Cytosol hépatique
LH	Hormone lutéinisante
LKM1	Liver kidney microsome type 1
MII	Maladie inflammatoire de l'intestin
MMF	Mycophénolate mofétil
PAL	Phosphatases alcalines
PBF	Ponction biopsie du foie
PTH	Parathormone
SLA	Antigène soluble du foie
SPM	Splénomégalie
TCA	Taux de céphaline activée
TDD	Travers de doigt
TH	Transplantation hépatique
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroïd Stimulating Hormone
VB	Voies biliaires

VHA	Hépatite virale A
VHB	Hépatite virale B
VHC	Hépatite virale C
VHE	Hépatite virale E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Vit k	Vitamine k
VO	Varices oesophagiennes

INTRODUCTION

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont des affections hépatiques inflammatoires chroniques d'origine 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 type 1: 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 type 2: 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 type 2 est plus fréquente en Europe (1).

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 8 cas cliniques d'HAI suivis et traités dans le service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès.

HISTORIQUE

En 1940, l'hépatite auto-immune est connue initialement sous le nom d'hépatite chronique active par Waldenström ; plusieurs cas sont décrits avant cette date mais constamment attribués à une infection virale destructive du foie(2).

En 1956, l'hépatite chronique active est nommée hépatite lipoïdique par Gajdusek(3).

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(2).

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.

En 1965, l'hépatite auto-immune est nommée pour la première fois par Mackay(4).

En 1993, l'hépatite auto-immune est considérée comme une entité à part surtout avec le développement de l'immunofluorescence(5).

PHYSIOPATHOLOGIE

I- 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 immunitaire 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(6).

II- Facteurs incriminés dans l'hépatite auto-immune

Comme de nombreuse maladie auto-immune, l'HAI est multifactorielle impliquant différents facteurs génétiques, environnementaux et infectieux à l'origine de l'activation des cellules auto-réactives.

Il s'agit d'une maladie rare ; la recherche de gènes candidats est donc difficile. Cette recherche de gènes a donc été effectuée sur la base de connaissances de gènes candidats responsables de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux et le diabète insulino-dépendant de sujet jeune.

II-1 Les facteurs génétiques

a-Gènes de susceptibilité

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 (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Grâce 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 RB3* 0101 ou DRB1* 0401(14,15). Il s'avère ainsi, par déduction, que le résidu Lysine en position 71 de l'hélice α de la molécule DRB 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 (16,17).

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(18). Cependant, Duclos-Vallée et

al ne confirment pas cette association chez les patients atteints d'HAI type 1 et d'HAI type 2 (19).

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(20). 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) (21). 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.

b-Gènes de sévérité

Les variantes alléliques HLA DRB3*0101 et HLA DRB3*0401 constituent des facteurs de sévérité de la maladie. Les raisons de cette influence de ces deux derniers allèles ne sont pas connues. Très vraisemblablement, la nature d'autres allèles susceptible de réguler l'expression du complexe auto antigénique sur les cellules présentatrices ou la réponse des cellules T CD4 reste à définir (21,22).

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

Tableau 1 : Risque relatif correspondant au statut allélique (8)

Statut allélique	Risque relatif
Hétérozygotie DRB3* 0101	4,2
Homozygotie DRB3* 0101	14,7
Hétérozygotie DRB1* 0401	3,9
Homozygotie DRB1* 0401	0,7
DRB3* 0101 Ou DRB1* 0401	5,8
Hétérozygotie DRB3* 0101/DRB1* 0401	1,2

II-2 -Les perturbations du système immunitaires

II-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 (23, 24, 25).

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, herpès simplex virus (HSV) 1 et 2 et le virus de l'hépatite C. Cette homologie de séquence permettant d'expliquer l'induction d'anticorps anti-LKM1 chez les patients infectés par le VHC. Récemment, un phénomène de mimétisme moléculaire entre les épitopes T réactifs vis-à-vis de la protéine du core du virus C et les cytochromes P450 2A6 et 2A7 est mis en

évidence. Toutefois, cette séquence linéaire est aussi reconnue des sérums de sujets normaux.

Ces résultats suggèrent l'implication, encore hypothétique de phénomène de mimétisme moléculaire entre l'auto antigène et des protéines d'agents infectieux dans la pathogénie des hépatites auto-immunes de type 2. Il faut signaler que d'autres signes antigéniques linéaires tels que les séquences 321–351, 373–389 410–429 ont été identifiés.

La démonstration faite que la protéine est reconnue dans sa forme native, et qu'il existe 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 (26).

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 (27, 28, 29). 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 (30, 31, 32, 33).

II-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 auto-réactives. 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 (34).

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 (35).

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.

II-3 Les facteurs environnementaux

II-3-1 Xénobiotiques

Plusieurs médicaments peuvent être responsables d'une hépatite auto-immune 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 (36). Dans la majorité des cas l'hépatite va guérir après l'arrêt de traitement.

II-3-2 Virus

L'induction d'une HAI a été décrite à la suite d'infections par les virus A et B des hépatites. L'infection virale pourrait modifier ou libérer des antigènes cellulaires et représenter la première étape d'un processus auto-immun.

Dans le sérum des malades atteint d'une hépatite chronique à virus C, un auto-anticorps de type LKM1 peut être observé. Toutefois, les sites antigéniques reconnus sont différents de ceux reconnus dans l'hépatite auto-immune.

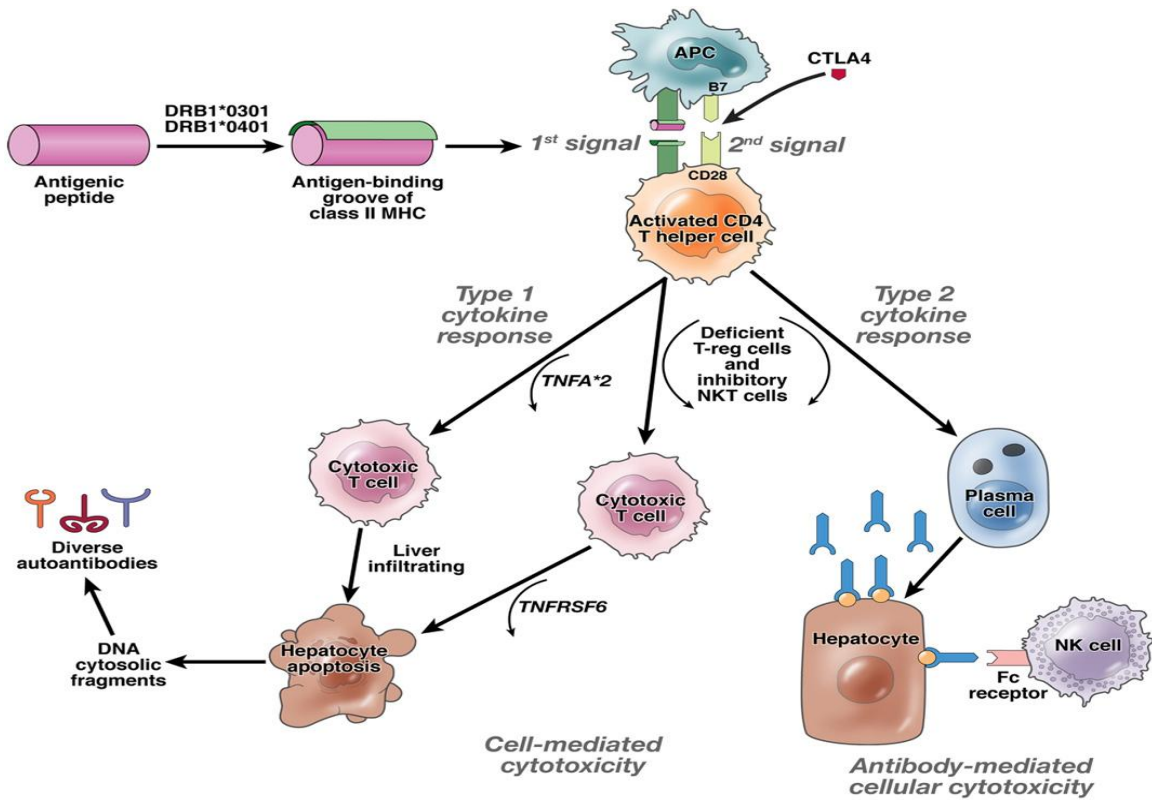


Figure 1. LES voies pathogènes de l'HAI (37)

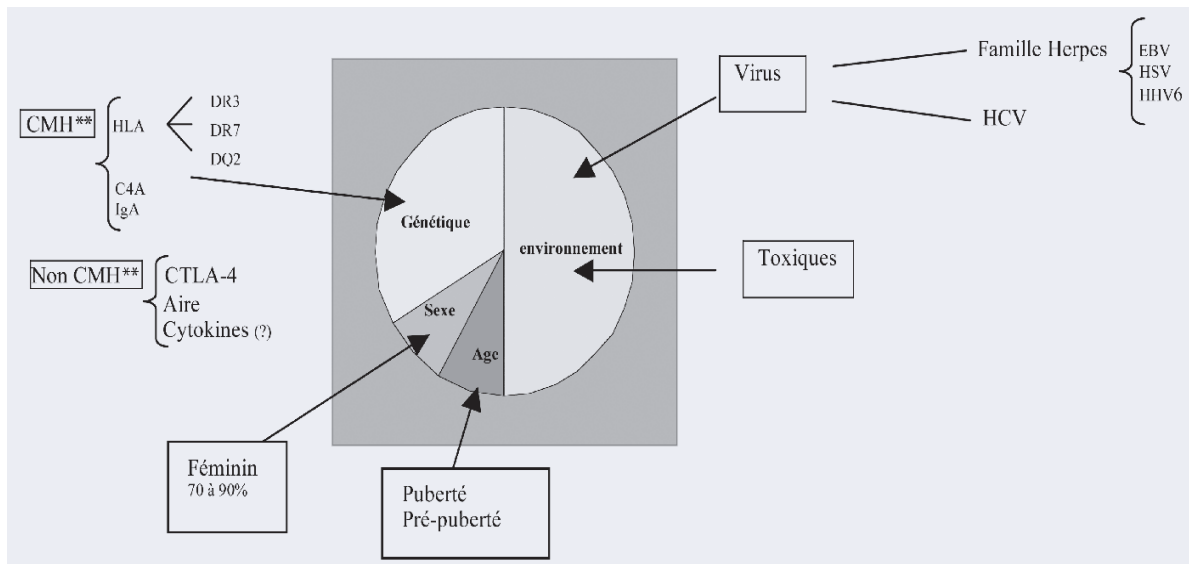


Figure 2. Facteurs connus qui influencent le déclenchement et le maintien d'un processus autoimmun hépatique

** CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité. (38)

MATERIEL
ET
METHODES

I /le type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive et analytique réalisée au service de Pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, à propos de 8 cas d'hépatite auto-immune colligés sur une période de 5 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013.

II /Les critères d'inclusions :

Nous avons exploité 8 dossiers de malades d'âge pédiatrique (âgés de moins de 18 ans) répondant au diagnostic de l'hépatite auto-immune en se basant sur les critères de l'international group de l'HAI, et qui sont diagnostiqué et suivi au sein du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès.

III /les paramètres étudiés :

Les données de cette étude rétrospective sont recueillies à partir du registre du service de pédiatrie au CHU Hassan II du Fès, et à partir des dossiers médicaux des malades. Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant l'analyse des différents paramètres cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

- ❖ L'enquête anamnestique est basée sur: l'identification de l'âge, le sexe du malade, les antécédents d'ictère, de transfusion sanguine, de prise médicamenteuse, et de maladie auto-immune, la recherche des cas similaires dans la famille, la date et le mode d'installation des symptômes (ictère, douleur abdominale, syndrome hémorragique, AEG, asthénie, troubles digestifs).
- ❖ L'enquête clinique est basée sur: l'évaluation de l'état général, les mensurations, la recherche d'une splénomégalie, une hépatomégalie, une

ascite, les signes d'insuffisance hépatocellulaire et la recherche d'autres signes éliminant d'autres diagnostics.

❖ L'enquête para-clinique est basée essentiellement sur:

✓ Les données des examens biologiques :

La fonction hépatique a été évaluée par le dosage de taux sériques des transaminases (ASAT/ALAT), de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyl-transférase (GGT) ; la bilirubine totale et directe, le bilan comporte également le dosage des protéines totaux, l'albumine, et le dosage des taux des gammaglobulines sériques. Une numération formule sanguine a été demandé au moment du diagnostic. Les sérologies hépatiques ont été réalisées par ELISA (dosage immuno-enzymatique) pour le virus de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc) et de l'hépatite C (HVC) chez tous les patients, et aussi dans les formes aiguë, les résultats de l'hépatite A (Ac anti HVA-IgM) et le cytomégalovirus et de l'EBV virus ont été obtenus. Les résultats de bilan de la maladie de Wilson par le dosage de la cuprurie de 24 heures et de la ceruloplasmine ont été déterminés. Nous avons également recueillis les résultats de bilan immunologique comportant la recherche d'anticorps antinucléaires (ANA); les anticorps anti-muscles lisses (AML); les Ac anti LKM-1, les anticorps anti LC1 et les anti SLA et les Ac anti DNA

✓ les données échographiques

✓ les données de l'endoscopie digestive :

Les Résultat de l'examen endoscopique ont été obtenue (présence de varices œsophagiennes ou gastriques et / ou gastropathie hypertensive a été considéré comme signe de décompensation de l'hypertension portale), même en l'absence d'antécédents hémorragique.

❖ L'enquête thérapeutique est basée sur: l'identification du délai de la prise en charge des patients, le traitement symptomatique utilisé, les modalités

de traitement, ainsi que la durée du traitement, la réponse thérapeutique, et les effets secondaires du traitement.

- ❖ L'évolution à court, à moyen et à long terme de la maladie.

RESULTATS

I-LES OBSERVATIONS :

❖ Observation n°1 :

L'identité : L'enfant J. Hayat (H.J), de sexe féminin, âgée de 7 ans et demi au moment de diagnostic, 2^{ème} d'une fratrie de 5, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 37 ans femme au foyer et d'un père âgé de 47 ans, militaire de profession originaire et habitante Fes.

MDH : hospitalisée le 08/09/2010 pour prise en charge d'une altération de l'état général

Antécédents :

Un épisode d'ictère à l'âge de 3 mois traités par des points de feu

Suivie dans notre service depuis l'âge de 7 ans et demi pour hépatite auto-immune compliquée d'une cirrhose avec syndrome d'HTP sous cortancyl 0,5 mg/kg/jr, aldactone, avlocardyl, immurel ½ cp X2 /jr.

Hospitalisée à 3 reprises dans notre service pour prise en charge de décompensation hémorragique la dernière hospitalisation remonte au mois 12/2006 ou elle a présenté une décompensation hémorragique sévère sur rupture des varices œsophagiennes ayant nécessité une hospitalisation au service de réanimation l'enfant a bénéficié de 3 séance de dilatation des varices œsophagiennes avec une surveillance clinique biologique et endoscopique.

L'histoire de la maladie : non précisés dans le dossier

L'examen clinique : trouve lors de sa 1^{ère} hospitalisation un état général altéré, pas de fièvre, un poids de 24 kg et une taille de 125 cm, une distension abdominale avec une hépatomégalie, une splénomégalie à 3 TDD, une ascite et une circulation veineuse collatérale, et pas d'ictère.

Le bilan biologique : avait montré

- une cytolyse avec des ASAT à 374 UI/L des ALAT à 59 UI/L

- une cholestase avec des GGT à 272 UI/L
- bilirubine conjugué à 9 ummol /l
- L'immunoélectrophorèse des protides retrouve une hypo albuminémie à 20,7 g/l et une hypergammaglobulinémie à 52,3 g/l.
- la numération formule sanguine trouve un Hb à 16 avec plaquettes à 144000 éléments/mm³, TP à 70%.
- les sérologies de l'hépatite A, B, C ; CMV ; HIV sont négatives.
- Le bilan immunologique : montre la présence d'anticorps anti-muscles lisses.
- L'échographie abdominale montre un foie atrophique de contours irréguliers d'échostructure homogène ; Tronc Porte de calibre diminué, veine cave inférieure et veines sus hépatique sont perméables, rate augmenté de taille homogène, épanchement intra péritonéale de grande abondance : HTP sur foie d'hépatopathies chroniques.
- La fibroscopie œsogastrique objective des varices œsophagiennes grade II.
- La ponction biopsie de foie n'a pas été faite.

Traitement : Le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenue la patiente a été mise sous cortancyl 60 mg/jr et immurel 50 mg /jr qui est surajouté après 1 ans de traitement vue la non amélioration, la patiente est mise également sous vit K, avlocardyl et Aldactone.

Evolution : -L'évolution à court terme est marquée par une amélioration clinique et la normalisation des transaminases.

- L'évolution à moyen terme est marqué par la survenue d'épisodes de décompensation hémorragique sur rupture des varices œsophagiennes nécessitant son hospitalisation à plusieurs reprises dans le service, la patiente a bénéficié de 3 séances de ligature des varices œsophagiennes.

- l'évolution a long terme est marqué par le décès de la patiente suite à une encéphalopathie hépatique 4 ans après le diagnostic à l'âge de 10 ans.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL/ASAT < 1,5N	2
Gammaglobulines supérieurs à 2 fois la normale	3
Marqueurs viraux négatifs	3
Absence de consommation d'alcool	2
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Présence d'anticorps anti-muscle lisse	3
La réponse au corticoïde	3

Le Score est de 19 le diagnostic d'HAI est certain

Selon les critères simplifiés de diagnostic des hépatites auto-immunes

Variable	Seuil	Points attribués
Ac anti-muscle lisses	$\geq 1/80$	2
Taux d'IgG	> 1,1 fois la normale	2
Histologie du foie	Non faite	0
Absence d'infection virale	oui	2

Le score est de 6 donc le diagnostic d'HAI est probable

❖ Observation n°2 :

L'identité : L'enfant Fadoua. B (F.B), de sexe féminin, âgée de 7 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4, bien vaccinée selon le PNI , issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 30 ans femme au foyer et d'un père âgé de 38 ans journalier de profession, originaire et habitante TAZA.

MDH : hospitalisée le 04/10/2010 pour prise en charge d'un syndrome œdémateux ascitique.

Antécédents : pas d'antécédents d'ictère ni de prise de médicaments hépatotoxiques et pas d'antécédents de transfusion ou de maladie auto-immune.

L'histoire de la maladie : remonte à 15 jours avant son admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec des œdèmes des membres inférieurs, une distension abdominale, et un épistaxis de faible abondance ; le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, de myalgie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation un enfant conscient stable sur le plan hémodynamique avec un poids de 28 kg, une taille de 102 cm, un ictère cutanéomuqueux, une ascite de grande abondance avec une circulation veineuse collatérale, présence d'une hépato-splénomégalie et des œdèmes des membres inférieurs, l'examen cutanéomuqueux trouve des taches pétéchiales et présence de vitiligo au niveau des organes génitaux externe.

Le bilan biologique : a montré

- Une cytololyse avec des ASAT à 213UI/L des ALAT à 505UI/L
- Une cholestase avec des GGT à 43 UI/l et PAL à 367 UI/l
- Bilirubine conjugué à 9 ummol /l
- L'immunoélectrophorèse des protides retrouve une hypoalbuminémie à 25,3 g/l et une hypergammaglobulinémie à 52,3 g/l.

- La numération formule sanguine trouve une anémie normochrome normocytaire avec une thrombopénie à 74000 éléments/mm³.
- Le bilan d'hémostase trouve un TP à 31%.
- Les sérologies de l'hépatite A, B, C, CMV, parvovirus ; les sérologies de martin et petit sont négatives, le bilan de maladie de Wilson est revenu normal.
- Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-muscle lisse positifs avec un titre de 1/320, le test de coombs est négatif.
- Le bilan à la recherche d'autres maladies auto-immunes est normal : les anti-transglutaminases, l'antiperoxydase, l'antithyroglobuline, PTH, TSH.
- L'échographie abdominale montre un foie de taille normale avec légère hypertrophie du segment I, de contours réguliers d'échostructure hyperéchogène homogène, rate légèrement globuleuse de taille normale.
- La fibroscopie œsogastrique faite revenant normale
- La ponction biopsie de foie n'a pas été faite

Traitement : La patiente a été mise initialement sous vitK 1 injection/semaine, perfusion de PFC et de CG, après confirmation de diagnostic la patiente a été mise sous Cortancyl 60 mg/jr et Immurel 50 mg /jr.

L'évolution :

- L'évolution immédiate est marquée par une amélioration clinique et biologique.
- en 2011 : arrêt de la corticothérapie après dégression progressive, Immurel est gardé a la dose de 1cp est demi.
- en 2012 : aggravation de la cytolyse d'où la réintroduction de la corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg/jr+ Immurel 1 cp par jr.

évolution par la suite est marqué par la stabilisation clinique et normalisation des transaminases avec un TP toujours bas.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL /ALAT < 1,5	2
Gammaglobuline > 20g/l	3
Vitiligo chez la patiente	2
Présence d'anticorps anti-muscle lisse	3
Marqueurs viraux négatif	3
Absence de prise e médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
La réponse au traitement	3

Le Score est de 21 le diagnostic d'HAI est certain

Selon les critères simplifiés de diagnostic des hépatites auto-immunes

Variable	Seuil	Points attribués
AML	$\geq 1/80$	2
Taux d'IgG	> 1,1 fois la normale	2
Histologie du foie	Non faite	0
Absence d'infection virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic d'hépatite auto-immune est probable

❖ Observation n°3 :

L'identité : L'enfant S. Majda (S.M), de sexe féminin, âgée de 2 ans et demi, 2^{ème} d'une fratrie de 2, vaccination en cours selon le PNI, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 33 ans femme au foyer et d'un père âgé de 39 ans sans profession, originaire et habitante Outat El Haj Boulmane.

MDH : Hospitalisée le 03/06/2011 pour prise en charge d'ictère avec distension abdominale.

Antécédents : dans ses antécédents on trouve un épisode d'ictère à l'âge de 1 ans avec bonne évolution après une semaine, par ailleurs pas notion de prise de médicaments hépatotoxiques ou de transfusion sanguine, avec antécédent de purpura thrombopénique idiopathique chez la maman.

L'histoire de la maladie : remonte à 1 mois avant son admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec de urines foncés et des selles légèrement décolorés, une distension abdominale progressive et des douleurs abdominales, sans syndrome hémorragique , avec fièvre intermittente et altération de l'état général.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation un enfant geignarde, plaignant, fébrile, un poids de 10 kg et une taille de 82 cm, un ictère cutanéomuqueux, une hépatomégalie, une splénomégalie à 3 TDD, et une ascite de grande abondance.

Le bilan paraclinique : a montré

- Une cytolyse importante avec des ASAT à 3095UI/l et des ALAT à 947UI/l
- Une cholestase biologique modérée avec des PAL à 685 UI/l
- Bilirubine totale à 163 mg/l et une bilirubine conjuguée à 83 mg/l, un TP à 19%

- Immunoélectrophorèse des protides retrouve une albuminémie à 36,6 g/l et une hypergammaglobulinémie à 35 g/l.
- La numération formule sanguine montre une anémie hypochrome microcytaire et une thrombopénie, myélogramme fait en faveur d'une anémie mégalo-blastique, électrophorèse de l'Hémoglobine est normale.
- Les sérologies des hépatites virales A, B, C ; CMV ; EBV ; parvovirus b19 sont négatives.
- Bilan de maladie de Wilson, de déficit en G6PD sont négatives.
- Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-muscle lisse, le test de coombs, ainsi que la recherche d'anticorps anti-DNA et l'anticorps antinucléaires sont négatives.
- L'échographie abdominale montre une hépatomégalie modérée, hétérogène nodulaire.
- La ponction biopsie du foie n'a pas été faite.

Traitement : La patiente a été mise sous vitK, Duphalac, antibiothérapie, perfusion de PFC et de CG, une fois le diagnostic d'hépatite auto-immune est retenue la patiente a été mise sous cortancyl 2mg /kg/jr.

L'évolution : est marqué par une aggravation clinique et biologique et le décès de la patiente par encéphalopathie hépatique 2 jours après le début de traitement.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 2 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL /ALAT < 1,5 N	2
Gamaglobulines supérieurs à 20 g/l	2
Purpura thrombopénique idiopathique chez la maman	1
Marqueurs viraux négatif	3
Absence de prise de médicaments hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Présence d'anticorps antiLKM1	3
La réponse au corticoïde	2

Le Score est de 18 le diagnostic d'HAI est certain

Selon le score diagnostic de 2008 de diagnostic des hépatites auto-immunes :

Variable	Seuil	Points
Ac anti LKM1	$\geq 1 / 40$	2
IgG	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic d'HAI est probable

❖ Observation n°4 :

L'identité : L'enfant L. Saida (L.S), de sexe féminin, âgée de 13 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4, scolarisée en 6^{ème} année primaire, vaccinée selon le PNI, mère âgée de 40 ans femme au foyer, père âgé de 40 ans journalier de profession, originaire et habitante Ain Louh.

MDH : Hospitalisée le 03/11/2011 pour prise en charge d'ictère avec des rectorragies.

Antécédents : pas d'antécédents d'ictère ni de prise de médicaments hépatotoxiques ou de transfusion sanguine ou de maladie autoimmune.

L'histoire de la maladie : remonte à 4 mois avant son admission par l'apparition d'ictère d'allure cholestatique avec asthénie, l'évolution est marquée 15 jours avant son admission par l'apparition des rectorragies de grande abondance avec délire, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation un enfant agité, avec un GCS à 14, fébrile à 38,5 C° avec un poids de 39 kg, une taille de 159 cm, un subictère conjonctivale, une hépatomégalie, et une ascite de moyenne abondance.

La patiente a présenté le jour de son hospitalisation des troubles de consciences avec des cris et des rectorragies de grande abondance, alors elle a été transférée au service de réanimation pour prise en charge avec un séjour de 12 jours, puis elle a été transférée au service après normalisation de son état de conscience et régression des rectorragies.

Le bilan paraclinique : a objectivé

- Une cytolyse modérée avec les ASAT à 91 UI/l
- Une cholestase avec des GGT à 71 UI/l
- Bilirubine conjugué à 12,8 mg/l et un TP à 39%

- La numération formule sanguine montre une anémie normochrome normocytaire.
- le profil électrophorétique montre une hypoalbuminémie à 34,3 g/l associée à une hypergammaglobulinémie à 22,5 g /l.
- les sérologies des hépatites A, B, C, sont négatives.
- le bilan de maladie de Wilson est normal.
- le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti muscle lisse avec un titre de 1 /40, les AAN et les Anti LKM1 sont négatives, ainsi que le test de coombs.
- l'échographie abdominale : foie dysmorphique d'échostructure hétérogène du contour irréguliers sans individualisation des lésions, épanchement intrapéritoneal de moyen abondance.
- la fibroscopie œsogastrique : gastrite pétéchiale pas de varices œsophagiennes.
- la ponction biopsie du foie n'a pas été faite.

Traitement : La patiente a été mise initialement sous vitK, Duphalac et perfusion de PFC, une fois le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenu la patiente a été mise sous bolus de solumedrol pendant 3 jours, puis passage à la voie orale : cortancyl 2 mg /kg/jr.

L'évolution :

La patiente est déclarée sortante le 12/12/11 sous corticothérapie pleine dose avec traitement adjuvant, Duphalac et vitK, et avec un examen clinique normal et un TP à 81%.

Après un an de traitement par les corticoïdes pleine dose l'évolution est marquée par l'apparition d'un syndrome cushinoïde avec des mycoses diffuses, un poids à 59kg (par rapport à 39kg).la décision été de dégresser la corticothérapie et

de commencer l'immurel à la dose de 1,5mg/kg/jr, avec bonne tolérance de l'immurel et maintien de la rémission clinicobiologique.

Bilan de control de 03/04/2013 :

TP : 75% EPP : 15g/l ASAT : 67 UI/l ALAT : 62 UI/l

FOGD de control : pas de varices œsophagiennes, gastrite pouvant évoquer une gastropathie hypertensive.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL /ALAT<1,5	2
Gammaglobulines supérieure à 20 g/l	3
Marqueurs viraux négatif	3
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Présence d'anticorps anti-muscle lisse (>1/40)	1
La réponse au corticoïde	2

Le Score est de 16 le diagnostic d'HAI est probable

Selon le score diagnostique 2008 de l'hépatite auto-immune :

Variable	Seuil	Points
Ac anti LKM1	≥1/40	2
IgG	>1,1 N	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic de l'hépatite auto-immune est probable

❖ Observation n°5 :

L'identité : L'enfant M. Soumaya (M.S), de sexe féminin, âgée de 11 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, scolarisée en 5^{ème} année primaire issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 48 ans femme au foyer et d'un père décédé il y'a 6 ans (suivi pour diabète avec insuffisance rénale), originaire et habitante Azrou.

MDH : Hospitalisée le 05/02/2010 pour prise en charge d'ictère

Antécédents : Suivie depuis l'âge de 4 ans pour diabète de type 1 sous insulinothérapie, sans antécédents d'ictère ni de prise de médicaments hépatotoxiques ni de transfusion sanguine.

L'histoire de la maladie : remonte à 6 mois avant son admission par l'apparition d'une distension abdominale progressive puis l'apparition il y'a un mois avant son admission d'un ictère cutanéomuqueux avec des selles décolorés et des urines foncées, associé à des manifestations hémorragiques type épistaxis, melaena et des gingivorragies, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : trouve à l'admission un enfant conscient fébrile avec un retard staturo-pondéral (une taille de 130 cm, un poids de 20 kg), un ictère conjonctival avec une hépatosplénomégalie, une ascite de grande abondance et des œdèmes des membres inférieurs, l'examen dermatologique trouve des lésions de psoriasis au niveau du tronc.

Le bilan paraclinique : a montré

- Une cytolyse avec des ASAT à 487 UI/l et des ALAT à 500 UI/L
- Une cholestase biologique modérée avec des GGT à 49 UI/L
- l'hémogramme montre une pancytopénie avec une hémoglobine à 8,6 g/dl normochrome normocytaire, les plaquettes à 61000 /uL et les globules blanc à 1730/uL.

- Le test de coombs est positif.
- Le bilan d'hémostase montre un TP à 39 % un TCA iso.
- L'électrophorèse des protéines montre une hyperprotidémie à 97 g/l avec une hypergammaglobulinémie à 43,5 g/l.
- Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-cytosol hépatique. Les AAN, les Ac anti-muscle lisse, les anti LKM1 et les anti SLA sont négatives.
- Les sérologies de l'hépatite A, B, C sont négatives, ainsi que le bilan de la maladie de Wilson.
- L'échographie abdominale, montre un aspect en faveur d'une HTP sur foie d'hépatopathie chronique avec ascite de grande abondance..
- La fibroscopie œsogastrique montre la présence d'une gastrite pétychiale congestive.
- La ponction biopsie hépatique n'a pas été faite.

Traitement et évolution :

La patiente est déclarée sortante le 06/03/10 sous Aldactone+konakion en attendant les résultats de bilan immunologique.

Le 09/03/2010 la patiente a été admise dans un tableau d'encéphalopathie hépatique avec état d'agitation, des rectorragies, un TP à 50%.la patiente a été mise sous Konakion, Duphalac, aldactone, lasilix, perfusion de PFC et de CG, avec amélioration de son état de conscience.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenue avec des Ac anti LC1 positifs, la patiente a été mise sous cortancyl 2 mg/kg/jr

Le 23/03/2010 : Décès de la patiente à J+1 de traitement suite à une encéphalopathie hépatique.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 2 est retenue devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Maladie auto-immune associés	2
PAL/ASAT < 1,5	2
Des gammaglobulines supérieures à 20 g/l	3
Présence d'anticorps anti cytosol hépatique	3
Marqueurs viraux négatives	3
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2

Le Score est de 19 le diagnostic d'HAI est certain

Selon le score diagnostique 2008 de l'hépatite auto-immune

Variable	Seuil	Points
Ac anti LC1	$\geq 1/40$	2
IgG	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic d'HAI est probable

❖ Observation n°6 :

L'identité : L'enfant L. Safia (L.S) de sexe féminin, âgée de 11 ans, cadette d'une fratrie de 9, non scolarisée, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 45 ans femme au foyer et d'un père âgé de 60 ans sans profession, originaire et habitante Taounate.

MDH : La patiente a été admise le 09/01/2009 dans un tableau de décompensation acidocétosique avec distension abdominale.

Antécédents : la patiente est connue diabétique sous insulinothérapie depuis 1 ans et demie, et ayant comme antécédents un ictère à l'âge de 1 ans et demie et une consanguinité de 1^{er} degré. Pas de notion d'hépatopathie dans la famille.

L'histoire de la maladie : remonte à 2 mois avant son admission par l'apparition d'une distension abdominale progressive sans ictère ni syndrome hémorragique.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation une taille de 138 cm et un poids de 45 kg, une hépatosplénomégalie et une ascite avec des œdèmes des membres inférieurs.

Le bilan paraclinique : a montré

- Une cytolyse avec des ASAT 10 fois la normale et des ALAT à 14 fois la normale
- Une cholestase biologique avec des PAL à 613 UI/L et des GGT à 97 UI/L.
- Le bilan d'hémostase montre un TP à 82 % et un TCA à 42 pour un témoin à 35.
- La glycémie est à 2.88 g/l avec glycosurie et acétonurie et un HbA1C à 12,2.
- L'hémogramme est normal.

- L'immunoélectrophorèse des protéines sérique retrouve une hypoalbuminémie à 30,2 g/l et une hypergammaglobulinémie à 33 g/l.
- Les sérologies de l'hépatite A, B, C sont négative, ainsi que le bilan de la maladie de Wilson.
- Le bilan immunologique est revenu négative.
- L'échographie abdominale trouve une ascite de grande abondance avec une HTP sur foie d'hépatopathie chronique.
- La fibroscopie œsogastrique objective la présence de varices œsophagiennes.
- L'Anti TPO, TSH, FSH, LH : sont normaux.
- La ponction biopsie hépatique n'a pas été faite.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune au stade de cirrhose en décompensation ascitique a été retenu devant le sexe féminin, l'élimination des autres étiologies possible, l'hypergammaglobulinémie, la cytolyse, les antécédents personnels de diabète.

Traitement : La patiente a été mise sous corticothérapie (prednisone 1 mg/kg /jr) avec traitement diurétique de l'ascite et insulinothérapie.

L'évolution : est marqué par la régression complète de l'ascite et de l'hépatosplénomégalie, la normalisation des enzymes hépatiques est obtenue après 5 mois de traitement plein dose, avec ré-ascension des transaminases au cours des épisodes infectieux, les chiffres glycémiques restent très instables malgré l'augmentation des doses de l'insulinothérapie et l'ajout d'une metformine, d'où la dégression des doses de la corticothérapie et l'introduction de l'azathioprine.

Hospitalisée par la suite à 2 reprises :

- Le 21/04/2010 pour une thyroïdite auto-immune associée à l'HA1.
- Le 24/05/2010 pour hypoglycémie sévère.

L'évolution à long terme a été marquée par la survenue de poussées et de rémission incomplète vue l'arrêt de traitement par manque de moyen.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
Diabète chez le patient	1
PAL/ALAT < 1,5 N	2
Gammaglobuline supérieur à 20 g/l	3
Absence de marqueurs viraux	3
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
La réponse au corticoïde	3

Le Score est de 18 le diagnostic d'HAI est certain

Selon le score diagnostique 2008 de l'hépatite auto-immune :

Variable	Seuil	Points
Absence d'anticorps		0
IgG	> 1,1 N	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le Score total est de 4, mais le diagnostic est retenu devant le sexe féminin, l'élimination des autres étiologies possible, l'hypergammaglobulinémie, la cytolyse, les antécédents personnels de diabète.

❖ Observation n°7 :

L'identité : L'enfant J. Maroua (J.M), de sexe féminin, âgée de 6 ans et demi, cadette d'une fratrie de 2, bien vaccinée selon le PNI, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 37 ans femme au foyer et d'un père âgé de 52 ans journalier de profession, originaire et habitante Oujda.

MDH : Hospitalisée le 20/08/2011 pour prise en charge d'ictère

Antécédents : dans ses antécédents on ne trouve pas la notion d'ictère ni de prises de médicaments hépatotoxiques ou de transfusion sanguine.

L'histoire de sa maladie : remonte à 1 mois et demie avant son admission par l'apparition d'ictère d'allure cholestatique avec des selles décolorés et des urines foncées, sans syndrome hémorragiques ni troubles digestifs, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation un enfant conscient, apyrétique avec un poids de 23 kg, une taille de 122 cm, un ictère cutanéomuqueux avec cicatrices de point de feu sans hépatosplénomégalie ni ascite, et pas de signes d'encéphalopathie hépatique.

Le bilan para-clinique : a objectivé

- Une cytolyse importante avec des ASAT à 1359 UI/L des ALAT à 579 UI/L.
- Un cholestase avec des PAL à 939 UI/L et des GGT à 183 UI/L
- Bilirubine totale à 138 mg/l et bilirubine conjugué à 60 mg/l
- L'immunoélectrophorèse des protéines retrouve une hypergammaglobulinémie à 26,2 g/l
- Le bilan d'hémostase montre un TP à 37 % et TCA à 45 pour un témoin à 35.
- L'hémogramme montre une anémie avec un Hb à 10,4 g/dl normochrome normocytaire.

- Les sérologies de l'hépatite A, B, C sont négatives, ainsi que la recherche de CMV et EBV.
- Le bilan de la maladie de Wilson est normal.
- Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps antiLKM1. le test de coombs est négative.
- L'Ac anti peroxydase, TSH, thyroglobuline, Ac anti gliadine, Ac antitransglutamase sont normaux.
- L'échographie abdominale : montre un foie de taille normale, de contours réguliers, d'échostructure hétérogène, avec des plages hyperéchogène, traversées par des vaisseaux.
- La fibroscopie œsogastrique n'a pas été faite
- La ponction biopsie hépatique n'a pas été faite

Traitement : Le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenu la patiente a été mise sous cortancyl 2mg/kg /jr et immurel 1,5 mg/kg/jr.

L'évolution :

L'évolution immédiate est marquée par une amélioration clinique et biologique avec un TP à 54% GOT : 75 UI/l GPT : 48 UI/l BD : 8 g/dl PAL : 519 UI/l

L'évolution à long terme est marquée par la normalisation des transaminases et de bilan d'hémostase, et l'apparition d'un syndrome cushinoïde après 6 mois de traitement par les corticoïdes à la dose de 25 mg/jr.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 2 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL/ALAT < 1,5 N	2
Marqueurs viraux négatif	3
Gammaglobulines supérieure à 20 g/l	2
Absence de prise de médicaments hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Présence d'anticorps anti LKM1	2
Réponse aux corticoïdes	2

Le Score est de 16 le diagnostic d'HAI est probable

Selon le Score diagnostique 2008 de l'hépatite auto-immune :

Variable	Seuil	Points
Anti LKM1	$\geq 1/80$	2
IgG	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic d'HAI est probable

❖ Observation n°8 :

L'identité : L'enfant E. Chaimae (E.C), de sexe féminin âgée de 10 ans, aînée d'une fratrie de 3, issu d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 40 ans enseignante de profession et d'un père âgé de 47 ans fonctionnaire, scolarisée en 6^{ème} année primaire, originaire et habitante Nador.

MDH : hospitalisée le 21/10/2013 pour prise en charge d'ictère

Antécédents : suivie pour une anémie ferriprive mise sous supplémentation, épistaxis depuis l'âge de 8 ans, suivie pour myopie héréditaire depuis l'âge de 4 ans, sans antécédents d'ictère ni de transfusion sanguine ni de prise médicamenteuse, ou d'hépatopathie dans la famille.

L'histoire de la maladie : remonte à 2 mois avant son admission par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique avec des selles décolorés et des urines foncées, avec un seul épisode d'épistaxis sans troubles digestifs, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique : trouve lors de son hospitalisation un enfant conscient apyrétique, avec un poids de 35 kg et une taille de 125 cm, un ictère cutanéomuqueux, une splénomégalie à 3 TDD et une hépatomégalie à 13 cm, sans ascite et pas de signes d'encéphalopathie hépatique.

Le bilan paraclinique : a objectivé :

- Une cytolyse importante avec des GOT à 1410 UI/L et des GPT à 977 UI/L
- Un cholestase important avec des PAL à 1237 UI/L et des GGT à 800 UI/L
- Bilirubine totale à 87 mg/l et bilirubine directe à 70 mg/l

- Le bilan d'hémostase montre un TP à 49% et un TCA iso
- L'immunoélectrophorèse montre une hyperprotidémie à 121 g/l avec hypoalbuminémie sévère avec bloc bêtagammaglobulines.
- Les sérologies des hépatites A, B, C, E sont négatives
- Le bilan de la maladie de Wilson revenu normale
- Ac anti-leishmania infantum négatif.
- Le bilan immunologique montre des anticorps antinucléaires positifs, un facteur rhumatoïde positif, des anticorps anti-muscles, les anti LKM1, et les anti DNA négatifs.
- L'échographie abdominale montre une hépato splénomégalie homogène, des ganglions ntra et retro-péritonéaux infracentremetriques, épanchement intrapéritonéal de faible abondance.
- La fibroscopie œsogastroduodénale non faite.
- La ponction biopsie de foie n'a pas été faite.

Traitement :

La patiente a été mise initialement sous Vit K, une fois le diagnostic d'hépatite auto-immune a été retenu la patiente a été mise sous Isonne 1 mg/kg /jr et Immurel 1,5 mg/kg/jr, avec dégression progressive de la corticothérapie après normalisation des transaminases.

L'évolution : a été marquée par une amélioration clinique et normalisation des transaminases et de TP.

Selon le score 1999 de l'international AIH Group le diagnostic d'HAI de type 1 est retenu devant :

Item	Score
Sexe féminin	2
PAL/ALAT < 1,5 N	2
Gammaglobuline supérieurs à 20 g/l	3
Marqueurs viraux négatifs	3
Absence de prise de médicaments hépatotoxiques	1
Anticorps antinucléaires positifs	3
Absence de consommation d'alcool	2
La réponse aux corticoïdes	2

Le Score est de 18 le diagnostic d'HAI est certain

Selon le score diagnostique 2008 de l'HAI

Variable	Seuil	Points
AAN	$\geq 1/80$	2
IGG	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique	Non faite	0
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Le score est de 6 le diagnostic d'HAI est probable

II. Analyse des observations :

A-Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers, essentiellement en ce qui concerne l'évolution, et le recul des malades.

B-Epidémiologie :

1) L'incidence hospitalière :

Le nombre des malades présentant une hépatite auto-immune représente environ 2 pour mille de l'ensemble des malades hospitalisés au service durant la période étudiée.

Et représente environ 12% de l'ensemble des hépatopathies chroniques suivie au service de pédiatrie CHU Hassan II.

2) Le sexe :

Tous les malades observés étaient de sexe féminin.

3) L'âge :

Age de nos malades varie entre 30 mois et 13 ans avec un moyen d'âge de 9 ans, et un pic de fréquence à l'âge de 11 ans et de 13 ans.

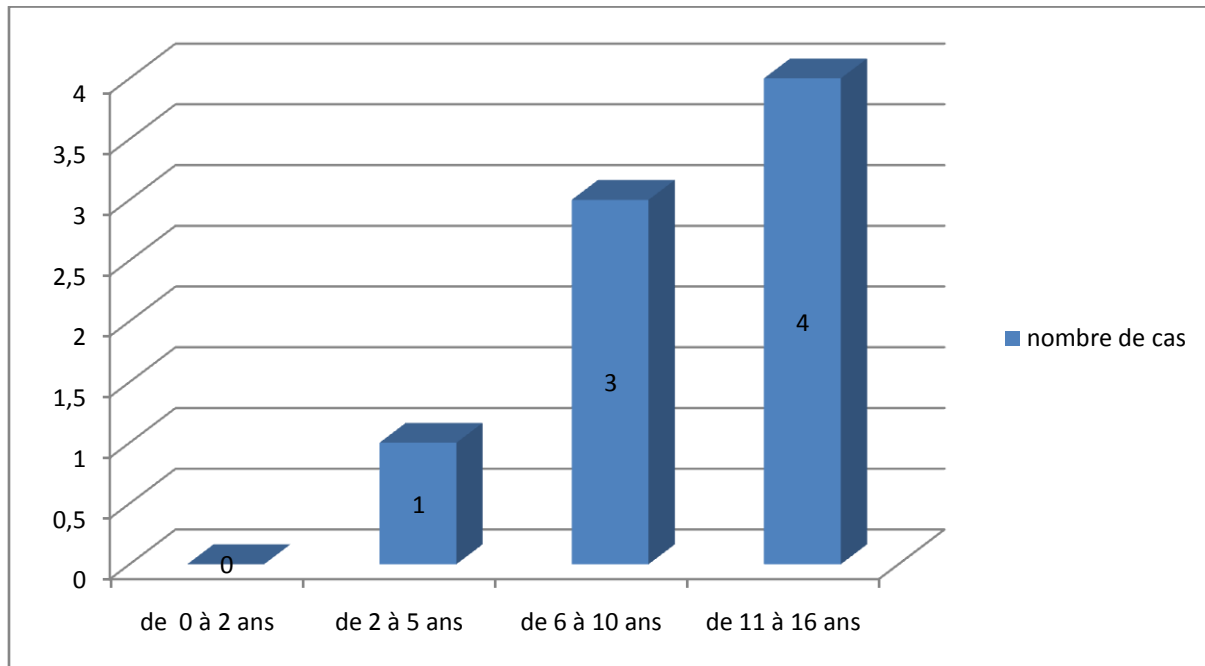


Figure 3: répartition selon l'âge

Presque 63% des cas sont âgés de plus 10 ans, avec prédominance dans la tranche d'âge allant de 11-16 ans.

4) Niveau socio-économique :

Tableau2: Répartition selon le niveau socioéconomique

Niveau socioéconomique	Nombres de cas	Pourcentage
BAS	6	75%
MOYEN	1	12,5%
HAUT	1	12,5%

La majorité de nos malades appartient à un bas niveau socioéconomique.

5) Origines géographiques :

Nos malades proviennent de provinces différentes, sans prédominance régionale notable, dont la majorité est issue de milieu urbain (62% versus 38%).

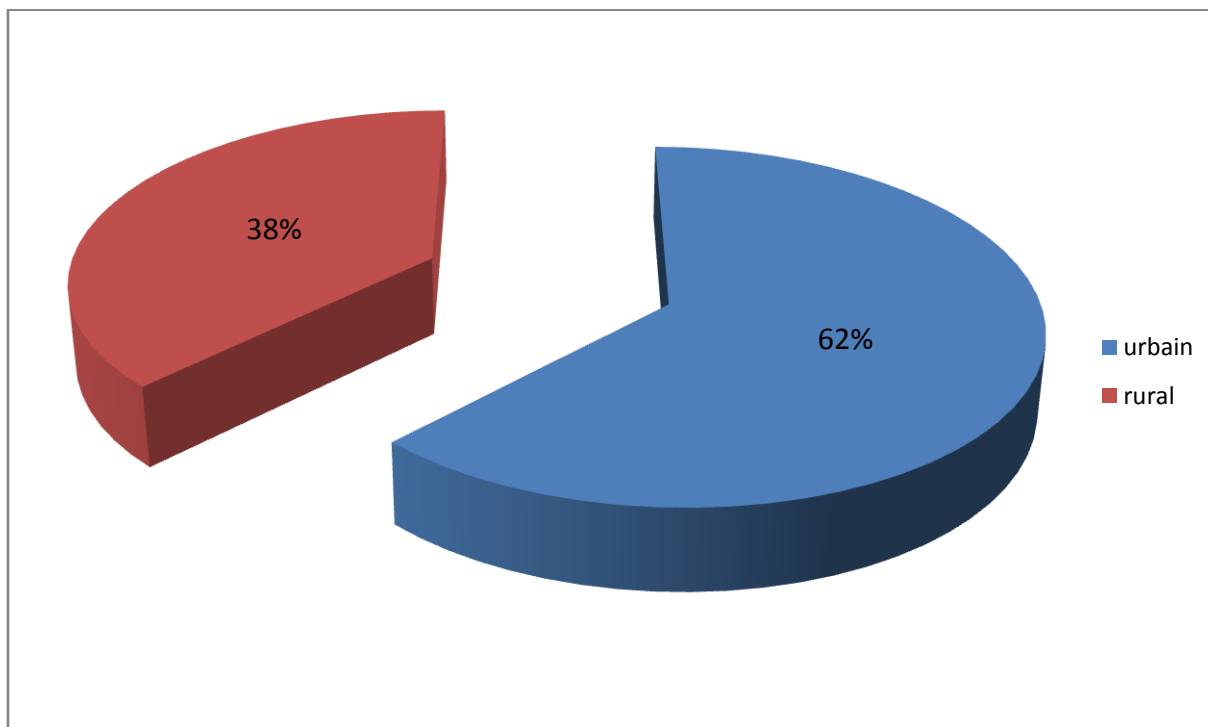


Figure 4 : Répartition des patients selon l'origine géographique

C .Les antécédents:

1-personnels :

L'ictère :

Les antécédents d'ictère ont été trouvés chez trois patientes (l'observation n°1, l'observation n°3, l'observation n°6) l'ictère était d'allure cholestatique, et survenu respectivement à l'âge de 3 mois, 16 mois, 1 ans et demi.

Maladies auto-immunes :

Deux patientes ont été suivies pour diabète insulino-dépendant et sont mises sous insulinothérapie diagnostiqué à l'âge de 4 ans pour la 1^{ère} et à l'âge de 9 ans pour la 2^{ème} patiente.

Par ailleurs, la notion d'hépatite virale, de prise médicamenteuse, de transfusion, n'a été retrouvée chez aucun enfant de notre série.

2- Familiaux :

✚ La consanguinité :

Elle est retrouvée chez une patiente.

✚ Maladie auto-immune dans la famille

Antécédents de purpura thrombopénique idiopathique chez la maman chez une patiente.

Antécédents de diabète familial chez deux patientes.

✚ Cas similaires et décès dans la fratrie :

Pas de cas similaires ni de décès dans la fratrie.

Tableau 3 : Répartition selon les antécédents

Les antécédents	Nombre de cas
Ictère	3
Diabète insulino-dépendant	2
Maladie auto-immune dans la famille	3
Consanguinité	1

D- Les données cliniques :

1-Motif de consultation :

Dans notre série l'ictère représente le motif de consultation le plus fréquent (chez cinq patientes), il est de type cholestatique associé à des selles décolorées et des urines foncées.

L'ictère est accompagné chez trois patientes d'un syndrome hémorragique, chez une patiente d'un syndrome œdémateux ascitique, et pour la 5^{ème} patiente il

s'agit d'un ictère isolé.

Deux patientes avaient consulté pour un syndrome œdémateux ascitique qui est accompagné chez une d'une décompensation acidocétosique.

Une patiente avait consulté pour altération de l'état général.

2-Le délai de consultation :

Le délai de consultation, définit comme l'intervalle séparant le début des premiers signes cliniques et la consultation, dans notre série ce délai varie entre 15 jours et 4 mois.

Avec un moyen de 2 mois.

3-Etude clinique :

3-1-Les signes généraux :

- L'état général : Est altéré chez 5 patientes
- La fièvre : est présentée chez quatre patientes soit 50% des cas.
- Les conjonctives : Ils sont normocolorés chez 3 patientes, avec un ictère conjonctival pour les 5 patientes qui restent.

3-2-Signes fonctionnels :

✚ Ictère : Il est rapporté chez 5 patientes

- ✓ Date d'apparition de l'ictère :

L'âge d'apparition de l'ictère par rapport à la date de naissance varie de 3 mois à 13 ans.

- ✓ Les caractéristiques de l'ictère :

De type cholestatique pour les 5 patientes avec des urines foncés et des selles décolorés.

✚ Le Syndrome hémorragique :

Il a été rencontré chez 5 patientes soit 62,5% de nos malades :

Des rectorragies pour la 4^{ème} malade

Des hématomèses récidivantes pour la 1^{ère} malade

Des épistaxis pour 3 patientes

Melaena et gingivorragies pour la 5^{ème} malade

Tableau 4 : les autres signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombres de cas
Asthénie	5
Douleur abdominale	2
Anorexie	4
Troubles de la conscience	2

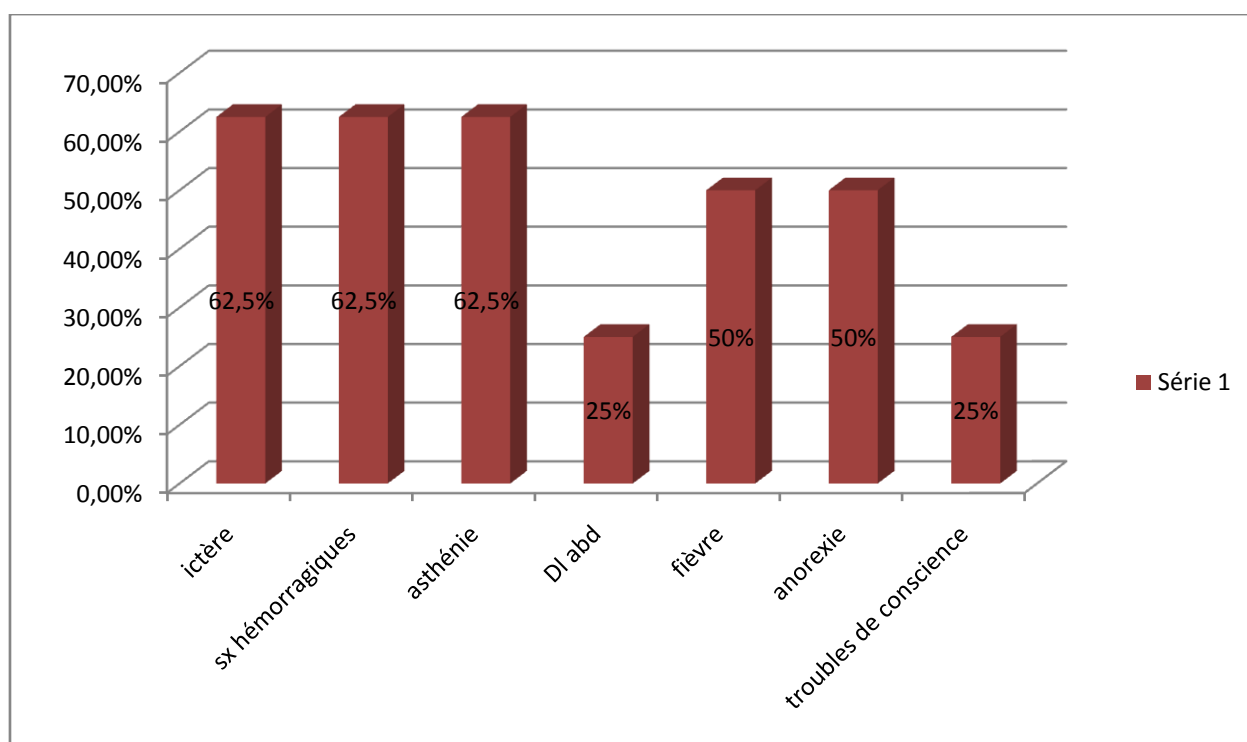


Figure 5 : répartition des cas selon les manifestations cliniques

3-3- les signes physiques :

➤ Poids :

3 patientes ont présenté un retard pondéral, alors que le poids était au dessus de 2 DS pour 1 patiente, et normale pour les quatre patientes qui restent.

➤ La taille :

Elle était normale chez 4 patientes et elle est au dessous de 2 DS pour les quatre autres patientes.

➤ La distension abdominale :

Elle est objectivée chez 5 patientes, en rapport avec une hépatomégalie, une splénomégalie ou une ascite.

➤ L'hépatomégalie :

Elle est rencontrée chez 7 patientes, 2 patientes avaient une hépatomégalie à bord mousse, et cinq patientes ont une hépatomégalie dure à bord tranchant.

➤ La splénomégalie :

Elle est présente chez 6 patientes, elle est modérée elle ne dépasse pas 3 TDD

➤ L'ascite : Elle est présente chez 6 patientes

➤ Les autres signes cliniques :

Tableau 5 : autres signes cliniques

	Nombre de cas	Pourcentage
Circulation veineuse collatérale	2	25%
Les œdèmes des membres	3	37,5%
Les signes cutanés	3	37,5%
Altération de la conscience	2	25%

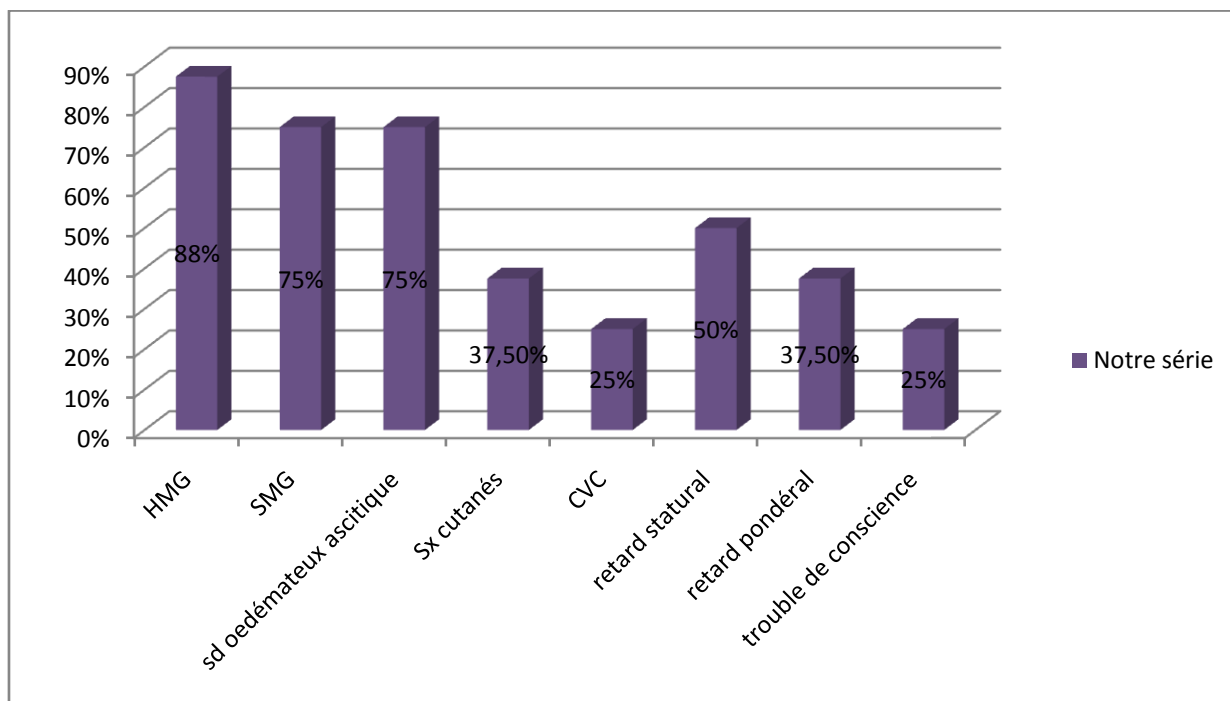


Figure 6 : répartition des cas selon les signes physiques

E-Les données para-cliniques

1-Biologiques

1-1-Le bilan de cholestase

➤ Bilirubine totale :

Réalisé chez tous les malades, et il est élevé chez 6 malades, les chiffres de la bilirubine totale varient entre 10 à 205 mg/l avec une moyenne de 85,65 mg/l.

➤ Bilirubine directe :

Les chiffres de la bilirubine directe varient entre 2 à 118 mg/l avec une moyenne de 44,97 mg/l. Elle est élevée chez 6 patientes soit 75% des cas.

➤ Phosphatase alcaline PAL :

Les valeurs de PAL varient entre 203 UI/l et 1237 UI/l avec une moyenne de 561,75 UI/l

➤ Gamma Glutamyl Transférase (GGT) :

Les valeurs des GGT varient entre 33 UI/l et 272 UI/l avec une moyenne de 102,5 UI/l

Tableau 6 : Tableau descriptif des valeurs biologiques de Cholestase

Paramètres de la cholestase	La moyenne
BT	86,65 mg/l
BD	44,97 mg/l
PAL	561,75 UI/l
GGT	102,5 UI/l

1-2- Bilan de cytolysse :

Le taux de transaminase a été demandé systématiquement chez toutes les patientes de notre série.

Tableau 7 : Paramètres biologique de la cytolysse

Paramètres de la cytolysse	Le minima	Le maxima	La moyenne
GOT (UI/L)	91	3095	933,65
GPT (UI/L)	44	977	542,5

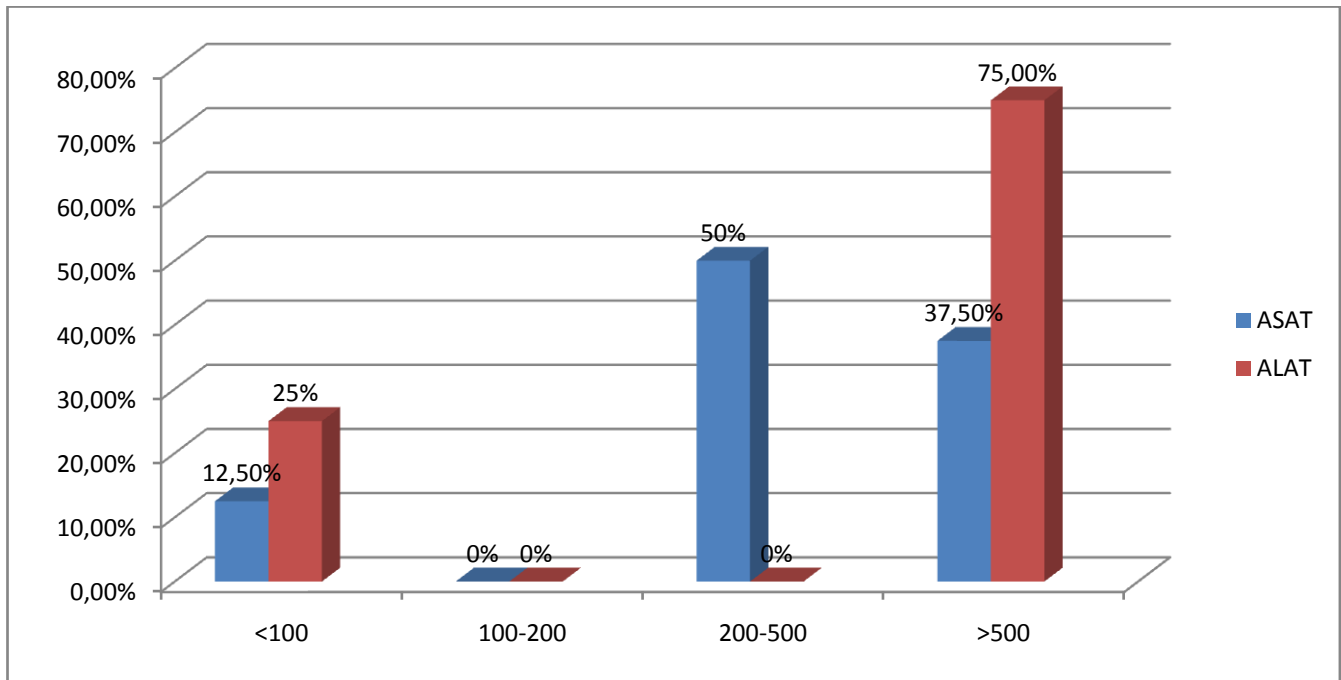


Figure 7 : répartition des cas selon les variations des ASAT et des ALAT

On a noté une élévation des transaminases dépassant les moyennes retenues chez 3 malades soit 37,5% pour les GOT et chez 5 malades soit 62,5% pour les GPT, avec une cytololyse atteignant en moyenne 21 fois la valeur normale pour les GOT et 12 fois la valeur normale pour les GPT .

1-3- Fonction hépatique :

Elle a été effectuée chez tous les malades à la recherche d'une insuffisance hépatocellulaire.

Le bilan est revenu normal chez une patiente (12,5%) et perturbé chez les 7 autres patientes (87,5%).

➤ Taux de prothrombine :

Tableau 8 : Répartition des cas selon le taux de prothrombine :

Taux de prothrombine	Nombres de cas	Pourcentage
<50%	6	75%
Entre 50% et 70%	1	12,5%
>70%	1	12,5%

Tableau 9 : Les types d'anémie des cas d'HAI

Type d'anémie	Normochrome normocytaire	Hypochrome microcytaire
Nombre de cas	4	2

- Une thrombopénie chez 3 patientes.
- Une pan-cytopénie chez une patiente.
- Une leucopénie chez une patiente.

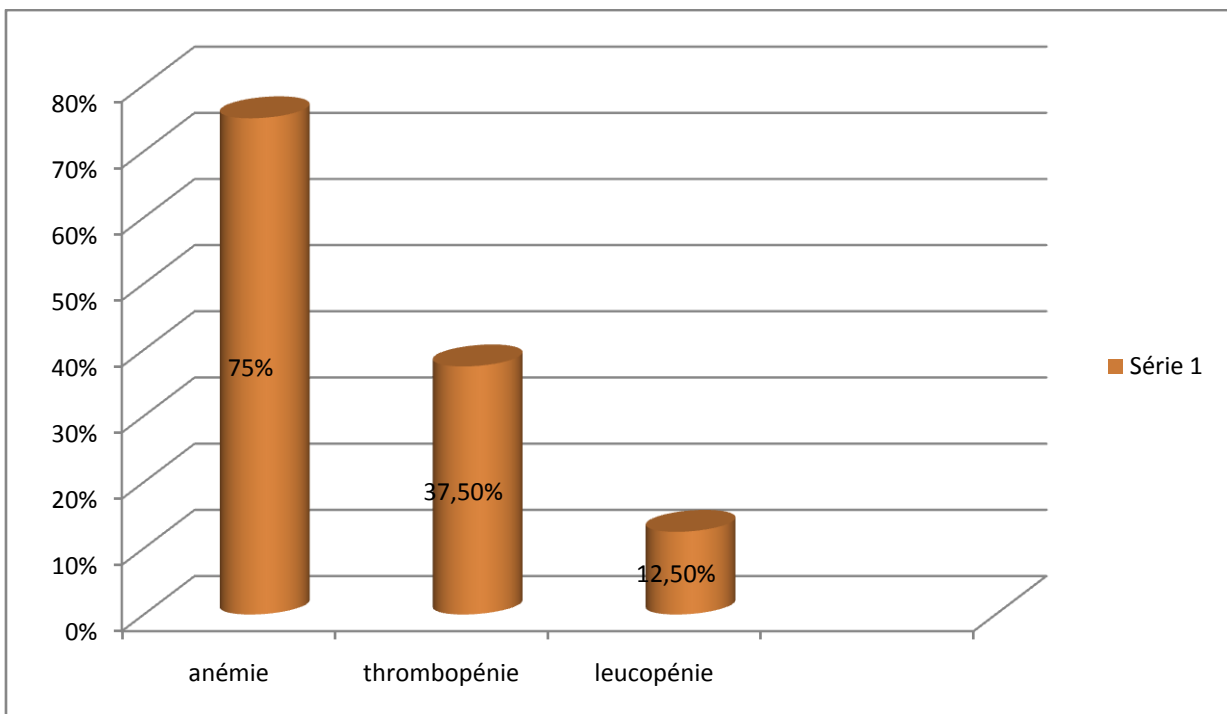


Figure 9 : répartition des cas en fonction des anomalies hématologiques

1-6-Le bilan inflammatoire :

- La vitesse de sédimentation : a été demandé chez 7 malades, elle était modérément élevée chez 3 malades avec une moyenne de 20 mm à la 1ere heure.
- La C réactive protéine: toutes les patientes ont bénéficié d'un dosage de la CRP, avec un taux élevé chez 4 patientes et une moyenne de 24.

1-7-les sérologies des hépatites, et autres sérologies

Effectués chez tous les patients, elles se sont révélées négatives éliminant une hépatite virale.

1-8- bilan de cuivre :

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

Ce bilan a été réalisé chez toutes les patientes revenant normale

1-9-bilan d'auto-immunité :

Effectué chez tous les malades :

- Chez une patiente ce bilan est revenu négatif
- Des anticorps anti-muscles lisses positifs ont été retrouvés chez 3 patientes.
- Des anticorps antiLKM1 positifs ont été retrouvés chez 2 patientes.
- Des anticorps anti-cytosol hépatiques sont positifs chez une patientes.
- Les anticorps antinucléaires ont été retrouvés chez une patiente.
- Le test de coombs est réalisé chez 4 patientes qui été revenu positif chez une patiente qui présente une anémie hémolytique auto-immune
- Les anticorps anti DNA sont effectués chez 3 patientes revenant négatifs.

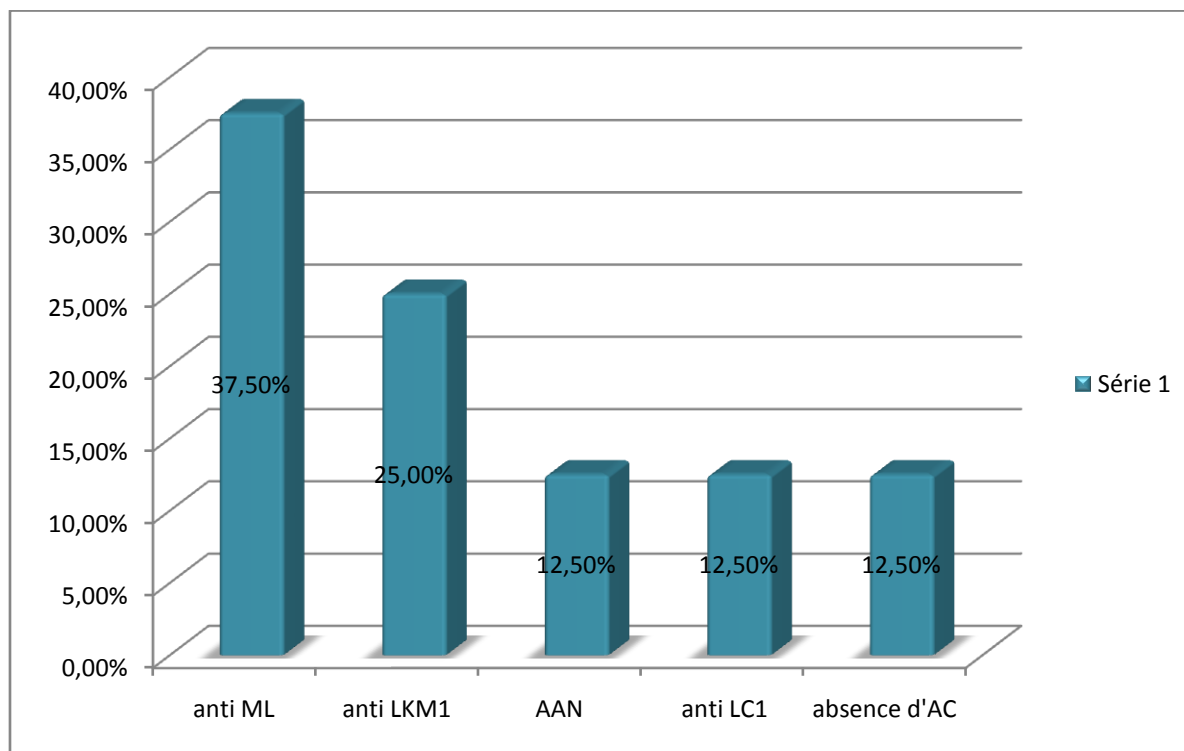


Figure 10 : répartition des cas en fonction de type d'anticorps présent

1-10-bilan à la recherche d'autres maladies auto-immunes :

Pratiqué chez 2 patientes et comporte :

Le dosage de: TSH, l'anti peroxydase, anti-thyroglobuline, anti-transglutaminases, PTH : revenant normale

Pour les 2 patientes diabétique on a pratiqué chez eux le dosage de TSH, ACTH, PTH, LH, FSH dans le cadre d'une poly-endocrinopathie auto-immune objectivant une thyroïdite auto-immune chez une patiente.

2-Radiologique :

➤ Echographie abdominale :

Demandée de façon systématique chez tous les malades, l'échographie abdominale a permis d'apprécier la taille du foie, sa structure et ses contours. Elle a permis également de rechercher les signes d'HTP, dans notre série l'échographie abdominale a montrée les donnés figurés dans le tableau suivant :

Tableau 10: Répartition des données échographiques

Données échographiques	Nombres de cas	Pourcentage
Hépatomégalie	7	87,5%
Splénomégalie	6	75%
Ascite	7	87,5%
Signes de cirrhose	4	50%
Signes d' HTP	3	37 ,5%

3-FOGD :

Réalisée chez 5 patientes qui a objectivé :

- Des varices œsophagiens chez 2 patientes, dont une elle a bénéficié de 3 séances de ligature
- Une gastrite pétychiale chez 2 malades
- FOGD était normale chez une patiente

4- la ponction biopsie du foie :

Aucun malade n'a bénéficié d'une ponction biopsie hépatique.

5- autres examens complémentaires :

- Examen ophtalmologique :

Toutes les malades de notre série ont bénéficiés d'un examen au fond d'œil qui a objectivé chez une patientes des anomalies en rapport avec sa myopie héréditaire.

F-SCORE DIAGNOSTIC :

Dans notre série le score 1999 de l'international HAI Group varie entre 14 et 20 avec une moyenne de 17,25.

Alors que le score 2008 de l'hépatite auto-immune est de 6 pour 7 patientes et 4 pour une patiente, du faite du manque de la PBF.

G-CLASSIFICATION DES HEPATITES AUTO-IMMUNES :

Dans notre série on note une prédominance de L'hépatite auto-immune type 1 avec 4 cas, tandis que l'HAI type 2 est retrouvée chez 3 patientes, alors que l'HAI reste inclassable chez une patiente.

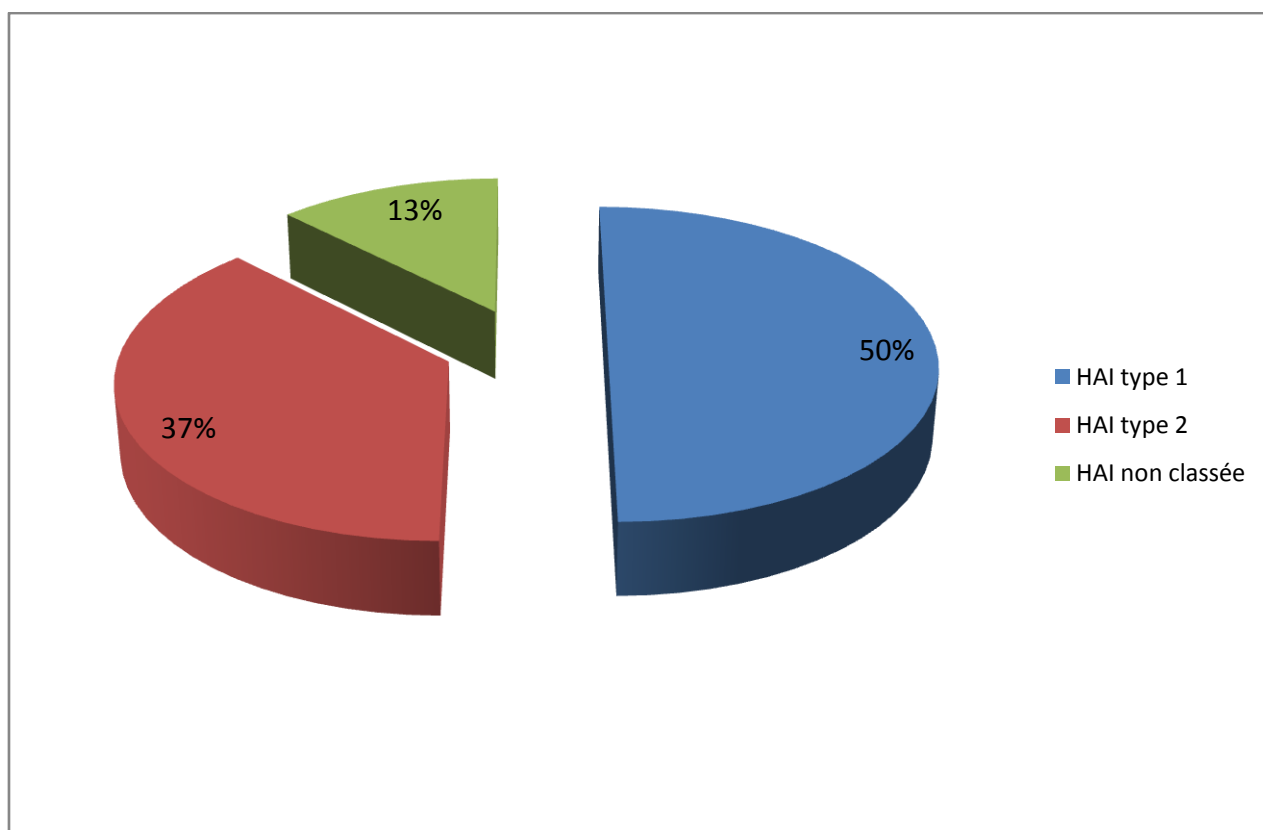


Figure 11 : classification des HAI

Tableau 11 : les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives selon le type d'hépatite auto-immune.

	HAI type 1	HAI type 2
<u>Clinique :</u>		
âge	10 ans et demi	6 ans
présentation clinique	2 tableaux de cirrhose 1 hépatite aigue IHC sur HA	IHC sur hépatite aigue IHC sur hépatite chronique hépatite aigue
<u>Biologie :</u>		
ALAT	9XN	15XN
ASAT	11XN	36XN
PAL	2XN	3XN
BT	41,75 mg/l	168,6 mg/l
Gammaglobuline	39 g/l	33,6 g/l
Albumine	26,85 g/l	36,4 g/l
TP	46%	32%
Maladie AI associée	vitiligo	Diabète, psoriasis, AHAI
Evolution	1 décès 3 rémissions	2 décès 1 rémission

Les enfants ayant l'HAI type 2 ont tendance à être plus jeune, la présentation sous forme d'hépatite aigue était plus fréquente dans l'HAI type 2, de ce fait les transaminases sont plus élevées dans l'HAI type 2 ainsi que le bilan de cholestase, les maladies auto-immunes associées sont observées dans les deux types d'hépatite auto-immune avec une fréquence plus élevée dans l'HAI type 2, alors que l'évolution était plus favorable pour les enfants ayant une HAI type 1.

H- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1-Le traitement symptomatique :

- Prise en charge nutritionnelle et vitaminée :

Précisée chez 6 patientes et comporte :

- La correction des déficits en vitamine K
- la correction des troubles hydro-électrolytiques

- Transfusion :

Culots globulaires : pour les malades ayant une anémie.

PFC : Administrée à la dose de 10 à 20 cc/kg/12h

Culots Plaquettaires : chez les malades ayant une thrombopénie

- traitement par laxatif :

Le lactulose a été administré dans deux cas compliqués d'une encéphalopathie Hépatique.

- Traitement diurétique :

Le spironolactone à une dose de 5 mg/kg, a été administré chez 4 malades ayant une ascite.

- Antibiothérapie :

Utilisé chez 5 patientes soit 62,5% des malades.

- Ligature des VO :

Utilisée chez un malade qui présentait des hématomèses, l'endoscopie a révélé une rupture des VO avec saignement actif.

- Les Béta-bloquants :

Sont utilisés chez une patiente qui a présenté des hématomèses à répétition suite à une rupture des varices œsophagiennes.

2-Le traitement du fond :

2-1- la corticothérapie :

Tous les malades de notre série sont traités par les corticoïdes seuls ou associés aux immunosuppresseurs à base de prednisone à la dose de 2mg /kg /jr, avec une dégression progressive après normalisation des transaminases. Le calcium et la vit D ont été administrés chez toutes les patientes. A noter que deux malades sont décédées à J1 et J2 de traitement.

2-2- les immunosuppresseurs :

A base d'Azathioprine à la dose de 2 mg/kg/jr, dans notre série 6 patientes ont bénéficié d'un traitement par l'Azathioprine.

I-EVOLUTION :

Dans notre série l'évolution à court terme est marqué par une amélioration clinique et biologique dans 75 % des cas, et le décès de deux patientes par encéphalopathie hépatique dans les 2 à 3 semaines qui suivent le diagnostic.

L'évolution à long terme est marquée par une rémission complète chez 4 patientes, le décès chez une patiente. L'évolution n'a pas pu être précisée chez 2 patientes, à cause de l'arrêt de traitement pour la 1^{ère}, et le faite que le suivie n'est pas assez long pour juger de l'évolution pour la 2^{ème}.

L'arrêt de traitement n'est pas effectué chez aucun patient jusqu'à nos jours.

Les complications iatrogènes sont dominées par le syndrome cushinoïde chez 2 patientes, installées après 1ans de suivie pour la 1^{ère} patiente et après 6 mois pour la 2^{ème}, autres complications type mycoses étendues sont observées chez une patiente.

On a observé également un déséquilibre glycémiques chez les 2 patientes connues diabétique, avec nécessité d'augmenter les doses d'insuline et l'ajout d'une metformine chez une patiente.

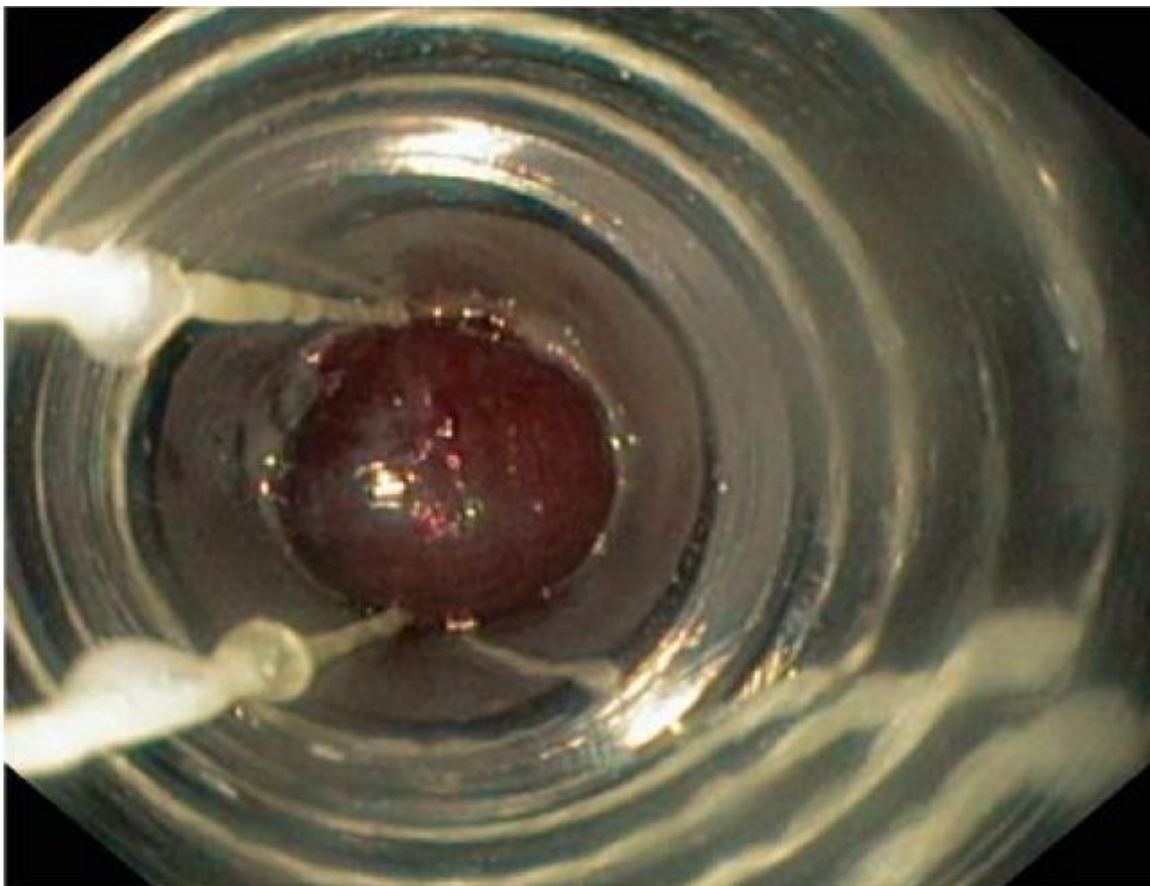


Figure 12 : ligature des VO

(Service des explorations Pédiatrique du CHU Hassan II de Fès)

TABLEAUX RECAPITULATIFS

	Sexe	Age de début de symptômes	Age de diagnostic	Clinique
Patiente 1	Féminin	8 ans	11 ans	Tableau de cirrhose avec syndrome d'HTP
Patiente 2	Féminin	7 ans	7 ans	Insuffisance hépatocellulaire sur hépatite aigue Vitiligo
Patiente 3	Féminin	1 an et demi	2 ans et demi	Insuffisance hépatocellulaire sur hépatite aigue
Patiente 4	Féminin	13 ans	13 ans	Tableau de cirrhose Lésions dermatologiques
Patiente 5	Féminin	10 ans	11 ans	Tableau de cirrhose avec syndrome d'HTP Lésions de psoriasis
Patiente 6	Féminin	11 ans	12 ans	Tableau de cirrhose avec syndrome d'HTP. Décompensation acidocétosique
Patiente 7	Féminin	6 ans	6 ans et demi	Tableau d'hépatite aigue
Patiente 8	Féminin	10 ans	10 ans	Tableau d'hépatite aigue

	BT mg /l	PAL UI/l	GGT UI/l	ALAT UI/l	Gamma- globulines g/l	Albumine g/l	TP %	AC anti- nucléaires
Patiente1	10	203	272	59	23	20,7	70%	négatifs
Patiente 2	26	367	43	505	52,3	25,3	28%	Négatifs
Patiente 3	163	685	33	947	35	36,6	20%	Négatifs
Patiente 4	44 ,2	234	51	44	22,5	34,4	39%	Négatifs
Patiente 5	205	216	49	631	39,6	30,2	39%	Négatifs
Patiente 6	12	613	97	616	36	38,2	82%	Négatifs
Patiente 7	138	939	183	579	26,2	42,4	37%	Négatifs
Patiente 8	87	1237	92	977	60	27	49%	Positifs

	Ac anti- muscle lisses	Ac anti LKM1	Ac anti- cytosol	AC anti DNA	Type d'hépatite auto-immun
Patiente 1	Positifs	Négatifs			Type 1
Patiente 2	Positifs	Négatifs			Type 1
Patiente 3	Négatifs	Positifs	négatifs		Type 2
Patiente 4	Positif	Négatifs			Type 1
Patiente 5	Négatifs	Négatifs	positif	négatifs	Type 2
Patiente 6	Négatifs	Négatifs	négatifs		Non classé
Patiente 7	Négatifs	Positifs	négatifs	négatifs	Type 2
Patiente 8	Négatifs	Négatifs		Négatifs	Type 1

	Echographie abdominale	FOGD	traitement	Evolution immédiate	Evolution tardive
Patiente1	HTP sur foie d'hépatopathie chronique	Varices œsophagiennes grade II	Cortancyl 2mg/kg immurel 2mg/kg	Normalisation des transaminases Amélioration clinique	Décès
Patiente 2	Foie d'écho-structure hyperéchogène et homogène: foie de stéatose ou de surcharge ?	Normal	Cortancyl 2mg/kg immurel 2mg/kg	Normalisation des transaminases amélioration clinique	Rémission clinique et biologique
Patiente 3	une hépatomégalie modérée, hétérogène nodulaire.	Non faite	Cortancyl 2mg/kg	Décès	
Patiente 4	Foie dysmorphique + épanchement péritonéal	Gastrite pétéchiale	Cortancyl 2mg/kg immurel 2mg/kg	-Normalisation des transaminases amélioration clinique	Rémission clinique et biologique Sd cushinoïde et mycoses étendues
Patiente 5	HTP sur foie d'hépatopathie chronique	Gastrite pétéchiale	Cortancyl 2mg/kg	Décès	
Patiente 6	HTP sur foie d'hépatopathie chronique	Présence des VO	Cortancyl 2mg/kg Immurel 2mg/kg	Normalisation des transaminases amélioration clinique déséquilibre glycémique	Poussées rémission Apparition d'une thyroïdite auto-immune
Patiente 7	Foie d'échostructure hétérogène avec des plages hyperéchogène		Cortancyl 2mg/kg Immurel 1,5mg/kg	Normalisation des transaminases amélioration clinique	Rémission clinique et biologique Syndrome cushinoïde
Patiente8	Hépatosplénomégalie homogène épanchement péritoneal		Cortancyl 2mg/kg Immurel 1,5mg/kg	Amélioration clinique avec normalisation des transaminases	

DISCUSSION

I – Epidémiologie :

1–fréquence :

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

La prévalence, comme celle des autres maladies auto-immunes varie selon un gradient Nord-Sud :

- 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 (39, 40).
- Au Japon l'incidence est juste 0,015 par 100.000 habitant par an(41).
- 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 hépatites chroniques suivies par le même centre(36) .

Dans notre étude l'incidence hospitalière des HAI est de 2 pour mille patients/ans, et représente 12 % de l'ensemble des hépatopathies chroniques suivie au sein du service de pédiatrie de CHU Hassan II.

2–Le sexe :

Cette maladie touche les sujets de sexe féminin plus que les sujets de sexe masculin avec un sexe ratio de 9/2 (42). 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 à 100 %. Ceci est approuvé dans toutes les études.

Tableau 12 : comparaison de sexe ration selon les séries

Séries	Nombres de filles	Nombres de garçons
Aydan kansu (55)	9	1
Maria Angela (49)	27	7
Mandana Rafeey (138)	56	4
K.R. Radhakrishnan (44)	25	8
Hakem et al (59)	32	18
Notre série	8	0

3-Age :

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.

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 (43), pour l'étude de K .R Radhakrishnan L'âge médian au moment du diagnostic était de 12,9 ans (44), Dans notre série l'âge moyen était de 9 ans avec deux extrêmes d'âge allant de 2 ans et demi à 13 ans.

II – Etude clinique :

II-1–Les antécédents :

Dans notre série l'histoire familiale de maladie auto-immune a été retrouvée chez 3 patientes soit 37,5%, une avec un purpura thrombopénique auto-immun et 2 avec antécédents familiaux de diabète, et l'histoire personnelle trouve un diabète insulino-dépendant chez 2 patientes, et la notion de consanguinité chez une patiente.

Dans la série de Seyed-Mohsen Dehghani (45) l'histoire familiale de maladie auto-immune était positive dans 10,3%, alors que dans la série d'Ol Saadah et al (46) ce taux est de 23,3%.

II-2–Le délai de consultation :

Le délai moyen de consultation dans notre série est moins de 6 mois, ce qui indique que une durée de 6 mois de symptômes de la maladie n'est pas suffisante pour définir la chronicité, tel que rapporté par d'autres auteurs qui ont démontré des caractéristiques histologiques de l'hépatite chronique, même chez les enfants avec une durée des symptômes d'au moins 6 mois (43, 47, 48, 49)

En outre, la période de l'apparition des symptômes au diagnostic ne doit pas entraver l'enquête d'HAI parce que dans un faible pourcentage la maladie se présente sous une forme aiguë (49). 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 était de 2 mois ce même délai a été rapporté par Gregorio (1 à 2 mois) (43).alors que ce délai est assez long dans la

série de Maria Angela qui est de 8 mois et la série indienne de Gourdas Choudhuri (50) qui est de 20 mois en moyenne.

II-3-Les signes 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(51). Cependant trois présentations d'HAI peuvent être décrites(9) :

II-3-1-Tableau d'hépatite aigue :

On peut voir un syndrome d'hépatite aiguë chez 50% des patients (des symptômes non spécifiques : asthénie, nausée, vomissement, anorexie, douleur abdominale, un ictère avec des urines foncés et des selles décolorées) quelques enfants particulièrement avec des anti LKM 1 positives présentent une hépatite aiguë avec une encéphalopathie hépatique.

La moitié des patients se présentent à la consultation avec un syndrome d'hépatite aiguë, dont 5% sous forme d'hépatite fulminante(52,53).

II-3-2-Tableau insidieux:

Dans 10 % des cas, les patients sont asymptomatiques. Dans cette situation, le diagnostic est évoqué soit devant une augmentation isolée des transaminases ou devant une autre anomalie du bilan hépatique, soit lors de la découverte fortuite d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie, ou encore au cours du suivi d'une maladie auto-immune extra- hépatique(52).

II-3-3-Tableau d'une maladie hépatique chronique:

On trouve ce tableau chez 40% des malades, parfois diagnostiquée au stade de cirrhose.

Les patients révèlent alors souvent la maladie par des symptômes non spécifiques : asthénie, anorexie, altération de l'état général. L'examen clinique recherchera :

- une hépatomégalie de consistance généralement ferme ou dure, en raison d'une cirrhose déjà présente (parfois le foie n'est pas palpable car atrophique) ;
- une splénomégalie secondaire à l'hypertension portale ;
- des angiomes stellaires et une érythrose palmaire.

Une cirrhose décompensée est parfois observée avec un ictère et une ascite, mais les hémorragies digestives sont classiquement rares.

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(52).

Dans notre étude, tous les patients étaient symptomatiques, les formes aiguës sont observées chez 4 patientes (50%), l'hépatite fulminante est diagnostiquée chez 2 patientes soit 25% des cas, et 50 % des cas sont diagnostiqué au stade de cirrhose.

Tableau 13 : comparaison des signes fonctionnels selon des séries

Séries Symptômes	R.Oettinger (56)	Aydan Kansu (55)	Maria Angela et al (49)	K.R.Radhakri -shnan et al (44)	Gourdas Choudhuri (50)	Dehghani SM, et al (45)	Notre série
Ictère	57,7%	50%	69,4%	40%	55,2%	87,4%	62,5%
Asthénie	56%	40%		30%	44,7%	3,4%	62,5%
Anorexie	47,2%	20%				37,9%	50%
Douleur abdominale	38,7%			30%		44,8%	25%
Fièvre	18,3%				21%		50%
Manifestations Hémorragiques		20%		20%		43,5%	62,5%

Tableau 14 : comparaison des données cliniques selon les séries

Séries Signes physiques	Hakem et al (59)	Rafeey et al (138)	Gourdas Choudhuri (50)	N Sotelo et al. (167)	Malekzadeh et al (168)	Dehghani SM, et al (45)	Notre série
Hépatomégalie	56%	50%	44,7%	86%	62%	51,7%	87,5%
Splénomégalie	34%		34,2%	34%	54,8%	67%	75%
Ascite		30%	34,2%	8%	16,9%	20,7%	75%
Lésions dermatologiques			78%				37,5%

Une ou plusieurs maladies extra hépatiques de mécanisme auto-immun peuvent être associées chez le même patient atteint d'HAI dans à peu près la moitié des cas (tab 24). Dans notre série 2 patientes avaient présenté des manifestations cutanées d'origine auto-immune, une patiente avait une anémie hémolytique auto-immune, Le diabète insulino-dépendant est souvent retrouvé associé à une HAI ainsi dans notre série 2 patientes ont un diabète insulino-dépendant, soit 28,5% des cas avec une thyroïdite auto-immune chez une de ces deux dernières. Dans la série de Maria Angela (49) 2.7% des patients présentent un diabète insulino-dépendant. Gregorio et al (43) trouve 7 diabétiques dans une étude de 52 patients. Dans leur étude Porta (54) trouve 2 diabétiques sur 47 patients et dans la série de K.R.Radhakrishnan et al (44) 9% patients avaient une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, deux patients avaient une atteinte thyroïdienne, un patient avait une hypothyroïdie (tab 23).

III – EXAMENS PARACLINIQUES :

1 – BIOLOGIE :

a – Cytolyse hépatique :

La cytolysse est pratiquement toujours observée chez les patients n'ayant pas reçu de traitement, toutefois avec des taux variables entre 3 et 40 fois la limite supérieure de la normale. Dans notre série la cytolysse est retrouvée à 100%, c'est le cas dans toutes les études : l'étude d'Aydan Kansu (55) et la série Iranienne de Dehghani SM, et al (45) ou la cytolysse est retrouvée chez 100% des patients ainsi que dans l'étude de R.Oettinger (56) et l'étude de K.R. Radhakrishnan et al (44) (avec une médiane de 519 UI/L pour les ALAT et 656 UI/L pour les ASAT).

b – Bilan de cholestase :

Certains patients peuvent avoir des taux élevés de la bilirubine conjuguée et

de la phosphatase alcaline nécessitant l'exclusion d'une obstruction des voies biliaires extrahépatique, des formes cholestatiques d'hépatite virale, les maladies induites par les médicaments, la cirrhose biliaire primitive(CBP).

➤ Bilirubine totale :

La dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre qui arrive dans la cellule hépatique où elle subit une glycuronoconjugaison. En effet la bilirubine totale est faite de la somme de bilirubine conjuguée et libre (57).

75% de nos patients ont présentés une hyper-bilirubinémie (conjuguée ou mixte), avec un taux plus élevé chez les patients atteints d'HAI type 2.

Dans la série de GREGORIO ET AL (43) la valeur médiane de la bilirubine était de 62 mg/l pour l'hépatite auto-immune type1 et de 188 mg/l pour le type2.

➤ Bilirubine conjuguée :

L'hyper-bilirubinémie conjuguée est spécifique de la cholestase (58). Dans notre série, une patiente a présenté un ictère à bilirubine conjugué, et 5 patientes ont présenté un ictère mixte.

➤ Phosphatases alcalines:

Dans les cholestases, on a généralement une élévation de ce taux (58). La phosphatase alcaline dépasse rarement 4 X la normale et reste généralement <2 fois la normale.

En effet, une élévation de ce taux est notée chez 6 patientes de notre série soit 75% des cas .Mais cette élévation reste modérée avec un rapport PAL/ASAT<1,5N chez toutes ces patientes.

Dans la série de D.Hakem et al (59) La cholestase est présente dans 16 % des cas avec un rapport PAL/ALAT > 3 dans 10 %.Dans la série de GREGORIO ET AL (43) les taux de PAL varie entre (131–1578 UI/l) pour l'HAI type 1 et entre (102–1677 UI/l) pour l'HAI type 2 aussi bien dans la série de A.GRANITO et al (54) ou une moyenne de1,6 X la normale a été observée.

➤ Gamma glutamyl transférases:

Ce taux est généralement élevé dans les cholestases (58), dans notre série les taux de GGT étaient légèrement élevés et varient entre 33 et 272 UI/l.

Dans la série de GREGORIO ET AL ce taux varie entre 11–871 UI/l pour l'HAI type 1 et 36–299 UI/l pour l'HAI type 2.

c- Tests d'insuffisance hépatocellulaire :

La mise en évidence de signes d'insuffisance hépatique (facteurs de la coagulation, albumine) reflète la sévérité et l'agressivité de la maladie (52)

Dans notre série 4 patientes avaient présentés des signes d'insuffisance hépatocellulaire.

➤ Taux de prothrombine :

Le TP, signe d'insuffisance hépatocellulaire, est influencé par le taux des facteurs de la coagulation qui dépendent de la vitamine K, ce qui reflète la sévérité de l'atteinte hépatique(60).

Dans notre série 6 patientes avaient des taux de TP<50%

➤ Albuminémie :

Dans la littérature, l'hypo albuminémie est présente dans l'insuffisance hépatocellulaire [58], mais les résultats de l'albuminémie sont modifiés par l'hémodilution, la malabsorption ou l'entéropathie exsudative qui accompagnent fréquemment les cirrhoses [61].

Dans notre série 62,5 % des patientes avaient un taux d'albumine inférieur à 35 g/l, dont 50% ayant une HAI type 1 et seulement 12,5% ayant une HAI type 2.

Dans une série indienne l'hypo-albuminémie a été présente dans 75% des cas alors que dans la série GREGORIO ET AL (43) l'hypo-albuminémie a été observée chez 83% des patients, 53% ayant une HAI1 et 30% ayant une HAI type 2.

➤ Immunoélectrophorèse des protéines sériques :

Il existe très souvent une hyperglobulinémie polyclonale avec une

augmentation des immunoglobulines de classe IgG, pouvant être très importante (et atteindre 70g/l). Parfois l' hypergammaglobulinémie peut être suffisamment grave pour causer un syndrome d'hyperviscosité(62).

Une élévation de l'ensemble des trois classes d'immunoglobulines fait un diagnostic d'HAI plutôt improbable et elle est le plus souvent un signe non spécifique de l'évolution de la cirrhose, indépendamment de son étiologie. Le niveau sérique d'IgG semble être en corrélation avec l'activité inflammatoire histologique [63], et ainsi IgG n'est pas seulement un marqueur diagnostique utile pour la détection des HAI, mais il est également un marqueur très utile pour le suivi des patients atteints d'HAI (64).

Dans notre série l'hypergammaglobulinémie est présente dans 100% des cas, et elle est supérieure à 30 g/l dans 62,5% des cas.

Dans la série de GREGORIO ET AL (43) 80% des patients avaient un taux élevé des IgG.

Dans la série de D .Hakem et al (59) l'hypergammaglobulinémie est retrouvée dans 38% des cas, il est de type polyclonale est prédomine sur les IgG, cette hypergammaglobulinémie est majeur (30 g/l voir 70 g/l) dans 58% des cas.

d- Exploration hématologique :

➤ L'anémie :

Il existe souvent une tendance à l'anémie normochrome normocytaire modérée, même en l'absence d'hypersplénisme, une anémie hémolytique à test de coombs positif apparaisse rarement(65).

L'anémie hypochrome microcytaire est assez fréquemment rencontrée dans les cirrhoses de l'enfant, et elle est secondaire à des pertes sanguines (66).

Dans notre étude l'anémie est présente dans 75% des cas, dans les 2/3 des cas elle est normochrome normocytaire, dont une était hémolytique auto-immune

avec pancytopénie, et dans 1/3 des cas il est hypochrome microcytaire par saignement pour une cirrhotique, et carencielle pour l'autre.

Tableau 15 : comparaison du bilan biologique selon les séries

Biologie \ Série	Dehghani SM, et al (45)	Gourdas Choudhuri(50)	Granito ET al (54)	GREGORIO ET AL(43)	OI Saadah et al (46)	Notre série
ASAT (UI/L)	405	157±193	396	632	678	933,65
ALAT (UI/L)	347	187±360	484	430	376	542,5
PAL (UI/L)	765	230±230	560	376	520	561,75
BT (mg/dl)	10,39	5,2±7,4	15	60	32,35	85,65
BD (mg/dl)	4,37					44,97
Albumine (g/l)	30,61	20,8±09	30,7	32	37	31,85
γglobulines(g/l)	30,98	40,6±15	20,4	28	46	37,9
TP (%)	18,31	17±7				44,6
Hb (g/dl)	11,3					10

e-Le bilan d'auto-immunité :

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.

Dans les populations pédiatriques (patients âgés < 18 ans), Les titres sont des biomarqueurs utiles de l'activité de la maladie et peuvent être utilisé pour surveiller la réponse au traitement (3).

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 rencontré dans l'HAI type 1 et type 2

Tableau 16 : Marqueurs sérologiques chez les patients avec HAI (67)

Auto-anticorps (Antigène)	HAI type 1	HAI type 2
AAML (F-active)	+	-
AAN (variés)	+	-
LKM1 ¹ (CYP2D6) ⁵	-	+
LC ² (FTCD) ⁶	-	+
SLA ³ (tRNP (ser)) ⁷	+	+
ASGER ⁴	+	+

¹ : Anti-microsomes de foie et de rein (anti-liver-kidney microsomes = LKM)

² : Anti-cytosol 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 P4502D6

⁶ : formiminotransférase cyclodeaminase

⁷ : 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).

1 /Anticorps anti-muscle lisse (AAML) :

Les AAML sont présents dans 80% des HAI de type 1 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 (68). La détection se fait par immunofluorescence indirecte sur coupe de foie, rein et estomac de rat. Le typage se fait également par immunofluorescence (9,69).

Les anticorps anti-actine peuvent être utilisés pour diagnostiquer l'HAI avec une grande spécificité et ont une meilleure valeur pronostique que l'AAML(70), les patients ayant des anticorps anti-actine positifs dans au moins deux dosages différents ont généralement un âge plus précoce d'apparition de la maladie et une mauvaise réponse à la corticothérapie en comparaison avec les patients sans ces auto-anticorps (71) et décèdent par insuffisance hépatique ou nécessitent la transplantation hépatique plus fréquemment que les patients ayant les ANA positifs (19 % vs 0 % ; P 0,03) (72).

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 désoxyribonucleique (ADN), des acides ribonucleiques (ARN), des histones ou des protéines nucléaires comme la cyrine A (73) les anticorps dirigés contre l'acide désoxyribonucleique (ADN) double brin auraient un intérêt particulier dans l'HAI de type 1(74).

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(75). Les anticorps anti-LKM1 n'ont jamais été retrouvés chez les sujets déficients en CYP2D6 (10% des caucasiens)(75). 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 (76,67) 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(75).

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 (77). Ils peuvent être retrouvés dans 10% des HAI de type II. Ils reconnaissent des épitopes des uridines diphosphate (UDP) glucuronyl-transférases (UGT) de type I(78).

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(79).

➤ 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(75). 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(80). Il a été suggéré que la présence des anti-SLA définissait une HAI particulière (de type III) (81), mais cette hypothèse n'est généralement pas admise (82,83).

Des études récentes avec des tests sérologiques plus sensibles ont révélé que les anticorps anti-SLA sont également détectable chez les enfants atteints de cholangite auto-immune [87] et chez les patients atteints Infection par le VHC [88]. Du point de vue clinique, il est à noter que la présence de l'anti-SLA identifie les patients avec un mauvais pronostic [87,89].

Anti-SLA a été initialement proposé comme marqueur d'une forme spécifique de HAI, cependant, les patients ayant les ANA / SMA ou les anti-SLA positifs partagent les même caractéristiques biochimiques, histologique, et pronostiques, une telle distinction n'est pas cliniquement utile [15]. Le principal intérêt de la recherche des anti-SLA est d'aider au diagnostic des patients séronégatifs pour les autres auto-anticorps puisqu'ils sont retrouvés dans 15-20 % des hépatites « cryptogénétiques » qu'ils permettent de reclasser en HAI [135].

➤ **Anticorps anti-cytosol du foie (ANTI-LC1)**

Ces anticorps anti-fraction cytosolique du foie (liver cytosol (LC)) sont dirigés contre la formiminotransférase cyclodéaminase (24,90) Ils sont très évocateurs d'HAI de type II mais peuvent, quoique rarement, être présents dans d'autres affections auto-immunes du foie (91) Ou en cas d'hépatite C (92) Leur détection se fait par immunofluorescence indirecte sur foie, rein, et estomac de rat, éventuellement confirmée par immuno-diffusion ou western blot.

Il est à noter que l'anti-LC1 s'est avéré être le seul marqueur sérologique présent dans 10% des patients atteints d'HAI(90). Contrairement aux autres auto-anticorps dans l'HAI, l'anti-LC1 semble être en corrélation avec l'activité de la maladie et peut être utile en tant que marqueur de l'inflammation hépatocellulaire résiduelle [93] et il est principalement détectée chez les enfants ou chez les patients jeunes [94,90]. Anti-LC1 et anti-LKM1 sont très souvent coexistent.

➤ **Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à fluorescence péri-nucléaire (p ANCA).**

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 les pANCA qui se fixent dans la région péri-nucléaire.

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 (95). 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.

Les pANCA considéré comme spécifique de la CSP et des maladies inflammatoires de l'intestin (MII), (34, 71) et sont fréquemment présente chez les patients atteints d'AIH, (6,73) et parfois peuvent être les seuls auto-anticorps détectés (Tableau 4) (72) habituellement Les ANCA ne peuvent pas coexister avec anti-LKM1(73).

➤ **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(96). Mais rencontrés dans d'autres pathologies hépatiques, en particulier virales et alcooliques, ils ne sont aucunement spécifiques de l'HAI. Ils en représenteraient cependant un marqueur de gravité, peuvent être utilisé comme marqueur de surveillance de l'efficacité de traitement.

Une réponse cellulaire dirigée contre les ASGP-R a été observé dans 37% des cas d'HAI (97, 98).

➤ **Autres auto-anticorps.**

- ***Anticorps anti microsomes de foie (ANTI-LM)***

Les anticorps anti-LM sont dirigés contre CYP1A2 mais ne reconnaisse que le tissu hépatique et non rénal (161). On les observe dans les hépatites

médicamenteuses (dihydralazine) et les HAI dans le cadre du syndrome poly glandulaire auto-immun de type I. (99)

- **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(100).

- **Anticorps anti membrane hépatique (ANTI-LSP)**

Ces anticorps liver spécifique protein (LSP) ont été décrits dans les hépatopathies chroniques virales et non virales (101). Le récepteur des asialoglycoprotéines fait partie des constituants antigéniques fixant ce type d'anticorps(102). Sa spécificité hépatique fait évoquer un rôle de cet antigène dans l'apparition des HAI.

Il y a une petite proportion d'enfants atteints d'AIH sans auto-anticorps détectables. La prévalence et les caractéristiques cliniques de cette forme séronégative d'AIH, qui répond à une immunosuppression de même pour les formes séropositives, restent à définir (53).

Tableau 17 : Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes (103)

Auto-anticorps	Cibles antigéniques	Méthodes de détection	Pathologies associées
Anti-actine	Filaments d'actine	IFI sur triple substrat (anti-ML) Typage de l'anti-ML : IFI sur cellules Hep-2 traitée à la colchicine Elisa Dot blot	HAI-1 (85 % des cas) Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses Anti-ML non actine : infections, cancer, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique. . .
AAN	cibles multiples et mal connues	IFI sur Hep-2 ou foie de rat	HAI-1, 50 à 70 %, non spécifiques
Anti-SLA ou SLA/LP	Protéine de 50 kD associée à un complexe ARNt codant pour la séléno-cystéine Isoformes de l'énolase Isoformes de la catalase	Elisa (utilisant la fraction cytosolique de foie de rat) Dot blot (antigène : fraction cytosolique, protéine de 50kD)	HAI-1, 6 à 32 % Hépatites cryptogénétiques 15 à 20 % Formes mixtes (CBP/HAI), 15-30 % Récidive d'HAI après TH Hépatite virale C (exceptionnel)
Anti-LKM1	CYP2D6	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Elisa, Dot blot	HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (rare) HAI de novo Hépatite à l'halothane
Anti-LC1	Formiminotransférase Cyclodésaminase	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot	HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C

AAN: anticorps antinucléaires

SLA : soluble liver antigen

LKM1: liver kidney microsome

LC1 : liver cytosol 1

IFI : immunofluorescence indirecte

ML : muscle lisse

HAI : hépatite auto-immune

CBP : cirrhose biliaire primitive

CSP : cholangite sclérosante primitive

TH: transplantation hépatique

Dans notre série 7 patientes (87,5%) avaient des AC positifs, dont 3 (37,5%) avaient des AML positifs, et 1 patiente (12,5%) avait des AAN positifs définissant l'HAI type 1, et dont 2 patientes (25 %) avaient des anti LKM1 positives et une (12,5%) avait des anticorps anti LC1 positifs définissant l'HAI type 2, les anticorps n'étaient pas détectable dans un seul cas.

Tableau 18 : comparaison des données sérologiques selon les séries

Séries Les AC	Dehghani SM, et al (45)	R.Oettinger (56)	Gourdas Choudhuri (50)	R. García Romero (166)	R.Debbeche (124)	A .Rodrigues (153)	Notre série
AML	41,5%	73%	63,16%	71,42%	40%	52,8%	37,5%
AAN	22,6%	24,6%	39,4%		35%	66,7%	12,5%
ALKM1	15%	0%	0%	28,57%	10,52%	3%	25%
Anti LC1	0%		0%	0%	0%	0%	12,5%
Aucun AC	29,9%		0%			7,6%	12,5%

2- CARACTERISTIQUES 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(104,105).

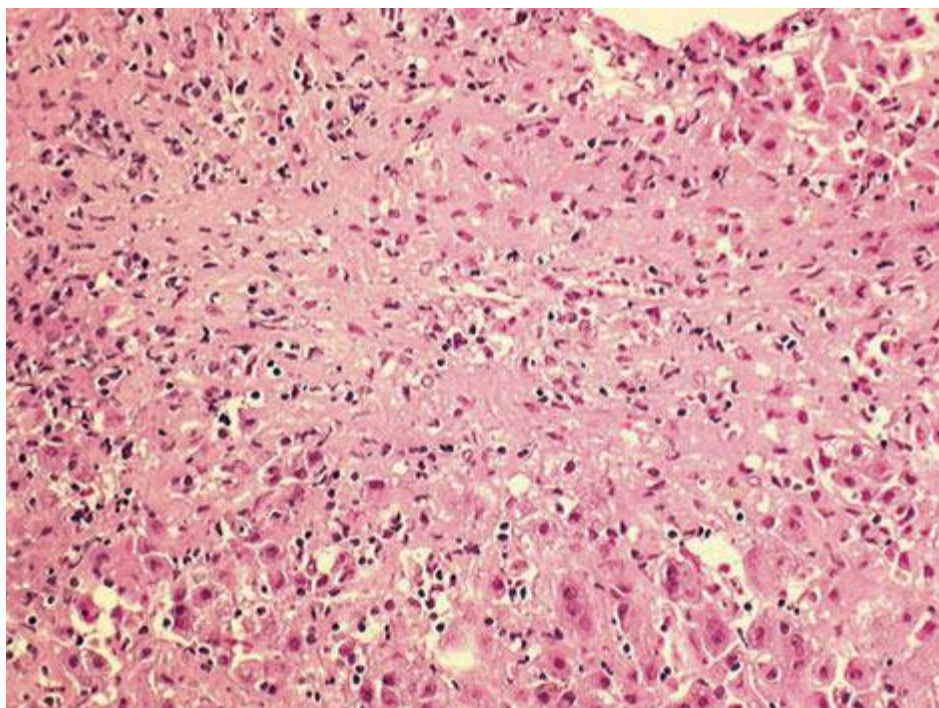


Figure 13. Hépatite auto-immune : foyer de nécrose hépatocyttaire centro-lobulaire (VCL : veine centro-lobulaire) (106)

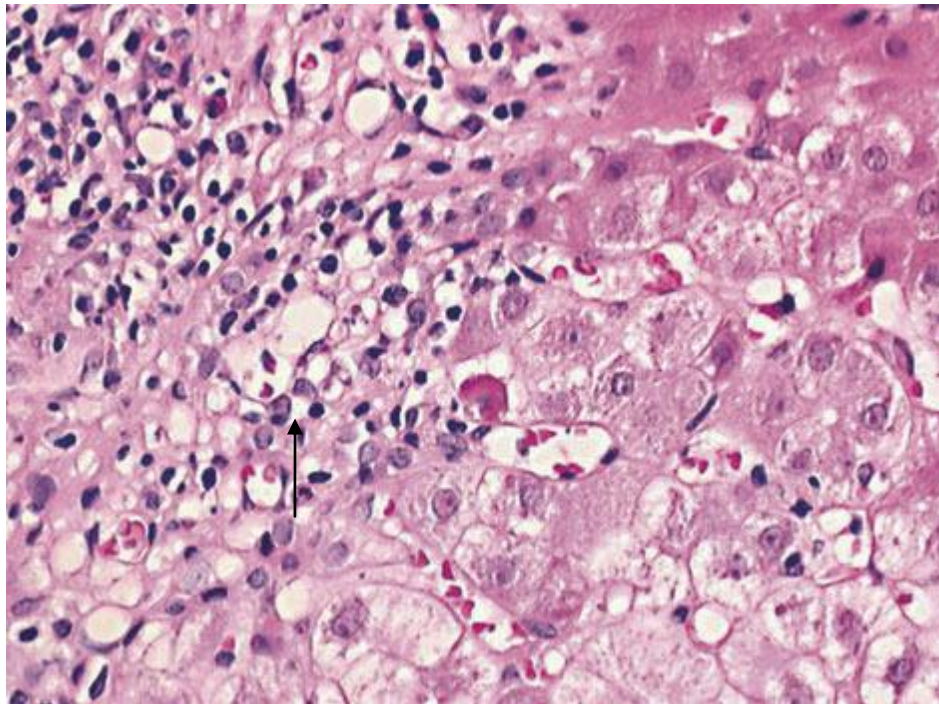


Figure 14. Hépatite auto-immune : nécrose péri-portale (piecemeal necrosis)
(Corps apoptotique → (106).

IV-LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

Ils dépendent pour partie de la présentation de la maladie et des données de l'examen clinique. Dans tous les cas, les autres pathologies pouvant donner des tableaux cliniques équivalents devront être discutées et éliminées. En particulier, devant un tableau d'hépatite aiguë, les causes virales doivent être cherchées de façon prioritaire en incluant les virus A, B et C. Le rôle des autres virus hépatotropes (herpes, CMV, EBV, adénovirus et parvovirus B19) doit aussi être discuté. La recherche d'une prise de médicaments hépatotoxiques, comme la minocycline ou l'hydralazine ou d'autres substances potentiellement hépatotoxiques (compléments alimentaires, thés, infusions), est aussi indispensable (107). La maladie de Wilson doit aussi être discutée. Le diagnostic peut être difficile à porter, car on note parfois la présence d'auto-anticorps et d'une hyper-IgG chez certains patients atteints de maladie de Wilson (52).

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°19, dans les formes choléstatiques, 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. (5)

Tableau 19: Diagnostic différentiel des HAI (103)

Rvélation sous forme d'hépatite chronique	Rvélation 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 herpex simplex
Hémochromatose	Cytomégalovirus
Déficit en alpha antitrypsine	Hépatites médicamenteuses
Cirrhose biliaire primitive	Maladie de Wilson

V–SCORE DIAGNOSTIC :

1/Le score de l'International autoimmune hepatitis group

L'International Auto-immune Hepatitis Group, (IAIHG) a établi un score en 1992 afin de rechercher pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées ultérieures (10). 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(108).

Une deuxième version du score de l'HAI ayant pour but d'augmenter sa spécificité est publiée en 1999 (109).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, pour ces raison l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié qui reste toutefois à valider sur de grande séries (tableau22) (110)

Ces critères ont une sensibilité plus faible (85% contre 100%) mais une spécificité plus élevée (99% contre 93%) par rapport aux critères d'origine et sont meilleur à identifier les patients avec toutes les caractéristiques typiques d'un cas

classique d'HAI [14, 111]. Cependant, Miyake a montré que 23% des patients ayant une présentation clinique aiguë, et 46% des patients ayant des l'AAN négatives n'ont pas été diagnostiqués comme HAI par les critères simplifiés, même si elles répondent aux critères d'origine [14]. Donc le score simplifié peut sous-estimer le diagnostic de l'HAI chez les patients qui ont des caractéristiques atypique de la maladie.

Dans l'étude de CZAJA 7 des 153 patients (5%) désignés comme ayant une HAI en utilisant le score d'origine n'ont pas été classés comme HAI par le score simplifié, et Quatre des cinq patients traités et qui sont non diagnostiques comme ayant une HAI via le score simplifié ont bien répondu à la corticothérapie, et cette constatation a appuyé la valeur de l'application du score originale révisé pour les patients avec des manifestations atypiques (112).

YEOMAN et al dans leur étude ont constaté que Les critères simplifiés identifie 60% des patients comme ayant une HAI définitive, 33% des patients ayant une HAI probable, et 7% des patients de ne pas avoir l'AIH, en contraste avec les critères de 1999, qui pour cette cohorte, identifie 99,5% des patients avec AIH certaine et un seul cas d'AIH comme probable (0,5%) (113).

Dans notre série 6 patientes (75%) ont un diagnostic d'HAI certain, et 2 patientes (25%) ont un diagnostic probable selon le score de 1999 et selon le score simplifié de 2008, 7 patientes (87,5 %) ont un diagnostic probable et une patiente n'a pas été diagnostiquer comme ayant l'HAI par ce score.

Tableau 20 : Comparaison du score diagnostic selon les séries

Le diagnostic par chaque score						
Série	HAI certaine		HAI probable		Pas diagnostic	
	Original	simplifié	Original	simplifié	Original	simplifié
CZAJA(112)	92%	86%	8%	9%	0%	5%
YEOMAN et AL (113)	99,5%	60%	0,5%	33%	0%	7%
Notre série	75%	0%	25%	87,5%	0%	12,5%

Tableau 21 : Score 1999 de l'IAIHG (114)

Items	Score	Items	Score
Sexe		AutoAc (AAN, ML, LKM1) ^e	
Masculin		>1/80	+3
Féminin	0	1/80	+2
	+2	1/40	+2
		<1/40	0
M.auto-immune associée ^c	+2	Ac antimitochondries +	-4
Marqueurs viraux ^c :		Gamma-globulines :	
Absents		>20 g/l	+3
Positifs	+3	15-20 g/l	+2
	-3	10-15 g/l	+1
		<10 g/l	0
Prise médicament ^b		Histologie :	
Oui		-Nécrose parcellaire	+3
Non	-4	-infiltrat lymphoplasmocytaire	+1
	+1	-Rosettes	+1
		-Aucun de ces signes	-5
		-Signes biliaires ^f	-3
		-Autres signes ^g	-3
Alcool		Autres marqueurs ^h :	
>60 g/j	-2	Autres auto anticorps	+2
<25 g/j	+1	HLADR3 ou DR4	+1
Pal/ALAT ou ASAT ^d		Diagnostic :	
<1,5 N	+2	-Certain : >15	
1,5-3 N	0	-Probable : 10 à 15	
>3 N	-2		
Traitement ⁱ :		Diagnostic :	
Réponse complète	+2	-Certain : >17	
Rechute à l'arrêt	+3	-Probable : 12 à 17	

a : présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent de premier degré.

b : prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.

c : marqueurs des virus A, B, et C en cas de doute, les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.

d : PAL et transaminases (ALAT ou ASAT) exprimées en multiple de la valeur supérieure de la normale.

e : titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupe tissulaire de rongeurs ou sur cellules Hep-2 pour les anticorps antinucléaires (AAN) ; ML :muscles lisses ;LKM1 :liver kidney microsome1 ;Auto-Ac :auto-anticorps.

f : signes biliaires : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

g : autres marqueurs histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI

h :les points pour la présence d'un autre auto-anticorps connu pour être associé à l'HAI(deux points) ou celle de marqueur HLA DR3 ou DR4(si ce marqueur est disponible(un point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps convontionnels.ces anticorps comportent les pANCA, l'anti-LC1,l'anti-SLA, anti-asialo-glycoprotéines, anti LP et anti sulfatide .un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé a l'HAI dans des ethnies particulières.

i :réponse au traitement :complète :l'un ou les deux paramètres suivants :amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des gammaglobulines et de la bilirubine, dans l'année suivant la mise en route de 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 deux paramètres suivants :amélioration des signes cliniques et amélioration d'au moins 50% des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant a baisser au dessous de deux fois la limite supérieure de la normale dans les six mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l'année, une activité histologique minime ;rechute :l'un ou les deux paramètres suivants :augmentation des transaminases au dessus de deux fois la limite supérieure de la normale ou biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition des signes cliniques, après une réponse complète définie comme si dessus ,ou réapparition des signes cliniques suffisante pour obliger a réintroduire le traitement, accompagné d'une réaugmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme si dessus.

Tableau 22 : Score 2008 de l'IAIHG (115)

Variables	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML	$\geq 1/80$	2
Ou anti LKM1	$\geq 1/40$	2 ^a
Ou anti SLA	Positif	2
IgG	>N	1
	>1,1 N	2
Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec une HAI	1
	Typique d'une HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Résultats : ≥ 6 HAI probable ≥ 7 HAI certaine

AAN : anticorps antinucléaires ; AML : anti-corps anti-muscle lisse ; LKM : liver kidney microsome ; SLA : soluble liver antigen ; HAI : hépatite auto-immune.

^a : addition des points pour tous les auto anticorps : maximum deux points.

2/Le score diagnostique chez l'enfant

L'utilisation des critères diagnostiques de 2008 est un outil important dans le diagnostic de l'AIH chez les enfants, et l'étude de Miletì et al [116] corrobore clairement cette vue. Toutefois, compte tenu des critères existants, d'autres études avec des séries plus larges semblent être nécessaires pour valider leur utilisation dans la population pédiatrique. Enfin, nous croyons que les études pédiatriques supplémentaires sur les HAI pourraient permettre la différenciation claire entre HAI et de la cholangite sclérosante primitive(CSP), comprennent des moyens alternatifs pour définir l'insuffisance hépatique fulminante et établir des titres plus faibles d'auto-anticorps chez les enfants (117).

VI-AUTRES FORMES D'HEPATITES AUTO-IMMUNES :

1/ Les formes mixtes ou syndrome de chevauchement

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile. L'utilisation du score de l'IAIHG est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic des syndromes de chevauchement car il ne permet de diagnostiquer que les formes caricaturales [118]. En pratique, en cas de maladie cholestatique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont :

- une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5N;
- une élévation des IgG supérieure à 2N ou la présence d'anti-muscle lisse de spécificité anti-actine ;
- des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées

Le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsqu'au moins deux des critères de CBP ou CSP et deux des critères de HAI sont présents [119]. Sa prévalence est d'environ 10 % dans les CBP. Un traitement combiné acide ursodésoxycholique- corticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire(120).

L'association d'hépatite auto-immune à une cholangite sclérosante primitive plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Le diagnostic ne peut être porté que s'il existe, lors de la cholangiographie ou lors de l'IRM des voies biliaires, des lésions fibro-oblitératives visibles. Cela implique que toute hépatite auto-immune doit avoir dans son bilan initial et lors de son suivi une IRM des voies biliaires. Cette

notion est récente. L'attitude est justifiée car l'IRM des voies biliaires est un examen simple et non invasif, contrairement à la cholangiographie per-endoscopique qui était le seul possible il y a quelques temps(121).

2/les formes associées.

La coexistence de manifestations auto-immunes et/ou l'association à des antécédents familiaux de maladies dysimmunitaires, constituent un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoignent d'un terrain prédisposant. La fréquence de ces manifestations auto-immunes associées varie de 26 à 40 % dans la littérature. Elles sont dominées par la thyroïdite auto-immune, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque, le syndrome de Gougerot-Sjôgren et le diabète insulino-dépendant (59, 122, 123, 124).

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 5% à 6,4%,il faut remarquer que dans la plupart des cas de maladies cœliaque avec une augmentation des enzymes hépatiques, 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(125).

Le syndrome poly-glandulaire peut être associé dans certains cas chez l'enfant. C'est une maladie autosomique récessive avec une pénétrance de 100% liée à une mutation unique (36).

Tableau 23 : comparaison des maladies auto-immunes associées à l'HAI selon les séries

La série La maladie AI	Radhouane Debbeche(124)	Gourdas Choudhuri(50)	OMAR I SAADAH(46)	Rafeey et al (138)	GREGORIO ET AL (43)	Notre série
Diabète type1	14%	10,5%	10%	3,70%	13,46%	25%
Thyroïdite AI	8%	7,8%	6%	5,55	13,46%	12,5%
Vitiligo		526%		3,70%		12,5%
Psoriasis					1,9%	12,5%
MICI	3%		6%	3,70%	3,8%	
Anémie hémolytique AI	6%		3%			12,5%
Lupus erythémateux	4%		6%	7,40%	1,9%	
Sd de Gougerot sjogren	8%	2,63%				
Polyarthrite rhumatoïde		5,26%			3,8%	

Tableau 24 : les maladies auto-immunes associées à chaque type d'HAI(103)

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
Thrombopénie auto-immune		Polyendocrinopathie auto-immune
Maladie cœliaque		Alopécie en aire

3/HAI « séronégatives »

Dans un pourcentage de cas variable selon les séries mais habituellement d'environ 10 % des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI mais sans auto-anticorps identifiés [126,127]. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

Chez ces patients des sérologies supplémentaires peuvent être effectuées notamment la recherche des p-ANCA, d'anticorps anti-actine, l'antigène soluble du foie (anti-SLA), l'anti-récepteur asialoglycoprotéine (anti-ASGPR), et l'anticorps anti-cytosol hépatique (anti-LC1). Cependant 25% d'entre eux peuvent exprimer des anticorps classique plus tard dans leur vie, et un pourcentage de 10-20% des patients qui sont séronégatifs au début auront des p-ANCA ou des anti-SLA positifs alors que environ 5% des cas reste sans anticorps identifiés (128).

Un cas d'HAI séronégative, a été rapporté dans notre série et qui a été suivi également pour diabète insulino-dépendant et thyroïdite auto-immune.

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(59).

VII-CLASSIFICATION DES HEPATITES AUTO-IMMUNES :

Celle-ci repose, de façon pratique mais un peu artificielle sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Les caractéristiques des principaux auto-anticorps sont présentées dans le tableau 17 (129, 1130, 131).il faut noter que l'élaboration des recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparaît nécessaire(132).

1-HAI de type 1 :

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (50-70%) et surtout d'AML (>80%) (tableau 25).cependant les AAN sont les anticorps anti tissus les moins spécifique et peuvent être présent dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive(CBP), hépatites virales et médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcooliques...contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées .La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [133] qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le type antivimentine est en revanche peu spécifique (hépatites virales, maladies de système. . .). En association avec ces anticorps, des anticorps de type p-ANCA sont décrits dans un tiers des cas et des anti-SLA dans 10-15 %. Il avait été proposé d'identifier une HAI dite de type 3, caractérisée par la présence d'anti-SLA, encore appelés anti-SLA/LP [134]. En fait, l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car apparaît peu différente de l'HAI-1 et seuls deux types d'HAI sont désormais individualisés.

2-HAI de type 2 :

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-LKM1 et les anti-LC1 (Tableau 25). Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques virales C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI-2 et des hépatites C sont différentes. Les auto-anticorps

Dirigés contre les protéines microsomales forment un groupe hétérogène.

Ainsi, il a été décrit des auto-anticorps dirigés contre les cytochromes CYP1A2 et CYP2A6 au cours du rare syndrome auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) [136]. La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM1 (30 %), soit isolés (10 % des HAI-2) [137]. Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C. Ce type d'hépatite survient quasi-exclusivement chez l'enfant exceptionnellement après la puberté. la maladie est en général plus sévère et répond moins bien à l'administration des corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs(121).

Dans notre série 50% des patients avaient une HAI type 1, 37,5% une HAI type 2, et dans 12,5 % l'HAI était non classée.

Dans la série Tunisienne de Radhouane Debbeche l'HAI type 1 était prédominante avec 83% des cas; 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. les études Iraniennes (45,138) trouve également une prédominance de l'HAI1 par rapport à l'HAI type 2, Ce ci va de même avec notre étude qui trouve une prédominance de l'HAI type 1.

Tableau 25 : classification des hépatites auto-immunes (103)

Caractéristiques	HAI type 1	HAI type 2
Auto-anticorps	AAN, AML (antiactine) antiSLA,pANCA (atypique)	Anti LKM1 Anti LC1
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75-80%)	Féminin (95%)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement marqué
Fibrose histologique	variable	Habituellement marqué

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

VIII-ASPECTS THERAPEUTIQUES :

L'hépatite auto-immune est historiquement la première maladie chronique du foie à avoir bénéficié d'un traitement médical d'efficacité démontrée sur la survie. Les bases de ce traitement n'ont pas changé depuis 30 ans. Elles reposent encore aujourd'hui sur les résultats de trois essais effectués au début des années 70 (essais du Royal Free Hospital [139] et du King's College Hospital [140] à Londres et essai de la Mayo Clinic [141,142] aux États-Unis) dont le but était d'évaluer les effets de la corticothérapie, seule ou en association à l'azathioprine. Il n'y a pas eu d'avancée thérapeutique majeure depuis cette époque, à l'exception de la transplantation hépatique, traitement de choix non spécifique des formes graves d'HAI (hépatite fulminante ou subfulminante, cirrhose décompensée ou compliquée de carcinome hépatocellulaire).

1-But du traitement :

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

2-moyens :

2-1-les corticoïdes :

2-1-1-prédnisone 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.

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.

2-2-les immunosuppresseurs

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.

2-2-2 la cyclosporine

Polypeptide immunosuppresseur 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.

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 entéro-hépatique 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.

2-4-Mycophenolate-mofetil

Ce médicament est utilisé avec succès en association avec les corticoïdes chez les patients qui ne tolère pas l'azathioprine ou qui ne répondent pas au traitement standard. Il constitue une alternative thérapeutique (143).

2-5- La transplantation hépatique

La transplantation hépatique est actuellement indiquée en cas d'hépatite subfulminante ou fulminante résistant à un traitement à fortes doses par corticoïdes ou en cas de cirrhose accompagnée de complications sévères [144]. Celle-ci représente environ 5 % des indications de transplantation pour cirrhose. Le taux de survie est de 80 % en moyenne à 2 ans. La maladie peut récidiver dans 40% des cas ;

cette récurrence, qui peut se manifester sous différentes formes (parfois sévères), serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou par un greffon présentant l'haplotype HLA DR3 [145].

3- Indications du traitement :

Les indications reconnues du traitement sont résumées dans le [Tableau 26](#). Les patients inclus dans les essais historiques avaient tous une maladie symptomatique (asthénie, arthralgies, ictère) et/ou très active biologiquement caractérisée par une augmentation de l'activité des transaminases supérieure ou égale à 10N ou supérieure ou égale à 5N avec un taux de gammaglobulines sériques supérieur ou égal à 2N. Chez ces patients, l'intérêt du traitement est incontestable puisqu'il permet de diminuer le risque de décès ou de transplantation à cinq ans de 70 à 15%. L'analyse histologique a posteriori des essais a montré qu'une nécrose en pont ou multilobulaire était un facteur pronostique indépendant et donc une indication thérapeutique en soi [146]. Dans les formes moins sévères, le bénéfice du traitement n'est pas démontré.

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. Toutefois, selon les recommandations de la société américaine d'hépatologie (American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]), il paraît raisonnable de traiter les patients présentant une augmentation des transaminases supérieure ou égale à 2N à plusieurs reprises et/ou une nécrose parcellaire périportale (hépatite d'interface lymphocytaire) sur la biopsie [147]. Par

contre, une cirrhose inactive ne constitue pas une indication pour la plupart des auteurs.

Tableau 26 : Indications du traitement (recommandations de l'AASLD) [147].

Indications absolues	Indications admises
-Transaminases $\geq 10N$	-Symptômes (asthénie, arthralgies, ictère)
-Transaminases $\geq 5N$ et Gamma-globulines $\geq 2N$	-Transaminases et/ou γ -globulines élevées mais inférieures aux critères absolus
-Nécrose en pont ou Multilobulaire	-Nécrose parcellaire périportale

4. Traitement de référence :

Comme pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, le traitement de l'HAI doit comporter dans un premier temps un traitement d'attaque, dont le but est de mettre la maladie en rémission clinique et biochimique le plus rapidement possible, et dans un deuxième temps un traitement d'entretien, qui a pour objectif de prévenir les poussées ultérieures tout en limitant le risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes. Les recommandations thérapeutiques de l'AASLD figurent dans le [Tableau 26](#). Le traitement de référence au début doit obligatoirement comporter un corticoïde de première génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à l'azathioprine. Les modalités de prescription sont très largement inspirées du protocole de la Mayo Clinic [142]. Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique sévère. L'adjonction d'azathioprine (1,5 à 2 mg/kg/j) permet de débiter les corticoïdes à une posologie plus faible tout en conservant une efficacité identique à celle de la monothérapie pleine dose et en réduisant ses effets

secondaires de 40 à 10 % [142]. La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné d'emblée, sauf en cas leuco-thrombopénie préexistante (cirrhose avec hypersplénisme), ou de diagnostic incertain pour lequel un traitement d'épreuve par corticoïdes seuls est préférable. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes que chez l'adulte. La posologie initiale des corticoïdes est de 2mg/kg par jour (jusqu'à 60 mg/j) et celle de l'azathioprine de 1 à 2mg/kg par jour. L'instauration précoce de l'azathioprine est fortement recommandée afin de limiter le retard de croissance et les effets à long terme des corticoïdes.

Dans notre série tous les patients ont été mis sous corticothérapie, et seulement 6 patientes ont été mises sous azathioprine.

Dans la série de Aydan Kansu tous les patients sont mis sous corticothérapie et seulement 30% sous azathioprine avec apparition d'effets secondaires comme la cataracte, le diabète et la dépression. Dans la série d'adulte de Hakam et al seulement 37/50 patients sont mis sous traitement immunosuppresseur.

5-La réponse thérapeutique :

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

conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [148].

Selon les critères de l'AASLD la rémission est définie par une absence de symptômes, des concentrations normales de bilirubine et de gammaglobulines, des transaminases inférieures à 2N et une histologie hépatique normale ou discrètement inflammatoire [147]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive.

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

Les patients qui entrent en rémission ont en général un bon pronostic. Leur survie à long terme est similaire à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe [149]. Cependant, 25 % des patients sont à risque de développer une cirrhose dans l'intervalle de temps nécessaire à l'obtention de la rémission, notamment si celle-ci a été obtenue tardivement (\geq deux ans) [149]. C'est la raison pour laquelle il est probablement nécessaire de distinguer la rémission biochimique telle qu'elle est définie officiellement par l'AASLD (transaminases inférieures à 2 N, bilirubine et gammaglobulines normales) de la réponse biologique complète (tests biochimiques et enzymatiques strictement normaux et de manière durable) qui est un témoin plus sûr, même s'il est imparfait, du contrôle de l'activité de la maladie.

Dans notre série une réponse complète a été obtenue chez 4 patientes (50%): 3 patientes (37,5%) ont une HAI type 1 et la 4^{ème} c'est une HAI type 2 (12,5%), toutes les 4 sont traitées par l'association corticoïde et azathioprine, avec délai de rémission entre 5 semaine et 2 mois.

Dans une étude portugaise la réponse complète au traitement était de 77,8%, l'échec de traitement dans 11,1%, une réponse incomplète dans 8,3%, et le décès dans 17,9% des cas.

Dans l'étude iranienne de Seyed-Mohsen Dehghani la réponse complète était de 59,8% des cas. Alors que dans l'étude de R. García Romero était plus élevé 85,5%.

6-Le traitement d'entretien :

Chez les patients ayant répondu au traitement d'attaque, l'objectif est de décroître les corticoïdes par paliers successifs avant de les arrêter définitivement. La posologie de l'azathioprine est augmentée parallèlement à 2 mg/kg par jour. L'arrêt des corticoïdes est souvent possible au cours des 12 premiers mois, Chez les patients traités par corticoïdes seuls, le traitement d'entretien doit viser une posologie inférieure ou égale à 10mg/j. On assiste parfois à une cortico dépendance (rebond des transaminases à la baisse des corticoïdes) pour des posologies comprise entre 5 et 20 mg/j.

On estime que 80 % des patients traités par corticoïdes pendant plus de deux ans développent des effets cosmétiques significatifs (acné, vergetures, faciès cushingoïde, bosse de bison, obésité faciotronculaire). Des complications sévères (diabète, HTA, ostéoporose fracturaire, cataracte) ne surviennent que pour des doses quotidiennes supérieures à 10 mg/j pendant au moins 18 mois [142]. Elles justifient la diminution, voire l'arrêt du traitement dans 15 % des cas.

Dans notre série deux patientes ont développées un syndrome cushinoïde après 6 mois de traitement avec une dose de 25 mg/jr pour la 1^{ère} et un délai de 12 mois pour la 2^{ème} avec une dose pleine (60 mg/jr) et chez qui également on a noté l'apparition des mycoses étendues.

Les complications liées à l'azathioprine sont plus rares (cytopénie, pancréatite, hyperplasie nodulaire régénérative, rash). Elles peuvent justifier une baisse de posologie ou une substitution par le mycophénolate mofétil ou la 6 mercaptopurine. Il existe un risque théorique d'augmentation de l'incidence des cancers extrahépatiques et des hémopathies malignes sous azathioprine, mais ce « sur-risque » n'a pas été démontré dans le cadre du traitement prolongé des patients atteints d'HAI [150].

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

Dans notre étude on a noté une bonne tolérance de l'azathioprine. Une patiente avait arrêté le traitement par défaut de moyen après 3 ans de traitement avec persistance de la rémission après 6 mois d'arrêt.

Tableau 27 : les modalités thérapeutiques (103)

Protocole	Traitement combiné		Prednisone seule
	Mg/j		Mg/j
	Prednisone	Azathioprine	
Sem1	30	50	60
Sem2	20	50	40
Sem3	15	50	30
Sem4	15	50	30
=>fin de traitement	10	50	20

7-La décision d'arrêt du traitement

Quand l'objectif de la rémission est atteint, le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins deux ans. Si les transaminases ne sont pas strictement normales pendant la durée de ces deux ans, il est illusoire d'espérer le maintien d'une réponse prolongée à l'arrêt du traitement. La poursuite du traitement d'entretien est alors conseillée. Tous patients confondus, on estime que le risque de rechute est de l'ordre de 80 % à trois ans.

Lorsqu'elle survient, la rechute est observée trois fois sur quatre dans les six premiers mois [151]. On la définit généralement par une augmentation des transaminases supérieure à 3N et/ou des gammaglobulines supérieure à 20 g/l. Le risque de rechute dépend de certains paramètres pronostiques. L'un des plus importants est le niveau d'inflammation résiduelle sur la biopsie effectuée juste avant l'arrêt du traitement [152]. Les patients chez lesquels persiste une hépatite d'interface ou chez lesquels une cirrhose s'est constituée pendant le traitement récidivent dans tous les cas. Il ne faut donc pas arrêter le traitement chez ces patients. Ceux qui gardent une inflammation portale résiduelle même discrète ont un risque de récurrence de 50 %. Ceux qui ont une histologie strictement normale récidivent dans 20 % des cas [152]. D'autres facteurs sont associés au risque de rechute : un délai de réponse biologique supérieur à cinq mois, une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement supérieur à 30 g/l, la présence d'anticorps anti-SLA, l'existence d'un haplotype HLA B8 DR3 et une durée de traitement trop courte. La durée de mise en rémission de la maladie joue un rôle important.

Dans l'étude tunisienne de Radhouane Debbeche seulement 14% des malades ont récidivé, alors que dans une étude portugaise(153), le taux de rechute était à 54,6%, ce taux est similaire a celui trouvé par Gregorio et al qui a observé une

rechute dans 61,5%, Néanmoins, ces taux de rechute étaient inférieurs à ceux trouvés par Maggiore qui a observé des rechutes dans 88,9% des enfants, mais il convient de souligner que 55,5 % d'entre eux ont des AC anti-LKM1-positif, ce qui ne permet pas des comparaisons faciles (154). Ce taux de rechute est équivalent à celui observé chez les adultes, et qui affecte 57 à 88 % après l'arrêt du traitement immunosuppresseur (61-66, 107, 52).

Une étude non contrôlée suggère qu'un traitement de plus de 4 ans augmente considérablement les chances de rémission prolongée par rapport à un traitement de deux ans [155]. 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 (153). Les modalités d'arrêt du traitement ne sont pas bien définies. L'arrêt des corticoïdes doit se faire progressivement avec une période de substitution par l'hydrocortisone et un contrôle de la fonction surrénalienne (test au Synacthène®). Il est suggéré d'arrêter progressivement l'azathioprine, par palier de 25mg par mois. Après l'arrêt du traitement, les transaminases doivent être mesurées tous les mois pendant quatre à six mois, puis tous les trois mois.

Pour conclure l'arrêt du traitement immunosuppresseur chez les enfants et les adolescents coexiste avec un taux élevé de rechutes, qui sont plus fréquents au cours des 12 premiers mois après l'arrêt du traitement. Les manifestations cliniques et les anomalies de l'activité des transaminases sont fiables pour diagnostiquer les rechutes, l'évaluation histopathologique est réservée pour les cas où le diagnostic de récurrence ne peut être établi catégoriquement. la décision de l'arrêt de traitement doit se faire après une période de plus de 24 mois de rémission de la maladie, puisque la rémission histologique complète a un début tardif et dissociée de la rémission clinique et biologique (153).

8- Les alternatives thérapeutiques :

Les alternatives possibles du traitement de référence sont résumées dans le [Tableau 28](#). La plupart d'entre elles n'ont pas été validées dans le cadre d'essais contrôlés. Par conséquent, elles ne doivent être envisagées qu'en cas de résistance vraie (9 %), de réponse incomplète (13 %) ou d'intolérance (13 %) du traitement conventionnel. L'efficacité de la transplantation hépatique en cas d'HAI grave réfractaire ou compliquée (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire) ne se discute pas.

La place des corticoïdes de nouvelle génération (budésonide, déflazacort) reste à définir mais leur avenir semble prometteur. Les conclusions d'un essai international récent, de grande taille, montrent que le budésonide prescrit à la posologie de 9mg/j en association à l'azathioprine permet d'augmenter le taux de rémission biochimique complète (normalisation des transaminases) à six mois de 39% à 60 % ($p < 0,01$), et la probabilité de rémission complète sans effet secondaire par rapport au traitement de référence (prednisone plus azathioprine) de 18 % à 47 % ($p < 0,0001$) [156]. Le traitement d'entretien par budésonide plus azathioprine s'est avéré efficace et bien toléré pour maintenir les patients en rémission au-delà de six mois, avec un recul limité pour le moment à 12mois [157]. Ces résultats, s'ils sont confirmés, sont de nature à modifier les recommandations actuelles du traitement de l'HAI en privilégiant l'utilisation du budésonide en première intention par rapport aux corticoïdes classiques. Il faut cependant noter que cet essai a été réalisé chez des patients exclusivement non cirrhotiques et que le risque d'effets secondaires graves du budésonide, en particulier osseux, semble plus important en cas de cirrhose, probablement en raison d'une moins bonne métabolisation hépatique (réduction de l'effet de premier passage hépatique) et de l'effet des voies de dérivations porto-systémiques [158]. Il est donc préférable, en cas de cirrhose,

de continuer à proposer une corticothérapie conventionnelle si un traitement est justifié.

La ciclosporine est une alternative thérapeutique possible dans des situations de résistance ou d'intolérance au traitement de référence, en particulier chez l'enfant avec retard de croissance. Elle n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé mais a montré son efficacité en deuxième ligne de traitement dans plusieurs séries [159,160]. Le bénéfice semble s'exercer pour des concentrations sériques approchant 200 ng/ml.

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.

Le mycophénolate mofétil (MMF) paraît intéressant chez les patients réfractaires ou intolérants au traitement conventionnel [35]. Il pourrait permettre une épargne corticoïde plus importante et pour certains augmenter le taux de rémission biochimique en association aux corticoïdes par rapport au traitement de référence.

L'intérêt du méthotrexate ou du cyclophosphamide n'a fait l'objet que de cas rapportés isolés. En l'absence de syndrome de chevauchement, l'adjonction d'acide ursodésoxycholique au traitement conventionnel n'apporte aucun bénéfice [162].

Tableau 28 : Autres traitements (non validés sauf transplantation) (103)

Corticoïdes de seconde génération
Budésonide
Déflazacort
Inhibiteurs de la calcineurine
Ciclosporine A
Tacrolimus
Inhibiteur de mTOR
Rapamycine
Antimétabolites
Mycophénolate mofétil
6-mercaptopurine
Méthotrexate
Cyclophosphamide
Transplantation hépatique

3.5. Traitement des rechutes :

Il est bien établi que les rechuteurs ont un risque de progression vers la cirrhose et ses complications plus élevé que celui des patients répondeurs prolongés. Les rechutes doivent être traitées selon les mêmes modalités de traitements d'attaque et d'entretien que les HAI naïves. Le taux de rémission après retraitement est inchangé (80 %) mais le pourcentage d'effets indésirables augmente significativement à chaque tentative. À ce stade, deux choix sont possibles : décider en accord avec le patient de maintenir un traitement d'entretien au long cours ou opter pour des essais itératifs d'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute. La première option est en général plus rassurante pour les patients et évite théoriquement le risque de progression de la fibrose à chaque rechute. Elle expose

en revanche, en particulier chez l'enfant, à un risque plus élevé de toxicité médicamenteuse au long cours. La seconde option tient sa justification dans les résultats d'une étude de la Mayo Clinic qui suggèrent que la répétition des cures de traitement standard après rechutes itératives augmente significativement les chances de rémission prolongée à long terme (jusqu'à 59 % à 20 ans) [163].

9- traitements des échecs

Les modalités thérapeutiques en cas d'échec ou de réponse incomplète sont détaillées dans le tableau 29. 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.

Tableau 29: le traitement d'échec

Echec	<p>Prednisone 1 mg/kg/j</p> <p>Ou</p> <p>Prednisone 0,5 mg/kg/j et Azathioprine 2-3 mg/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>

IX-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 à long terme dépend largement des degrés d'inflammation et de fibrose lorsque l'augmentation des transaminases est de l'ordre de 5 à 10 fois la limite de la normale et que les gammaglobulines sériques à 2 fois la normale ou plus, la mortalité sans traitement est de l'ordre de 9 à 10 ans (164). 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 (165).

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(80).

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

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

La rémission histologique survient de 3 à 6 mois après la normalisation de la biologie hépatique. Une rémission histologique complète n'est pas prédictive d'absence de rechute, la fibrose hépatique peut régresser si l'inflammation est contrôlée. Dans la série de Hakam 46% des patients sont en rémission histologique

après l'instauration du traitement néanmoins aucun cas de réversibilité de cirrhose n'est pas constaté.

La mortalité dans notre série a été rencontrée chez 3 patientes soit 37,5%, les autres études ont rapporté un taux plus faible, dans la série de O.I Saadah ce taux est de 8% et il est similaire à 11% déclarés par Gregorio et al et 6 % déclarés par Maggiore et al et ce malgré le pourcentage relativement élevé de patients atteints de cirrhose au moment de la présentation (44% des cas par O.I Saadah, 59% des cas par Gregorio et al et 80% des cas par Maggiore et al).

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 que 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.

RESUME

RESUME

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, nous nous proposons de faire une analyse épidémiologique clinique, évolutive et thérapeutique à travers l'analyse de patients.

C'est une étude rétrospective de 8 observations de patients colligées au service de pédiatrie de CHU Hassan II de FES durant une période allant de 2009 à 2013.

Il s'agit de 8 filles, l'âge moyen de diagnostic est de 9ans avec 2 extrêmes d'âge allant de 2 ans et demi à 13 ans.

Les signes cliniques sont dominés par l'ictère et l'asthénie chez 5 patients, l'hépatomégalie chez 7 cas, la splénomégalie et l'ascite chez 6 patients, les manifestations hémorragiques sont rencontrées dans 5 cas.

La biologie est en faveur d'une cytolyse chez tous les patients qui varie entre 2 et 67 fois la normale , la cholestase chez 6 malades qui varie entre 2 et 7 fois la normale , et l'hypergammaglobulinémie chez tous les patients qui varie entre 22,5 g /l et 60g/l.

Sur le plan immunologique 3 patients ont des anticorps anti-muscle lisse positifs ; 1 patient avait des AAN positifs, 2 patients avaient des anticorps anti LKM1 positifs et 1 cas avait les anticorps anti-cytosol positifs.

La base du traitement est l'association de l'azathioprine et les corticoïdes, qu'a reçu 6 patients, l'évolution est marquée par une amélioration clinique et biologique, cependant la mortalité a été rencontrée chez 3 patients.

Les complications iatrogènes sont dominées par le syndrome cushinoïde chez 2 patientes, autres complications type mycoses étendu sont observées chez une patiente.

ABSTRACT

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

The autoimmune hepatitis in children is a condition more common, The autoimmune hepatitis in children is a condition more common, our study was undertaken to determine the incidence, clinical, biochemical and histological profile of AIH, and treatment through analysis of patients.

This is a retrospective study for 8 patients collected in the pediatric service of the University Hospital Hassan II FES during a period from 2009 to 2013.

It is about 8 girls; the mean age of patients was 9 years at the time of Diagnosis.

The clinical signs are dominated by jaundice and asthenia in 5 cases, hepatomegaly in 7 cases, splenomegaly and ascites in 6 cases, hemorrhagic manifestations are encountered in 5 cases.

Biology favors cytolysis in all cases, varies between 2 and 67 times normal, cholestasis in 6 cases that ranges between 2 and 7 times normal, and hypergammaglobulinemia in 100% of patients who varies between 22.5 g/l and 60 g/l.

The autoimmune markers were SMA in 3 cases (37.5 %), AAN in 1 case, anti LKM1 in 2 cases and 1 patient had a positive anticytosol Antibody.

The treatment is based to association corticoid and immunosuppressive therapy.

Iatrogenic complications are dominated by cushinoïde syndrome in 2 patients; other complications like mycoses extended are observed in one patient.

ملخص

يعتبر التهاب الكبد الذاتي المناعة مرض ذو أسباب مبهمة، يتحول تلقائيا الى تشمع الكبد و اختلال وظائفه في أغلب الحالات.

عرف مرض التهاب الكبد الذاتي المناعة عند الأطفال انتشارا ملحوظا. يقترح الكتاب القيام بتحليل وبائي وسرييري وعلاجي عبر دراسة المرضى.

يتعلق الأمر بثمانية مرضى في قسم الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، في الفترة الممتدة بين 2009 و 2013.

يتعلق الأمر بثمان بنات معدل السن عند التشخيص هو 9 سنوات.

الأعراض السريرية الأكثر شيوعا هي الصفرة والوهن لدى 5 مرضى، انتفاخ الكبد عند 7 مرضى، تضخم الطحال واستسقاء في 6 حالات، المظاهر النزفية في 5 حالات.

على الصعيد الحيوي تواجد حل كبدي للخلية عند كل المرضى يتراوح بين 2 و 67 مرة القيم العادية وركود صفراوي لدى 6 حالات و يتراوح بين 2 و 7 القيم العادية و ارتفاع الغلوبين المناعي من نوع ج عند كل المرضى.

على الصعيد المناعي 3 مرضى لديهم مضادات العضلة الملساء، و مريضان لديهما مضادات لكم 1. الأجسام المضادة للنواة وجدت لدى مريض واحد، و أيضا مضادات العصارة الخلوية الكبدية وجدت عند مريض واحد.

الدعامة الأساسية للعلاج هو مزيج من الأزوثيوبيرين والكورتيزون، في دراستنا تلقى 6 مرضى لعلاج يجمع بين الدوائين مع ظهور تحسن سريري و حيوي، ومع ذلك، كان معدل الوفيات 37.5%، إضافة إلى ظهور مضاعفات كارتفاع الضغط في الشريان الباطني ومضاعفات جانبية للأدوية.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Fernando Aivares

L'hépatite autoimmune

Pediatrica vol16 numéro 6 2005

[2] Blumberg bs;gerstly bj,Hungerford da, Lortdon wt, sutnick.

A sérum antigen in Down 's syndrome; leukemia, and hepatitis. ann intern med
1967,66:924–931

[3] Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham,Edward L. Krawitt,Giorgina
Mieli–Vergani,Diego Vergani, and John M. Vierling

Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis

HEPATOLOGY, June 2010

[4] Manns MP, Kruger M.

Immunogenetics of chronic liver diseases.

Gastroenterology 1994; 106 :1676 –1797

[5] Art.n97: Pietro invernizzijind, ian r makay.

Historical reflections on autoimmune hepatitis.

World gastroenterol2008june7,14(21) 3292–3300

[6] Viamil Ag, welzg ;Bandi JC,.

Overlap syndrome; prevalence , long term évolution and prognostic factors.

J hepatol 2004,40:163

[7] Heneghan Ma, McFarlane IG.

Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis.

Hepatofogy 2002; 35:7–13

[8] JC Ducios-vallée, C Johanet, M Sebagh, O Samuel, MA Yamamoto

Hépatites autoimmunes: aspects physiopathologiques, clinique; histologique et thérapeutique.

Encyclopedie Medico-chirurgicale 7-015 -A -50.

[9] Johanet C, Dubel L, Chazoulleres O.

Auto anticorp en hepatologie.

Path. Biol, 1999; 47 (n°9): 997- 1005.

[10] Johnson PJ, McFarlane IG

Meeting report: international auto-immune hepatitis Groupe.

Hepatology 1993; 18 : 998 -1005.

[11] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R.

Azathioprine for long-term maintenance of remission in auto-immune hepatitis.

N Engl J med 1995; 333: 958-63.

[12] 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 Med 1999; 190:169-176

[13] 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 Gastroenterol 1997; 35:571-8.

[14] Y. Miyake, Y. Iwasaki, H. Kobashi et al.

“Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group,”

Digestive and Liver Disease, vol. 42, no. 3, pp. 210–215, 2010

[15] Ballot E, Homberg JC, Johanet C.

Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis.

J Hepatol 2000;33:208–215

[16] 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

[17] 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.

[18] Cookson S, constantini PK, Clare M, Underhill JA, Benal W, Czaja EJ et al.

Frequency and nature of cytokine gene polymorphism in type 1 autoimmune hepatitis.

Hepatology 1999; 30: 851 –856

[19] Dudos-vallée JC, Beaurain G, Caillat-Zucman S, Bustarret F, Alvarez F, Bach JF, et al.

Genetic factors contributing to autoimmune hepatitis predisposition.

Hepatology 2000; 32:164A

[20] Clémente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, Strassburg CP, Arangino V, Turky RH et al.

Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1.

J. Clin. Endocrinol. Metab 1997; 82:1353–1361

[21] Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH.

Autoimmune Hepatitis: the investigational and clinical challenges, Hepatology 2000;

87: 251–255

[22] Donaldson PT, Manns MP.

Immunogenetics of liver disease

Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press 1999:173–188

[23] Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F.

Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized

J. Autoimmun 1991 ;4 ;607–615

[24] 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

[25] Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF.

LKM1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase.

J Clin Invest 1991; 88:1370-1378

Gastroenterology 1995; 108:470-476

[26] Duclos-Vallée JC, Hajoui O, Yamamoto AM, Jaqz-Aigrain E, Alvarez F.

Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver / Kidney microsomal antibodies.

[27] 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.

Am J Gastroenterol 2002;97:413-419

[28] Wesierska - Gadek J, Grimm R, Hitchman E, Penner E.

Members of the glutathione S transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1998; 114 : 329-335.

[29] Stellon AJ.

Randomized controlled trial of azathioprine with drug-induced autoimmune hepatitis.

Hepatology 1983;3;685-9.

[30] 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

[31] Loeper J, Descatoire V, Maurice M, Veau P, Beighiti J, Houssin D et al.

Cytochromes P-450 in human hepatocyte plasma membrane : recognition by several autoantibodies.

Gastroenterology 1993; 104: 203–216.

[32] 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

[33] Muratori L, Parola M, Ripalti A, Robino G, Mauratori P, Lenzi M et al.

Liver / Kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane.

Gut 2000; 46: 553–561

[34] Vergani D.

LKM1 antibody: getting in some target practice.

Gut 2000; 46; 449–450

[35] Myzaki M, Kamiyasu M, Miura T, Watanabe Y, Nakamishi T, Tamashita U.

Introduction of autoimmune hepatitis and autoantibodies to liver antigens by neonatal thymectomy in mice.

Clin Exp immunol 1996; 104:133–143

[36] 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.

[37] ALBERT J. CZAJA and MICHAEL P. MANNS

Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis
GASTROENTEROLOGY 2010;139:58–72

[38] Fernando Alvarez, Montréal

L'hépatite autoimmune

PEDIATRICA Vol. 16 No. 6 2005

[39] Boberg NU; Acdiand E, Jahnsen J; Ratrneurund N; Strés U; Beli

Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and auto-immune hepatitis in a Norwegian population.

Scand J gastroenterol 1998, 33 : 99 – 103

[40] Beherg, NU,

Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis.

Clin liver Dis 2002; 6: 347–359

[41] Nishi M, Morshed SA, MC Farlane IG In Nraault EL, Wlesmer RH, Neshi. *otra Méditons,*

Geographical variation in the frequency and characteristics of autoimmune liver

disease.

Autoimmune liver disease 2nd édition. Amsterdam Elsevier; 1996 413 –24

[42] Mieli- Vergave G, Vergani D.

Autoimmunie hepatitis in children

Clin Liv Dis 2002; 6:347– 359

[43] Gregorio GV;Portman B,Mc Cartney ,M.Mowat AP, Vergani D .

Autoimmune hepatitis in chitdhood: a 20years expérience.

Hepatology 1997:25;541–7

[44] Kadakkal R. Radhakrishnan, Naim.Alkhoury, Sarah.Worley, Susana.Arrigain,Vera.Hupertz, Marsha.Kay, Lisa.Yerian, Robert.Wyllie, Ariel E. Feldstein

Autoimmune hepatitis in children—Impact of cirrhosis at presentation on natural history and long–term outcome.

Digestive and Liver Disease 42 (2010) 724–728

[45] Seyed–Mohsen Dehghani, MD; Mahmood Haghghat, MD; Mohammad–Hadi Imanieh, MD; Nasser Honar, MD;Amir–Masoud Negarestani, MD; Abdorrasoul Malekpour, MD; Mehran Hakimzadeh, MD; Naghi Dara, MD

Autoimmune Hepatitis in Children: Experiences in a Tertiary Center. Iranian Journal of Pediatrics, Volume 23 (Number 3), June 2013, Pages: 302–308

[46] OMAR I SAADAH, ARNOLD L SMITH AND WINITA HARDIKAR

Long–term outcome of autoimmune hepatitis in children,

J Gastroenterology and Hepatology (2001) 16, 1297–1302

[47] Majeur G, Bernard O, Hadchouel M, ODIEVRE D, Alagille D.

Traitement de l'hépatite chronique auto-immune active dans l'enfance.

J Pediatr. 1984; 104:83944.

[48] Vegnent A, Larcher VF, Mowat AP, Portmann B, R. Williams

Durée de l'hépatite chronique active et le développement de la cirrhose.

Arc Dis Child. 1984;. 59:330-5

[49] Maria Angela Bellomo-Brandao, Efeete Aparecida Lomazi da

Costa-Pinto, Adriana Maria Alves De Thommaso and GabrieHessel. Clinical and biochemical features of autoimmune hepatitis in 36 pediatric patients.

Gastroenterologia pediatrica vol43-no1-jan/mar.2006

[50] Gourdas Choudhuri, Sanjay K Somani, Chalamalasetty S Baba and George Alexander

Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease.

BMC Gastroenterology 2005, 5:27

[51] Edward L. Krawitt.M.D.

Autoimmune hepatitis.

The New England. Journal of médecine 2006; 354; 54-66

[52] Alain Lachaux

Autoimmune hepatitis in children

La Lettre de l'Hepato-gastro • Vol. XII – n° 5 – septembre-octobre 2009

[53] Mieli-Vergani G, Vergani D.

Autoimmune paediatric liver disease.

World J Gastroenterol 2008;14:3360-7

[54] Calulo VA, Averbene C, Olmi S, Ughi C, Ceccarelli M.

Associazione tra malattia celiac ed epatite cronica autoimmune Minerva

Pediatr 1993;45:511-513

[55] Aydan kansu, Ayhan Gazt Kalayci, Buket Altuntas.

Autoimmune hepatitis in children: A report of ten cases.

Turk J med Sci 30(2000) 55-61

[56] 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.

[57] Bousfiha A.A, Mikou N, Abid A.

Le Diagnostic des Icteres uu Nourrisson Et De l'enfant

Esperance médicale 2000, vol. 7, no58, pp. 92-95

[58] M. Hermier, I. Loras, Ducloux.

Cholestases du nouveau-né et du jeune nourrisson : orientation

Diagnostique. La médecine infantile 1992. N°4 page : 297-305

[59] D .Hakem, A.Berrah,S.Berkane,H.Asselah,S.Ait youness,F.

Asselah,S.SALAH,S.Merriche,M.C Abbad

Les hépatites auto-immunes (HAI) chronique de l'adulte: étude anatomoclinique d'une Série de 50 patients.

La revue de medecine interne 26 (2005) 858 - 865

[60] Belarj.B les icteres du nourrisson et enfant a propos de 33 cas thèse de medecine n° N° 012/2012 Fes

[61] VIEL J.P ; PASCAL J.P :

Diagnostic d'une cirrhose.

EMC. PARIS In : Foie Poncreas 1983 ; 7034,B-10

[62] Ansgar W. Lohse*, Christiane Wiegard

Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 25 (2011) 665-671

[63] Lüth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis.

J Clin Gastroenterol 2008;42:926-30

[64] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50:291–308.

[65] S.c.Bernard

Les hépatites autoimmunes a propos de 4 cas colligés à l'hôpital principal de Dakar
Thèse de médecine n°6 2003 Dakar

[66] MARANDIAN M.H. KASIRIM. RACHKANM. LESSANI M. HAGHIAT.M, KHOUCHANFAR .A

Aspect de la cirrhose infantile en IRAN (à propos de 80 cas).

[67] 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

EMC Pédiatrie Paris 1982 R 10 (10). 4057: 6–10

[68] Goppel, Mac Neclage U; Surh CD, Van de Water J, Spithell TW; Whittingham S
étal.

Primary Structure of the human U 2 mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis: dihydrolipoamide acetyltransferase.

Proc Natl Acad Sci USA 1998; 73:177321

[69] 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

[70] Fusconi M, Cassani F, Zauli D, et al.
Anti-actin antibodies: a new test for an old problem.
J Immunol Methods 1990;130:1-8

[71] Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al.
Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis.
Hepatology 1996;24:1068-1073

[72] ALBERT J. CZAJA* and MICHAEL P. MANNS
Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis
GASTROENTEROLOGY 2010;139:58-72

[73] V zaga AJ, Cassani F; Ctaleta M, Vatentini P, Bianchi FB.
Antinuclear immuno fluorescence in type I autoimmune hepatitis.
Dig Dis Sci 1997; 42:1688 – 1696.

[74] 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

[75] Obermayer–Straub P, Strassburg; Manns MP.

Autoimmune hepatitis.

J Hepat 2000; 32: 181–197

[76] Muratori L, Lenzi M, Ma Y, Cataleta M, Mieli–Vergani G, Vergani O 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

[77] Strettel M, Donaldson P, 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

[78] Strassburg CP; Obermayer– Straub P, Ilex B; Durazzo M; Risetto U, Tutrey RH et
al.

Autoantibodies against glucosyltransferases differ between viral hepatitis and
autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1996; 111:1576 –1586.

[79] Mathieu – Chandelier C (lille).

Les hépatites auto–immune: diagnostic; traitement, pronostic à long terme.

Hepatofofy 1997

[80] Donaldson PT, Doherly DG, Hyltar NU, Me 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

[81] Mackay, Morris PJ.
Association of auto-immune active chronic hepatitis HL–A1, B8.
Lancet 1972; 2:793–795

[82] Czaja AJ, Caspeter HA, Manns MP.
Antibodies to soluble liver antigen; P450IID6, and mitochondrial
complexes in chronic hepatitis.
Gastroenterology 1993; 105 :1522–1528

[83] Tranzler S, Weidmann C, Gertren G, Lohr HF, Galle PR, Mever Zu m Buchefelde
NH.
Clinical significance of auto antibodies to soluble liver antigen in
autoimmune hepatitis.
J. Hepatol 1999; 31: 635–640

[84] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW.
Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1
autoimmune hepatitis.

[85] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL.
Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in
variant autoimmune hepatitis.

Autoimmunity 2002;35:475–483.

[86] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al.

Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics.

Gut 2002;51:259–264.

[87] Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al.

Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease.

Hepatology 2002;35:658–64.

[88] Vitozzi S, Lapierre P, Djilali–Saiah I, et al.

Anti–soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection.

Autoimmunity 2004;37:217–22

[89] Luigi Muratori, Paolo Muratori, Alessandro Granito, Giorgios Pappas, Fabio Cassani, Marco Lenzi

Current topics in autoimmune hepatitis

Digestive and Liver Disease 42 (2010) 757–764

[90] Marlini E, Abuaf, N, Cavalii F, Durand V, Johanet C, Homberg JV.

Antibody to liver cytosol –anti–Lcl in patients with autoimmune chronic active hepatitis type II.

Hepatotogy 1988; 8 : 1662 –1666

[91] 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

[92] Lemi M, Manotti P, Muratori L; Cataleta M, Ballardins G, Cassad FetaL liver cytosolic antigen. Antibody System in type 1 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection.

Gut1995;36: 749–754.

[93] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al.

Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis.

Gut 1998;42:721–6.

[94] Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al.

Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience.

J Hepatol 2009;50:1210–8.

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

High mobility group (HMG) non histone hromosomal protein HMG1 and HMG2 are significant target antigens of enudear anti–neutrophil cytoplasm antibodies in autoimmune hepatîtis.

Gut 1999; 44:867–873

[96] Mathieu – Chandelier C (lille).

Les hépatites auto–immune: diagnostic; traitement, pronostic à long terme.

Hepatofoggy 1997

[97] Donaldson PT.

Genetics in autoimmune hepatitis.

Semin Liver Dis 2002;22:353–364

[98] Vogel A, Strassburg CP, Manns MP.

Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis.

HEPATOLOGY 2002;35:126–131

[99] 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

[100] 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

[101] Lee WM, Martin NL, Shelton LL; Galbrauh RM.

Hepatic membrane antibodies : Studies of prevalence and specificity.

Clin Exp Immunol 1985; 62: 715–723

[102] McFarlane I, McFarlane 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

[103] C. Corpechot^{a,b}, O. Chazouillères

Autoimmune hepatitis: Diagnostic and therapeutic up-to-date

La Revue de médecine interne 31 (2010) 606-614

[104] Ben -Aziz Broida, Monselise U; Cazatsiner A, Baruch J; Strappa G et al.

Syndical géant ceil haptitis to autoimmune haptitis type II presenting as Subfulminant haptitis.

Am J Gastroenterol 2000, 95: 799-801

[105] 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

[106] V. Paradis

Autoimmune hepatitis : histology

La lettre de l'hépatogastroentérologue - n° 5 - vol. VI - septembre-octobre 2003

[107] Maggiore G, Veber F, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:376-81

[108] O. chazouillères.

Hépatites autoimmunes : actualités

Tirés à part, Service d'hepatologie, hospital Saint Antoine, 775 71Paris cedex 12

[109] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.

International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.

J Hepatol 1999;31:929–38

[110] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.

Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Hepatology 2008;48:169–76

[111] A. J. Czaja,

“Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis,”

Hepatology, vol. 48, no. 5, pp. 1540–1548, 2008

[112] Albert J. Czaja

Performance Parameters of the Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis

HEPATOLOGY, Vol. 48, No. 5, 2008

[113] Andrew D. Yeoman, Rachel H. Westbrook, Thawab Al-Chalabi, Ivana Carey, Nigel D. Heaton, Bernard C. Portmann, and Michael A. Heneghan

Diagnostic Value and Utility of the Simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Criteria in Acute and Chronic Liver Disease

HEPATOLOGY, Vol. 50, No. 2, 2009

[114] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ.

Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging.

Hepatology 1994;19:1513–20.

[115] Ben-Ari Z, Czaja AJ.

Autoimmune hepatitis and its variant syndromes.

Gut 2001;49:589–94.

[116] Mileti E, Rosenthal P, Peters MG.

Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children.

Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 417–421.e1–2

[117] Priscila Menezes Ferri, Alexandre Rodrigues Ferreira, Débora Marques Miranda, Ana Cristina Simões e Silva

Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: A challenge for pediatric hepatologists

World J Gastroenterol 2012 September 7; 18(33): 4470–4473

[118] Chazouilleres O.

Diagnosis of primary sclerosing cholangitis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score?

J Hepatol 2000;33:661–3.

[119] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R.

Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy.

Hepatology 1998;28:296–301.

[120] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R.

Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome.

J Hepatol 2006;44:400–6

[121] Professeur Raoul Poupon

L'hépatite autoimmune

Hopital Saint antoine–Paris

[122] Miyake Y, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Shiratori Y.

Clinical features of Japanese male patients with type 1 autoimmune hepatitis

Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:519–23.

[123] Granito A, Muratori L, Pappas G et al.

Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients

Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 1273–9

[124] Radhouane Debbeche, Nadia Maàmouri, Salem Ajmi, Mohamed Moussaddek Azzouz, Nabyl Ben Mami, Mohamed Hedi Dougui, Azza Filali, Abdeljabbar Ghorbel, Faouzi Khedhiri, Mohamed Salah Krichene, Taoufik Najjar, Hammouda SAFFAR, Bechir Zouari

HAI en Tunisie Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas

La Tunisie Médicale – 2010 ; Vol 88 (n°011) : 834 – 840

[125] Silvia Caprae, Pietro Vajro.

Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood.

Clinical gastroenterology and hepatology 2008;1542–3555

[126] Manns MP, Strassburg CP.

Autoimmune hepatitis: clinical challenges.

Gastroenterology 2001;120:1502-17

[127] Ben-Ari Z, Czaja AJ.

Autoimmune hepatitis and its variant syndromes.

Gut 2001;49:589-94

[128] Ashima Makol, Kymberly D.Watt, and Vaidehi R. Chowdhary

Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Treatment

Hindawi Publishing Corporation Hepatitis Research and Treatment Volume 2011,

Article ID 390916, 11 pages

[129] Czaja AJ, Homburger HA.

Autoantibodies in liver disease.

Gastroenterology 2001;120:239-49.

[130] Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C.

Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist.

Autoimmunity 2008;41:27-34

[131] Johanet C, Dubel L, Chazouilleres O.

Autoantibodies in hepatology.

Pathol Biol 1999;47:997-1005.

[132] Manns MP, Vogel A.

Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy.

Hepatology 2006;43:S132-44.

[133] Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, et al.

Anti-actin antibodies: a new test for an old problem.

J Immunol Methods 1990;130:1-8.

[134] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfeld KH, et al.

Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis.

Lancet 2000;355:1510-5.

[135] Ballot E, Homberg JC, Johanet C.

Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis.

J Hepatol 2000;33:208-15

[136] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al.

Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.

Gastroenterology 2001;121:668-77

[137] Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC.

Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2.

Hepatology 1988;8:1662-6.

[138] Mandana Rafeey, Mohammad Kinarad, Alka Hasani

Autoimmune hepatitis in Iranian children

Indian J Gastroenterol 2007; 26:11-13

[139] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S.

Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis.

Q J Med 1971;40:159-85.

[140] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R.

Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis.

Lancet 1973;1:735-7.

[141] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, 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.

[142] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH.

Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared.

Gut 1975;16:876-83.

[143] Ben Ari, Czaje AJ.

Autoimmune hepatitis and its variant Syndrome.

Gut 2001; 49. 239-49

[144] Bismuth H, Samuel D, et al.

Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. Ann Surg 1995;222:109-9.

[145] Duclos-Vallee JC, Sebah M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, Karam V .

Hurtova M, Feray C, Reynes M, Bismuth H, Samuel D.

A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence.

Gut 2003; 52:893–7.

[146] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J.

Features reflective of early prognosis in corticosteroid–treated severe autoimmune chronic active hepatitis.

Gastroenterology 1988;95:448–53.

[147] Czaja AJ, Freese DK.

Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis.

Hepatology 2002;36:479–97

[148] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH.

Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features.

Gastroenterology 1981;80:687–92.

[149] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ.

Prognosis of histological cirrhosis in type1 autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1996;110:848–57.

[150] Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL.

Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39-43.

[151] Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A.

Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy.

Am J Gastroenterol 2004;99:1510-6.

[152] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF.

Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis.

Hepatology 1984;4:622-7.

[153] Alexandre Rodrigues Ferreira, Mariza Leitão Valadares Roquete, Francisco José Penna, Nivaldo H. Toppa, Lúcia Porto Fonseca de Castro

Type 1 autoimmune hepatitis in children and adolescents: assessment of immunosuppressive treatment withdrawal

J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):343-8

[154] A. GRANITO, L. MURATORI, G. PAPPAS, P. MURATORI, S. FERRI, F. CASSANI, M. LENZI & F. B. BIANCHI

Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients

Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1273-1277

[155] Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfeld KH, Lohse AW.

Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis.

J Hepatol 2001;34:354-5

[156] Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Günther R, et al.

Budesonide 3mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis.

J Hepatol 2008;48:S369-70.

[157] Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz R, et al.

Budesonide 3mg BID in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis - Final results of a large multicenter international trial.

Hepatology 2008;48:376A-7A.

[158] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S.

Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC.

World J Gastroenterol 2003;9:2681-5.

[159] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL.

Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis.

Am J Gastroenterol 1999;94:241-8.

[160] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O.

Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis.

J Pediatr 1999;135:111-4.

[161] 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-450_{1a2}, A specific marker of d-hydralazine-induced hepatitis.

J Clin invest 1990; 85:1697-1973.

[162] Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD.

Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebocontrolled treatment trial.

Hepatology 1999;30:1381-6.

[163] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA.

Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis.

Hepatology 2002;35:890-7.

[164] Soloway RD, Summerstrill WHJ-Baggenstoss AH, Geall MG, GilitrGL, ElvelactrLR, étal.

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

Gastroenterology 1972; 63: 830-33

[165] Roberts SK, Therneau TN, Czaja AJ.

Prognosis of histological cirrhosis type 1 autoimmune hepatitis.

Gastroenterology 1999; 110 : 848 -57.

J Hepatol 2000; 33:371-5

[166] R. García Romero, J. Martín de Carpi, C. Bernal Cuartas, S. Pinillos Pisón and V. Varea Calderón

Autoimmune hepatitis in pediatric patients

REV ESP ENFERM DIG (Madrid) Vol. 99. N.º 5, pp. 255–258, 2007

[167] Norberto Sotelo, Guillermo López

Autoimmune-type chronic active hepatitis in children. A report of 23 cases at a Hospital in Northwestern Mexico

Annals of Hepatology 4(4) 2005: 255–260

[168] Zinab Malekzadeh, Sepideh Haghazali, Sadaf G. Sepanlou, Homayoon Vahedi, Shahin Merat, Masoud Sotoudeh, Siavosh Nasserì-Moghaddam, Reza Malekzadeh

Clinical Features and Long Term Outcome of 102 Treated Autoimmune Hepatitis Patients

Hepat Mon. 2012;12(2):92–99.