



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 163/18

HEPATITE AUTO-IMMUNE CHEZ L'ADULTE (À propos de 05 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/07/2018

PAR

Mlle. FADLALLAH IMANE

Née le 13 Janvier 1993 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hépatite – Hépatite auto-immune – Auto-anticorps – Syndrome de chevauchement

JURY

- | | |
|--|------------------|
| M. MOUDDEN MOHAMED KARIM | PRÉSIDENT |
| Professeur agrégé de Médecine interne | |
| M. ZINBI ALI | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé de Médecine interne | |
| M. KARTOUTI ABDESSALAM | } JUGES |
| Professeur agrégé de Pharmacologie | |
| M. LAMSI AH TAOUFIK | } MEMBRE ASSOCIÉ |
| Professeur agrégé de Gastro-entérologie | |
| M. JIRA MOHAMED | |
| Professeur assistant de Médecine interne | |

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'HEPATITE AUTO-IMMUNE (HAI)	10
I. Physiopathologie	11
II. Epidémiologie	13
1. Prévalence et incidence	13
2. Répartition selon le sexe	14
3. Répartition selon l'âge	14
III. Diagnostic	15
1. Mode de présentation clinique	15
2. Caractéristiques biologiques	16
3. Caractéristiques histologiques	18
4. Diagnostic des hépatites auto-immunes	22
a. Critères diagnostiques négatifs (diagnostic différentiel)	22
b. Critères diagnostiques positifs	25
c. Score diagnostique de l'HAI	25
5. Classification des HAI	31
6. Autres formes d'HAI	33
a. Formes atypiques	33
b. Formes mixtes ou « overlap syndromes » ou syndromes de chevauchement 34	
7. Diagnostic d'HAI en pratique	35
IV. Traitement	36
1. Indication du traitement	36
2. Traitement de référence	37

3. L'arrêt du traitement	45
4. Traitement des rechutes	48
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE CAS PRATIQUES.....	49
I. Matériels et methodes	50
1. Type d'étude	50
2. Population étudiée	50
3. Recueil des données	50
4. Observations	57
Observation n°1	57
Observation n°2	60
Observation n°3	63
Observation n°4	67
Observation n°5	70
II. Resultats	72
1. Données épidémiologiques	72
2. Données cliniques	74
3. Données paracliniques	75
4. Traitement et évolution	78
5. Tableau récapitulatif.....	79
III. Discussion.....	82
1. Epidémiologie	82
2. Etude clinique	83
3. Etude paraclinique	87
4. Traitement et évolution	90
CONCLUSION	92
RESUMES.....	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	100

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: Anticorps anti-nucléaires
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
AML	: Anticorps anti-muscle lisse
ANTI-LKM1	: Anticorps anti-microsomes du foie et du rein
Anti-LC1	: Cytosol hépatique
ANTI SLA	: Anticorps anti-antigène soluble du foie
ALAT	: Alanine aminotransferase
ANCA	: Anti-neutrophilcytoplasmic antibodies
ASAT	: Aspartateaminotransferase
AUDC	: Acide ursodésoxycholique
AZA	: Azathioprine
BD	: Bilirubine directe
BT	: Bilirubine totale
CBP	: Cirrhose biliaire primitive
CMV	: Cytomégalovirus
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
CVC	: Circulation veineuse collatérale
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EBV	: Epstein Barr virus
EPP	: Electrophorèse des protéines
GGT	: Gamma glutamyltransferase
GOT	: Transaminase glutamino-oxalacétique
GPT	: Transaminase glutamique pyruvique
HAI	: Hépatite auto-immune

Hb	: Hémoglobine
HLA	: Humanleukocyteantigen
HPM	: Hépatomégalie
HSV	: Herpes simplex virus
HTP	: Hypertension portale
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IgG	: Immunoglobulines de type G
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NFS	: numération formule sanguine
PAL	: Phosphatases alcalines
PBF	: Ponction biopsie du foie
SPM	: Splénomégalie
TNF	: Facteur de Nécrose Tumorale
TP	: Taux de prothrombine
TSH	: Thyroïde Stimulating Hormone
VB	: Voies biliaires
VHA	: Virus de l'hépatite A
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VHE	: Virus de l'hépatite E
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Facteurs incriminés dans le déclenchement et le maintien d'un processus auto-immun hépatique
Figure 2 : Lésion d'hépatite d'interface lymphocytaire diffuse (têtes de flèches) au niveau d'un espace porte (HES, x100)
Figure 3 : Image de rosette : hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté ne contenant pas de matériel biliaire (HES x400)
Figure 4 : Empéripolèse : présence d'un lymphocyte (tête de flèche) dans le cytoplasme d'un hépatocyte (HES x400)
Figure 5 : Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale (adapté de l'EASL)
Figure 6 : Suivi des HAI après mise en rémission (adapté de l'EASL)
Figure 7 : répartition selon la tranche d'âge
Figure 8 : répartition selon le sexe
Figure 9 : répartition des manifestations cliniques de l'HAI
Figure 10 : taux de transaminases de chaque patient par rapport à la valeur normale
Figure 11 : classification des hépatites auto-immunes
Figure 12 : Taux de cirrhose définie histologiquement dès la 1ère PBH selon les séries

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : diagnostic différentiel des HAI
Tableau 2 : médicaments qui peuvent induire une « auto-immune-like hepatitis »
Tableau 3 : Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de l'activité des transaminases
Tableau 4 : Score révisé 1999 du groupe international d'HAI (IAIHG)
Tableau 5 : Score « simplifié » 2008 de l'IAIHG
Tableau 6 : Classification des HAI
Tableau 7 : Formes « non classiques » des hépatites auto-immunes
Tableau 8 : Indications du traitement (recommandations de l'AASLD)
Tableau 9 : Modalités du traitement initial selon les recommandations de l'AASLD
Tableau 10 : schémas de traitements initiaux, thérapie combinée proposée pour un adulte de 60 kg d'après l'EASL
Tableau 11 : Critère de réponse au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD
Tableau 12 : répartition des patients selon l'âge
Tableau 13 : Comparaison de l'âge du diagnostic selon différentes séries de la littérature
Tableau 14 : Comparaison du sexe selon différentes séries de la littérature
Tableau 15 : comparaison des manifestations cliniques selon les séries
Tableau 16 : Maladies auto-immunes associées à l'HAI selon les séries
Tableau 17 : Comparaison des principaux auto-Ac associées aux HAI selon les séries

INTRODUCTION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie liée à une réponse immunologique dirigée contre les hépatocytes. C'est une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour déclencher et faciliter le développement du processus inflammatoire. Elle est relativement rare et d'étiologie inconnue. Il en existe deux types (I, II) associés à la présence de certains auto-anticorps.

En raison de son hétérogénéité clinico-biologique, le diagnostic d'HAI peut être difficile. Le groupe international de l'hépatite auto-immune (IAHG) a établi un score diagnostique en 1993, révisé en 1999 puis simplifié en 2008 pour une meilleure démarche diagnostique.

Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire. Un traitement immunosuppresseur permet habituellement de contrôler l'évolution de la maladie.

L'objectif de notre travail est d'analyser le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et les modalités thérapeutiques de cette affection chez l'adulte à travers une étude rétrospective incluant 5 cas d'HAI suivis au Service de Médecine Interne au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI).

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES SUR

L'HEPATITE AUTO-IMMUNE

(HAI)

I. Physiopathologie

L'hépatite auto-immune est une maladie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et des facteurs environnementaux.

Les lésions observées au cours des HAI sont le résultat de l'attaque des hépatocytes par des cellules T auto réactives. La présence à la surface des hépatocytes d'antigènes HLA de classe II spécifiques est un des facteurs de susceptibilité important dans le déclenchement de la maladie.

Toutefois, d'autres facteurs de prédisposition interviennent, en particulier le sexe et l'âge des patients [1].

L'HLA-DR3 (allèle DRB1*0301) est le principal facteur de risque pour l'HAI de type 1, car il est retrouvé chez 70% des malades. Pour l'HAI de type 2, un allèle de susceptibilité a été localisé au locus DQB1 (allèle DRB1*07) [2]. L'allèle C4Q0 est responsable d'un niveau bas de C4. Ce défaut pourrait induire l'apparition de la maladie auto-immune et serait responsable du développement de la maladie à un âge plus précoce [3]. Ce terrain génétique particulier explique que l'on observe d'autres maladies auto-immunes avec une fréquence élevée chez ces patients et dans leur famille. Ainsi, 30 à 40 % des patients ayant une HAI présenteront une maladie auto-immune extra-hépatique au cours de leur vie et un pourcentage équivalent de maladies auto-immunes extra-hépatiques est observé chez les apparentés au premier degré.

Le rôle des facteurs environnementaux a été démontré pour les infections virales [4]. 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-immune. Dans le sérum des

malades atteints 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. Des mécanismes similaires pourraient être en cause pour les médicaments. Ainsi, la minocycline, l'adhydralazine et l'halothane peuvent déclencher une hépatite auto-immune. Dans la majorité des cas, l'hépatite va guérir après l'arrêt du traitement [5].

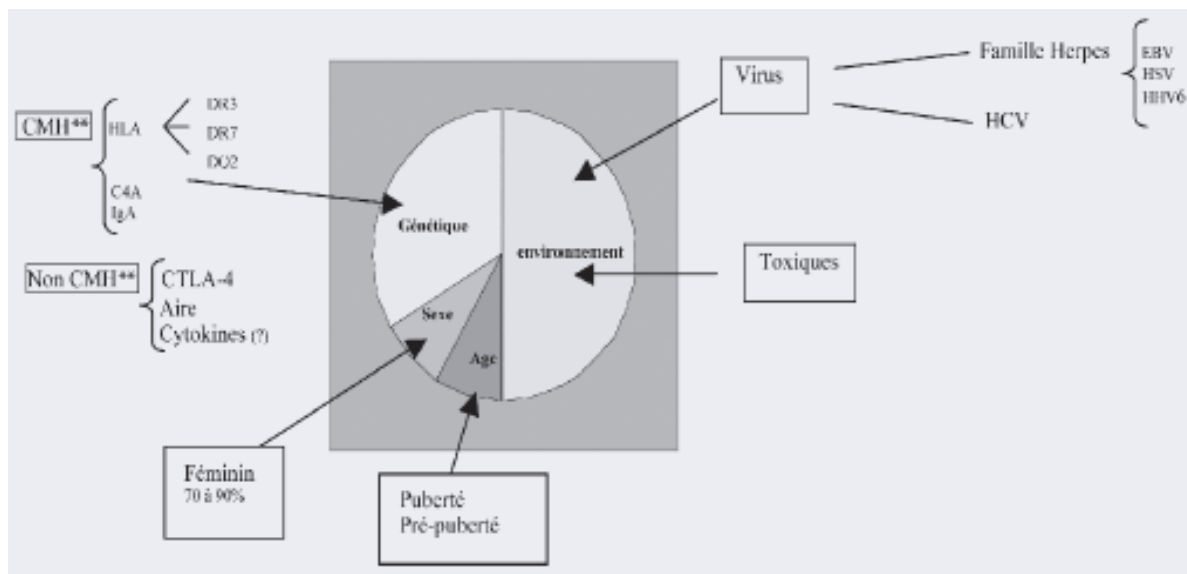


Figure 1 : Facteurs incriminés dans le déclenchement et le maintien d'un processus auto-immun hépatique.

** CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité [6].

II. Epidémiologie

1. Prévalence et incidence :

L'HAI a été décrite dans tous les groupes ethniques et sur tous les continents [7]. C'est une pathologie rare. Cependant, son incidence est en augmentation, sa prévalence diffère selon l'origine ethnique.

En Europe, la prévalence de l'HAI a été estimée à 15–25 cas/100 000 personnes, augmentant dans les deux sexes avec le temps [8]. Une étude nationale récente au Danemark a rapporté une incidence annuelle de 1,68 cas/100 000 personnes (presque doublée au cours de la période d'étude : 1994–2012), et la prévalence est passée à 24 cas/100 000 personnes en 2012 [9].

En Océanie globalement la prévalence ne semble pas être inférieure à celle de l'Europe ou de l'Amérique du Nord.

En Asie, l'HAI en général est moins fréquente. Une étude de Singapour [10] a rapporté que la prévalence globale de l'HAI était d'environ 4 cas/100 000 personnes (3,8 et 7 cas/100 000 Populations chinoise, malaise et indienne, respectivement).

En ce qui concerne les signalements d'autres régions géographiques, la prévalence la plus élevée d'HAI a été signalée en Alaska en Amérique du Nord (42,9 cas/100 000 personnes) [11].

L'HAI représente jusqu'à 20% des hépatites chroniques parmi la population caucasienne d'Amérique du Nord et d'Europe occidentale [12]. L'expression clinique de l'HAI semble varier en fonction de l'origine ethnique. Des études antérieures ont montré que les patients noirs ont tendance à avoir une maladie plus agressive [13] alors que les populations hispaniques avaient une prévalence plus élevée de la cirrhose

[14]. Les patients asiatiques développent la maladie plus tard dans la vie et ont une survie plus courte [14] et les patients indigènes d'Alaska ont présenté plus fréquemment une HAI aiguë [15].

2. Répartition selon le sexe :

L'HAI est décrite comme une maladie des jeunes femmes. Une prédominance féminine a été confirmée dans presque toutes les études avec un ratio femmes/hommes d'environ 3:1 à travers le monde.

3. Répartition selon l'âge :

Les premières manifestations de l'HAI peuvent être observées entre l'âge de 1 an et la 8^{ème} décennie [16] mais comme la plupart des affections auto-immunes, les âges moyen et médian se situent dans la 4^{ème} décennie (âge médian de 40ans chez l'homme, 50ans chez la femme). Chez les enfants, l'âge moyen d'apparition de l'HAI type 1 est compris entre 10 et 11 ans et pour l'HAI type 2, entre 6 et 7 ans.

III. Diagnostic

1. Mode de présentation clinique :

L'HAI peut se présenter sous la forme d'une hépatopathie aiguë ou chronique réalisant une grande variété de tableaux cliniques allant de la forme asymptomatique à l'hépatite fulminante [17], [18]. Il faut souligner que, dans les atteintes modérées, l'évolution de la maladie par poussées peut être particulièrement trompeuse, en particulier quand on observe une amélioration spontanée mais transitoire du tableau clinique et ou du bilan hépatique.

Trois tableaux cliniques principaux peuvent être observés :

✚ **Tableau d'hépatite aiguë :**

Le plus souvent (50 % des malades), on est devant un tableau d'hépatite aiguë d'allure virale. Sont associées de façon variable des manifestations cliniques faisant évoquer une affection hépatique (ictère, asthénie) et une augmentation des transaminases.

Cette hépatite peut être sévère, avec une forte diminution des facteurs du complexe prothrombinique. Plus rarement, sont observés des tableaux d'hépatite fulminante avec encéphalopathie hépatique dont l'évolution spontanée est souvent mortelle.

✚ **Tableau de maladie hépatique chronique :**

Le tableau peut aussi être celui d'une maladie hépatique chronique (40 % des cas) 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, arthralgie, prurit, aménorrhée.

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 secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire.

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

Forme asymptomatique :

Dans 10% des cas, les patients sont asymptomatiques. Dans ce cas, le diagnostic est évoqué soit devant :

- Une augmentation isolée des transaminases ou autre anomalie du bilan hépatique ;
- La découverte fortuite d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie ;
- Au cours du suivi d'une maladie auto-immune extra-hépatique

2. Caractéristiques biologiques :

Bilan hépatique :

Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation de l'activité des transaminases d'intensité très variable. Les valeurs sont situées entre 1,5 et 30 fois la limite supérieure de la normale mais peuvent parfois dépasser 50 fois la limite supérieure de la normale dans les formes aiguës. Un rapport des transaminases ASAT/ALAT >1 est évocateur d'une fibrose extensive ou de cirrhose.

La PAL et la GGT sont souvent augmentées mais rarement de manière aussi marquée [19].

La bilirubinémie totale est élevée en cas de forte activité de l'HAI et aussi en cas de cirrhose et constitue alors un marqueur d'une insuffisance hépatocellulaire associée.

Il existe des formes cholestatiques avec une élévation plus marquée des PAL et de la bilirubinémie qui doivent faire éliminer une autre cause de maladie cholestatique associée : cholangite sclérosante primitive (CSP), cirrhose biliaire primitive (CBP), obstruction des voies biliaires, etc.[20].

🚦 Bilan immunologique :

- **Electrophorèse des protéines sériques (EPP) :**

L'HAI est caractérisée par l'élévation polyclonale des gammaglobulines en particulier l'immunoglobuline G (IgG) située entre 1,2 et 3 fois la valeur supérieure de la normale [20].

Cette élévation est importante lors des périodes d'activité de la maladie et peut ensuite revenir à la normale spontanément. C'est pourquoi 5 à 10% des HAI ont un taux normal d'IgG au moment du diagnostic [21].

- **Auto-anticorps :**

La mise en évidence de certains auto-anticorps est l'un des éléments essentiels du diagnostic de l'HAI.

Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol (anti-LC). Les deux premiers anticorps sont souvent associés. Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent trouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Il est important de noter que l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus en France sont de 1/80 pour les AAN et de 1/40 pour les AML, les anti-LKM et les anti-LC. Les seuils de positivité sont plus bas chez l'enfant. 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. Les auto-anticorps anti cytoplasme de polynucléaire neutrophile (p-ANCA) sont recherchés par IFI sur polynucléaire (seuil de positivité au 1/20).

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

3.Caractéristiques histologiques :

L'examen anatomopathologique de la biopsie hépatique est un élément clé pour le diagnostic de HAI et est recommandé par les sociétés savantes européennes, britanniques et américaines [22, 23, 24]. Il intervient aussi pour le pronostic et parfois pour guider le traitement.

Concernant le diagnostic, les aspects histologiques classiques évocateurs de l'HAI sont :

- La présence d'une inflammation portale mononuclée avec des lésions d'hépatite d'interface souvent marquées ;
- Un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes ;
- La présence d'hépatocytes disposés en rosettes ;
- La présence d'images d'empéripolèse.

L'hépatite d'interface remplace le terme de nécrose parcellaire et correspond à la nécrose et/ou la présence d'un infiltrat lymphocytaire au niveau de la lame bordante hépatocytaire (hépatocytes au contact d'un espace porte ou d'une travée de fibrose) (figure 2).

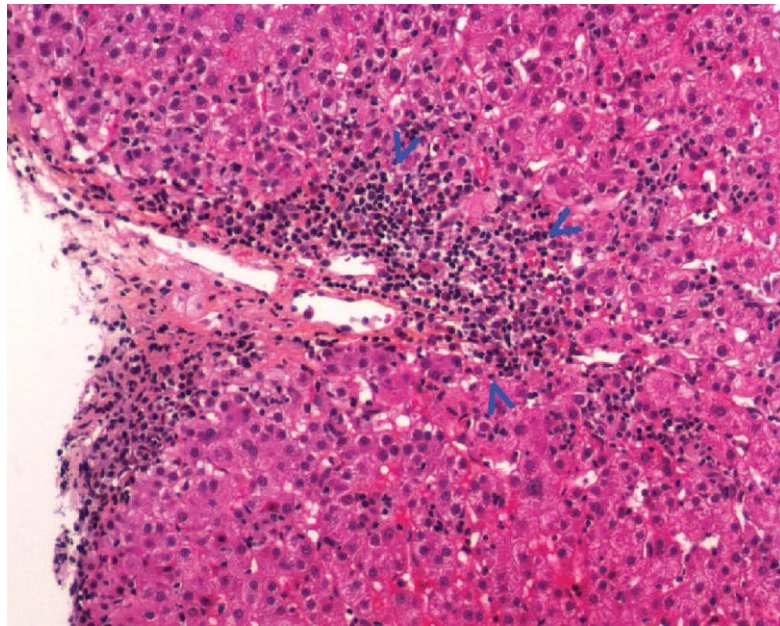


Figure 2 : Lésion d'hépatite d'interface lymphocytaire diffuse (têtes de flèches) au niveau d'un espace porte (HES, x100).

L'aspect en rosette correspond à la disposition circulaire de quelques hépatocytes autour du canalicule biliaire dilaté qui peut contenir de la bile ou pas (figure 3).

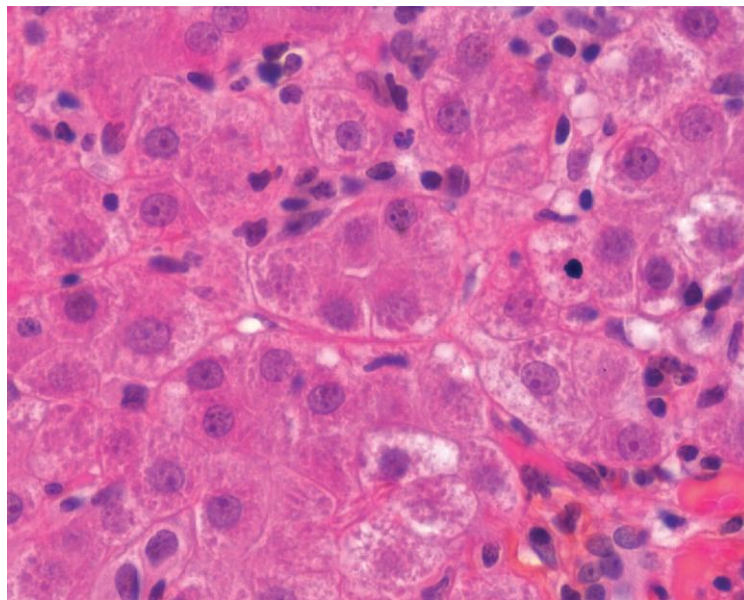


Figure 3 : Image de rosette : hépatocytes autour d'un canalicule biliaire dilaté ne contenant pas de matériel biliaire (HES x400).

L'empéripolèse est la pénétration et la traversée d'une cellule (ici un lymphocyte) à travers le cytoplasme d'une autre cellule (ici un hépatocyte) (figure 4).

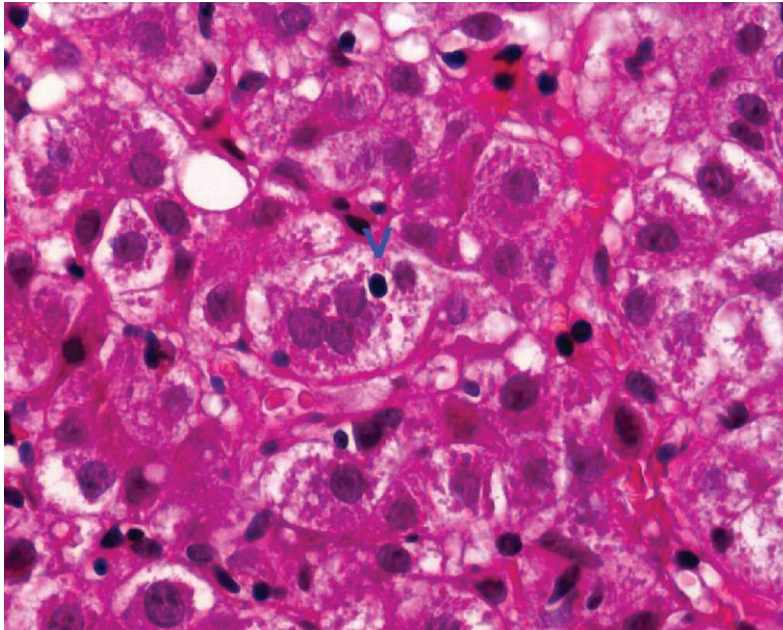


Figure 4 :Empéripolèse : présence d'un lymphocyte (tête de flèche) dans le cytoplasme d'un hépatocyte (HES x400).

La reconnaissance d'images d'empéripolèse est assez difficile en cas d'infiltrat inflammatoire important.

Il faut noter que ces aspects ne sont pas spécifiques et parfois modérément sensibles pour le diagnostic de HAI. En effet, une étude a montré que la présence d'une hépatite d'interface, de plasmocytes, de rosettes ou d'empéripolèse se voit dans 87%, 49%, 51% et 78% des HAI respectivement. Comparée aux hépatites chroniques virales, la spécificité de ces lésions est de 36, 71, 77 et 50% respectivement [25]. Dans les critères simplifiés pour le diagnostic de HAI proposés en 2008, l'aspect histologique « typique » est défini par la présence de lésions d'hépatite d'interface avec présence de rosettes et d'images d'empéripolèse [26]. Cette association lésionnelle, comparée aux hépatites virales, a une sensibilité diagnostique de 40 % et une spécificité de 89% [25]. L'histologie est dite compatible en cas de présence de lésions d'hépatite d'interface ou « atypique » s'il existe des aspects morphologiques en

faveur d'un autre diagnostic. Dans environ 10 % des biopsies de patients avec HAI, on observe des lésions biliaires de cholangite lymphocytaire sans qu'il y ait de cholangite biliaire primitive associée. Par ailleurs, en cas de première poussée de l'HAI plus ou moins sévère, les lésions tissulaires peuvent être une hépatite lobulaire parfois sévère avec lésions de nécrose en pont, une nécrose centrolobulaire inflammatoire avec parfois endothélite au niveau de la veine centrolobulaire ou une hépatite lobulaire avec cellules géantes (hépatocytes multinuclées) [27]. Le diagnostic différentiel avec une hépatite médicamenteuse est alors très difficile voire impossible.

L'évaluation de la fibrose au moment du diagnostic doit toujours être faite (une cirrhose étant présente dès la première biopsie chez l'adulte dans environ 25% des cas). Cependant, l'évaluation de la fibrose peut être difficile surtout s'il y a d'importantes lésions de nécrose, et plus particulièrement en cas de lésions de nécrose en pont. En effet, les lésions de nécrose s'accompagnent d'un collapsus de la trame réticulinique qui n'est pas de la fibrose cicatricielle. Dans ces cas-là, il existe un risque de surévaluation de la fibrose. La fibrose peut être évaluée de manière analogue à la fibrose liée aux hépatites virales, c'est à dire en utilisant les définitions du score METAVIR de fibrose. L'évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire histologique est notamment importante lors des décisions d'arrêt de traitement. Il n'y a pas de score d'activité particulier aux HAI. Dans les recommandations européennes, il est fait mention de l'utilisation du score Hépatites Activity Index [28], bien que sans aucune spécificité.

Résultats de la PBH: score de Metavir

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

4. Diagnostic des hépatites auto-immunes :

La démarche diagnostique ne se résume pas à la recherche d'auto-anticorps. L'absence de critères totalement spécifiques rend nécessaire l'utilisation de critères diagnostiques négatifs. Le diagnostic d'HAI est donc en grande partie un diagnostic d'exclusion [29].

a. Critères diagnostiques négatifs (diagnostic différentiel) :

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. En fonction de la présentation (aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique), il convient donc d'éliminer les diagnostics indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : diagnostic différentiel des HAI

Révélation sous forme d'hépatite chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
Hépatite B	Hépatite A
Hépatites B et D	Hépatites B, B-D
Hépatite C	Hépatite C
Stéato-hépatite (NASH)	Hépatite E
Hépatites médicamenteuses	Virus d'Epstein-Barr
Maladie de Wilson	Virus Herpès simplex
Hémochromatose	Cytomégalovirus
Déficit en α 1 antitrypsine	Hépatites médicamenteuses
Alcoolisme chronique	Maladie de Wilson
Cirrhose biliaire primitive*	
Cholangite sclérosante*	

*peut être associée à l'HAI

Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM (en l'absence d'anticorps anti-mitochondries) à la recherche de signes de cholangite sclérosante.

Dans les formes avec élévation modérée des transaminases, les stéatohépatites non alcooliques (NASH) doivent être particulièrement discutées car des auto-anticorps (AAN et/ou AML) peuvent être présents à taux significatifs dans environ 20% des cas [30]. La biopsie hépatique a un rôle essentiel dans ce diagnostic différentiel mais la forte prévalence de la NASH rend également possible une réelle association.

De même, les hépatites C sont une cause fréquente de présence d'auto-anticorps (environ 10% des cas pour les AAN et les AML, 3% pour les anti-LKM1, 0,4%

pour les anti-LC1 et exceptionnellement pour les anti-actines). La mise à disposition des traitements sans interféron a considérablement simplifié les décisions thérapeutiques auparavant difficiles en cas de doute diagnostique.

Les hépatites médicamenteuses représentent également une difficulté particulière car certains médicaments peuvent induire des « auto-immune-like hepatitis », notamment la minocycline et la nitrofurantoïne, avec une présentation clinique, biologique et histologique (hormis l'absence de cirrhose) identique à celle des HAI « naturelles ». Ces formes ne récidivent pas à l'arrêt des corticoïdes, il est important d'en faire le diagnostic non seulement pour arrêter le médicament en cause mais également pour la prise en charge au long cours [31]. Des observations identiques ont été rapportées plus récemment avec les anti-TNF, en particulier l'infliximab.

Tableau 2 : médicaments qui peuvent induire une « auto-immune-like hepatitis »

Association	Médicament
Forte	Nitrofurantoin
	Minocycline
	Halothane
Probable	Atorvastatin
	Isoniazide
	Diclofenac
	Propylthiouracil
	Infliximab

b. Critères diagnostiques positifs :

Comme indiqué précédemment, devant une hépatite, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques, immunologiques ou histologiques en faveur d'une HAI. Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, pris collectivement, ils ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic (tableau 3).

Tableau 3 : Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de l'activité des transaminases

Absence d'autres causes
Présence d'auto-anticorps à un taux significatif
Gammaglobulines ou IgG > 1,5 N
Hépatite d'interface à la ponction biopsie hépatique

L'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique.

c. Score diagnostique de l'HAI :

Depuis 1992, plusieurs versions de score diagnostique (original, «révisé», «simplifié») ont été successivement proposées par un groupe international (International Autoimmune Hepatitis Group, [IAIHG]) [32, 33] (tableaux 4 et 5). La sensibilité globale du score «révisé» de certitude ou de probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible (voir plus bas) et surtout son utilisation est malaisée en raison de sa complexité. Le score «simplifié» est d'utilisation beaucoup plus facile et semble avoir une plus faible sensibilité mais une meilleure spécificité [34]. Dans le cas particulier des formes (sub)fulminantes, la performance diagnostique de ces scores est médiocre. En pratique, ces scores (notamment le «simplifié») sont utiles, en particulier

dans les formes atypiques, mais leurs résultats doivent toujours être confrontés au jugement clinique [34].

Tableau 4 : Score révisé 1999 du groupe international d'HAI (IAIHG) [35]

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

Notes explicatives :

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

l'année suivant la mise en route du traitement, et durant au moins 6 mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minime ;

- ✓ ou l'un ou les 2 paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et amélioration d'au moins 50 % des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant à baisser au-dessous de 2 fois la limite supérieure de la normale dans les 6 mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l'année, une activité histologique minime.

 Rechute :

- ✓ l'un ou les 2 paramètres suivants : augmentation des transaminases au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale, ou biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition de signes cliniques, après une réponse complète définie comme ci-dessus ;
- ✓ ou réapparition des signes cliniques suffisante pour obliger à réintroduire le traitement, accompagnée d'une ré augmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme ci-dessus.

Tableau 5 : Score « simplifié » 2008 de l'IAIHG [36]

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

* addition des points pour tous les auto-anticorps : maximum 2 points.

5. Classification des HAI :

🚩 *HAI de type 1 :*

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (50-70 %) et surtout d'AML (>80%) (Tableau 6). Cependant, les AAN sont les anticorps anti tissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique. Contrairement aux connectivités, 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 [37] (IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine) 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 (p-ANCA atypique, non-myelopéroxydase (MPO)) 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 [38]. 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. 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 [39].

🚩 *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 6). 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-ectodermaldystrophy (APECED) [40]. 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) [41]. Leur cible est la formiminotransférase cyclodésaminase. Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

Les principales caractéristiques des deux types d'HAI sont résumées dans le Tableau 6. Le type 1 est majoritaire (environ 80%).

Tableau 6 : Classification des HAI

Caractéristiques	HAI de type 1	HAI de type 2
Auto anticorps	AAN, AML (anti-actine) Anti-SLA,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 marquée
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marquée

6. Autres formes d'HAI :

a. Formes atypiques :

Les formes « non classiques » ou atypiques sont en fait nombreuses et sont sources de difficultés diagnostiques (tableau 7).

Tableau 7 : Formes « non classiques » des hépatites auto-immunes

Age : possible après 60 ans
Sexe masculin
Insuffisance hépatique (sub)aiguë : environ 5%
Association à une cholangite biliaire primitive (CBP) ou à une cholangite sclérosante primitive (CSP) (overlapsd) (10%)
Auto-anticorps : <ul style="list-style-type: none"> - Absents (10%) ou «retardés» - Avec anti-mitochondries (sans overlap) (rare)
Gammaglobulines normales (10-15%)
Histologie atypique : prédominance centrolobulaire

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 [42, 43]. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. Ceci suggère qu'il existe très probablement d'autres formes d'HAI dont les auto-anticorps ne sont pas encore caractérisés. Toutefois, les auto-anticorps peuvent apparaître au cours de l'évolution.

✚ *HAI sans élévation des gammaglobulines ou des IgG :*

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

b. Formes mixtes ou « overlap syndromes » ou syndromes de chevauchement :

Il existe des formes associant l'HAI à une ou plusieurs maladies cholestatiques. L'HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) et/ou une cholangite sclérosante primitive (CSP). On observe alors des signes en faveur d'une HAI et des signes évoquant une maladie cholestatique :

✚ Diagnostic de la CBP :(au moins 2 des 3 critères suivants)[44] :

- Signes biochimiques de cholestase en l'absence d'anomalie échographique des voies biliaires (phosphatases alcalines $> 2 \times N$, gamma GT $> 5 \times N$) ;
- Anticorps anti-mitochondries de type 2 supérieurs ou égaux à 1/40 ;
- Lésions histologiques caractéristiques de CBP (cholangite destructrice non suppurée) ou compatibles (inflammation portale, granulomes, ductules, ductopénie).

✚ Caractéristiques de la CSP :

- Cholestase biologique (PAL $> 2 \times N$, GGT $> 5 \times N$) ;
- Anomalies caractéristiques à l'IRM des voies biliaires ;
- Présence de pANCA dans 50 à 70% des cas [45] ;
- Association fréquente aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : RCH et à moindre degré la maladie de Crohn[45].

En cas de maladie cholestatique connue (CBP ou CSP), les signes faisant 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-muscles lisses de spécificité anti-actine ;
- Des lésions inflammatoires péri-portales et lobulaires marquées.

La place de la PBH est très importante dans le diagnostic des syndromes de chevauchement car ceux-ci peuvent parfois n'être évoqués qu'après l'analyse histologique dans des situations où il existe peu d'arguments clinicobiologiques.

Un traitement combiné acide ursodésoxycholique (AUDC) -corticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire [46].

7. Diagnostic d'HAI en pratique :

Devant l'augmentation de l'activité des transaminases, les éléments essentiels en faveur du diagnostic d'HAI sont indiqués dans le tableau 3. Si les éléments recueillis n'emportent pas la conviction (formes atypiques), le score de l'IAIHG doit être utilisé [47] sauf en cas de suspicion d'association à une CBP ou une CSP.

IV. Traitement

L'hépatite auto-immune est historiquement la première maladie chronique du foie à avoir bénéficié d'un traitement médical d'efficacité démontrée sur la survie. Les bases de ce traitement n'ont pas changé depuis 30 ans. Elles reposent encore aujourd'hui sur les résultats de trois essais effectués au début des années 70 (essais du Royal Free Hospital [48] et du King'sCollegeHospital [49] à Londres et essai de la Mayo Clinic [50,51] 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. Indication du traitement :

Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète clinique, biologique et idéalement histologique.

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

reprises et/ou une nécrose parcellaire péri-portale (hépatite d'interface lymphocytaire) sur la biopsie [52, 53].

En cas d'abstention thérapeutique, une surveillance biologique (transaminases, IgG) trimestrielle est indispensable.

Tableau 8 : Indications du traitement (recommandations de l'AASLD) [54].

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

2. 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.

Le traitement initial de référence comporte un corticoïde de 1^{ère} génération (prednisolone, prednisone) (0,5 à 1 mg/kg/j) associé ou non à l'azathioprine (1 à 2 mg/kg/j) qui permet de réduire l'intensité et/ou la durée de la corticothérapie (et ainsi ses effets secondaires).

Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique même sévère.

La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné d'emblée, sauf en cas de leucothrombopénie préexistante (cirrhose avec hypersplénisme), de grossesse ou de diagnostic incertain pour lequel un traitement d'épreuve par corticoïdes seuls est préférable. En cas de prescription d'azathioprine, l'EASL recommande une introduction différée à la 3^{ème} semaine pour différencier aisément une non-réponse d'une éventuelle hépatotoxicité de l'azathioprine [52]. Le dosage ou le génotypage de la thiopurinemethyl transférase (TPMT) avant traitement ne permet pas d'évaluer le risque de toxicité médullaire.

Au cours des dernières années, le budésonide, corticoïde à forte extraction hépatique avec moins d'effets secondaires, a été proposé (en association avec l'azathioprine) à la posologie initiale de 3mg x 3/j comme alternative aux corticoïdes de première génération chez les patients non cirrhotiques, avec une efficacité au moins équivalente et une toxicité moindre [55]. Cette option est intéressante notamment en cas de comorbidité mais les données sont encore limitées en particulier sur son efficacité au long cours. En pratique, son usage doit actuellement être réservé aux HAI peu sévères et non cirrhotiques.

La réponse thérapeutique est appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques [52, 53]. La recherche de réponse doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement.

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

Cette notion de relative brièveté de la corticothérapie est importante en raison de la forte prévalence des effets secondaires d'une corticothérapie prolongée. Une réaugmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2N au cours de la période de décroissance justifie un arrêt de la décroissance puis, si l'augmentation persiste après un mois, une reprise de la dose du palier précédent. Cette éventualité apparaît rare si la posologie de 2mg/kg/j d'azathioprine a été utilisée.

La réponse histologique (hépatite minime ou absente) doit être évaluée suffisamment à distance (≥ 2 ans) en cas de réponse biochimique, parfois plus précocement en cas de réponse incomplète pour pouvoir adapter le traitement. Elle est généralement retardée de 6 à 12mois par rapport à la réponse biochimique et est parfois dissociée des tests biologiques, expliquant pourquoi 50 % des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [56]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive. Ces critères de rémission sont obtenus au mieux chez 80% des patients au bout de 3 ans de traitement, la baisse des transaminases $< 2N$ étant généralement atteinte dans les 6 premiers mois.

Les principaux facteurs de résistance au traitement sont :

- L'âge < 30 ans ;
- L'ethnie (sujets noirs) ;
- L'insuffisance hépatique aiguë ;
- Et la nécrose lobulaire submassive sur la biopsie.

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 [57].

Chez les patients traités par corticoïdes systémiques seuls, le traitement d'entretien doit viser une posologie $< 10\text{mg/j}$. On assiste parfois à une cortico-

dépendance (rebond des transaminases à la baisse des corticoïdes) pour des posologies allant de 5 à 20mg/j.

 **Effets indésirables du traitement :**

On estime que 80% des patients traités par corticoïdes pendant plus de 2 ans développent des effets cosmétiques significatifs (acné, vergetures, faciécushingoïde, bosse de bison, obésité facio-tronculaire). Des complications sévères (diabète, HTA, ostéoporose fracturaire, cataracte) ne surviennent que pour des doses quotidiennes > 10mg pendant au moins 18 mois [58]. Elles justifient la diminution voire l'arrêt du traitement dans 15% des cas.

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

Tableau 9 : Modalités du traitement initial selon les recommandations de l'AASLD [59]

	Monothérapie	Traitement combiné	
	Prédniso(lo)ne (mg/j)	Prédniso(lo)ne (mg/j)	Azathioprine (mg/kg/j)
Semaine 1	60	30	1-2
Semaine 2	40	20	1-2
Semaine 3	30	15	1-2
Semaine 4	30	15	1-2
Dose jusqu'à résolution	20	10	1-2
Raison de préférence	Cytopénie Déficit en TMPT Grossesse ou désir de grossesse Néoplasie active Traitement court	Post ménopause Ostéoporose Diabète HTA Obésité Acné Labilité émotionnelle	

Tableau 10 : schémas de traitements initiaux, thérapie combinée proposée pour un adulte de 60 kg d'après l'EASL [52]

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

Tableau 11 : Critère de réponse au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD [60]

Définition	Critère
Rémission	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de symptômes • Bilirubine et gamma globulines N • Transaminases < 2 N • Histologie normale ou inflammation minime sans hépatite d'interface
Echec	<ul style="list-style-type: none"> • Aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observance • Augmentation des transaminases $\geq 67\%$ • Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie
Réponse incomplète	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration nulle ou partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques • Rémission non atteinte après 3 ans de traitement.

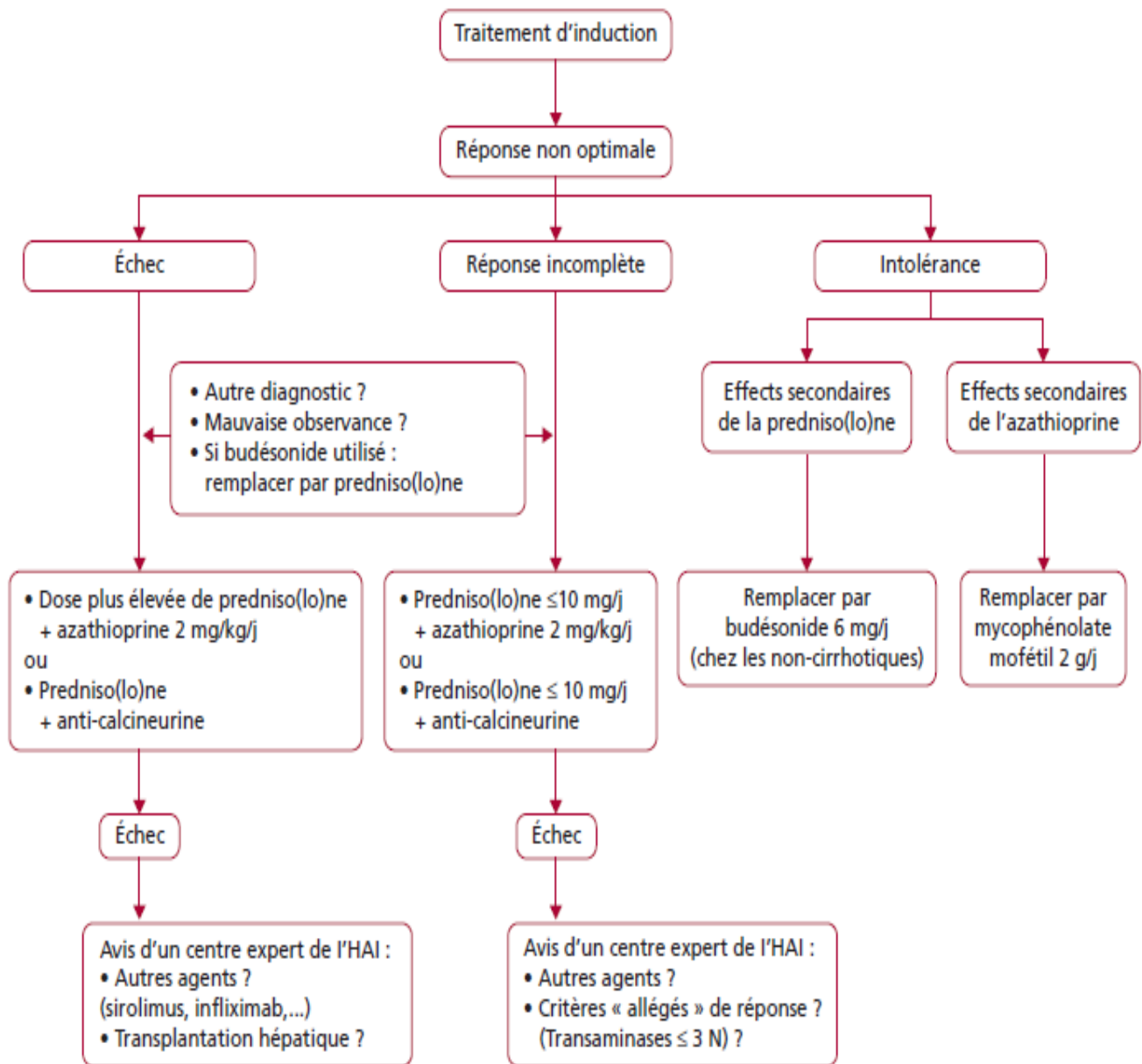


Figure 5 : Stratégies thérapeutiques proposées en cas de réponse non optimale (adapté de l'EASL [52]).

3. L'arrêt du traitement :

Quand l'objectif de la rémission est atteint, le traitement d'entretien (idéalement monothérapie) doit être poursuivi pendant au moins 2 ans (figure 6).

Si les transaminases ne sont pas strictement normales pendant le traitement d'entretien, 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 80-90 % à 3 ans [62]. Toutefois, les conditions d'arrêt du traitement étaient variables dans les séries rapportées. Lorsqu'elle survient, la rechute est observée 3 fois sur 4 dans les 6 premiers mois mais peut survenir des années plus tard [63].

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 [64].

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 l'ordre de 50%.

Ceux qui ont une histologie strictement normale ne semblent récidiver que dans 20% des cas [64]. C'est la raison pour laquelle, la biopsie hépatique est conseillée avant décision d'arrêt pour estimer au mieux le risque de rechute [52].

D'autres facteurs sont associés au risque de rechute :

- Un délai de réponse biologique >5 mois ;
- Une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement > 30 g/L ;
- La présence d'anticorps anti-SLA ;
- Et une durée de traitement trop courte [65].

A l'inverse, des transaminases inférieures à la moitié de la normale et des IgG inférieures à 12 g/L seraient très prédictives de l'absence de rechute [38].

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 pallier de 25mg tous les 1 à 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, les transaminases doivent être mesurées tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an et tous les 6 mois à vie.

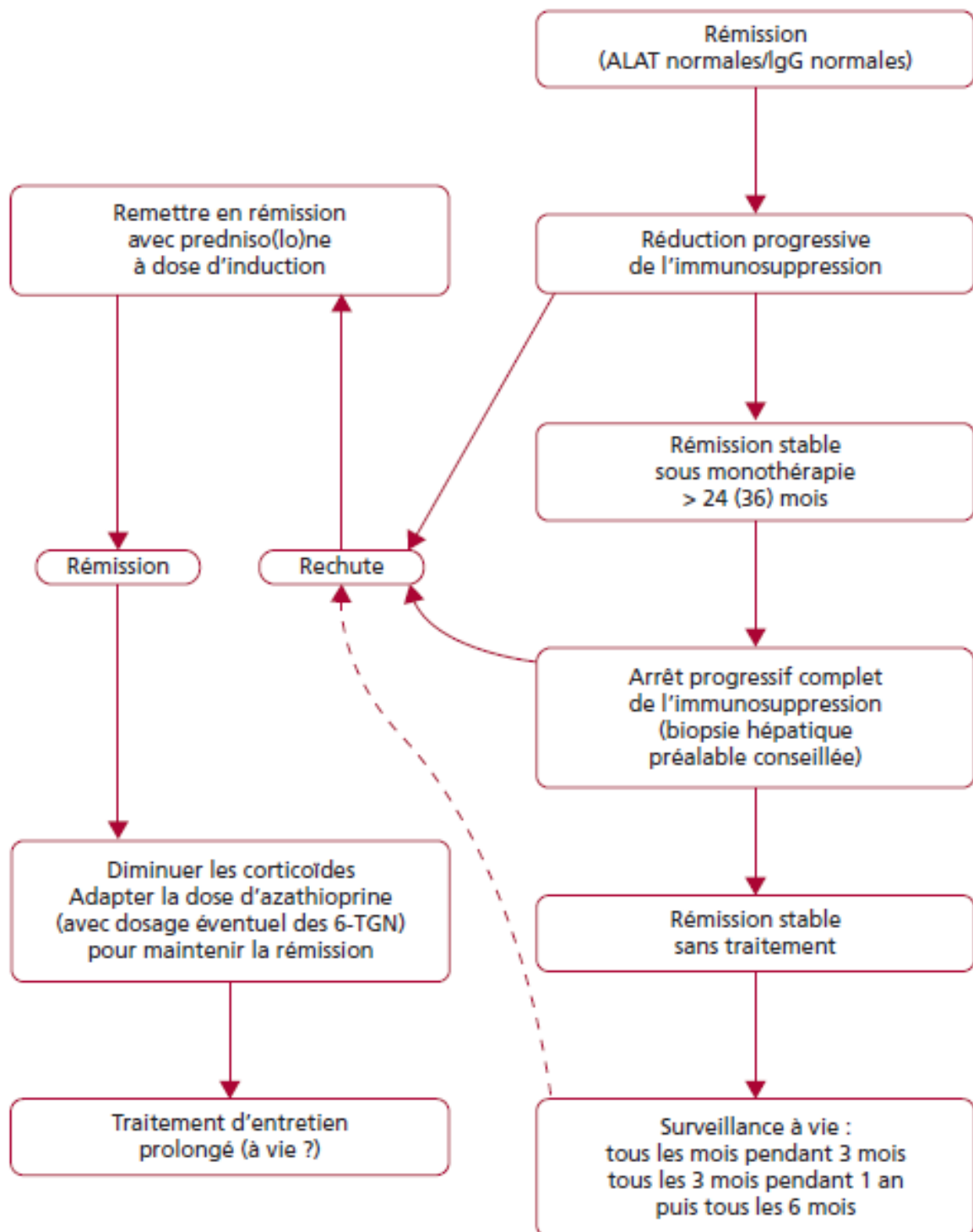


Figure6: Suivi des HAI après mise en rémission (adapté de l'EASL [52])

4. Traitement des rechutes :

Il est bien établi que les rechuteurs ont un risque de progression vers la cirrhose et ses complications plus élevée que celui des patients répondeurs prolongés [61]. Les rechutes doivent être traitées selon les mêmes modalités que les hépatites auto-immunes naïves mais un diagnostic précoce de rechute permet d'utiliser des doses plus faibles d'immunosuppresseurs (figure 2). Le taux de rémission après retraitement est inchangée (80%) mais le pourcentage d'effets indésirables augmente significativement à chaque tentative. En conséquence, après une rechute, si le traitement et sa tentative d'arrêt ont été menés selon les règles strictes de bonne pratique énoncées ci-dessus, le maintien d'une immunosuppression à vie est conseillé [52].

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DE CAS PRATIQUES

I. Matériels et méthodes

1.Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 5 cas d'HAI suivis au Service de Médecine Interne au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) sur une période de 5 ans depuis 2013 et 2017.

2.Population étudiée :

Nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans répondant au diagnostic de l'hépatite auto-immune selon les critères diagnostiques de l'HAI.

3.Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux archivés des patients hospitalisés et suivis au service de médecine interne à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci-après*) comportant des données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

*Fiche d'exploitation HAI :

Identité

- ❖ Nom et prénom :
- ❖ Age :
- ❖ Sexe :
- ❖ Origine :
- ❖ Consanguinité :

Antécédents

- ❖ Personnels :
 - Maladies auto-immunes :
 - Alcoolisme :
 - Prise médicamenteuse :
 - Transfusion sanguine :
 - Ictère :
 - Autre :
- ❖ Familiaux :
 - Maladies auto-immunes :
 - Cas similaire :

Etude clinique

- ❖ Motif de consultation :
- ❖ Date de début :
- ❖ Mode d'installation :
- ❖ Signes généraux :
 - Asthénie
 - Anorexies

- Fièvre
 - Arthralgies
 - Aménorrhée
 - Prurit
 - Trouble de conscience
 - Autres :
- ❖ Signes fonctionnels :
- Ictère :
 - Date d'apparition :
 - Caractéristique :
 - Syndrome hémorragique :
 - Hématémèse
 - Rectorragie
 - Méléna
 - Douleur abdominale
 - Autres
- ❖ Examen clinique :
- Examen général :
 - Poids
 - Conjonctives
 - GCS
 - TA
 - T
 - Examen abdominal :
 - Hépatomégalie :

✓ consistance

- ✓ sensibilité
- ✓ bord
- splénomégalie
- CVC
- ascite
- Examen cutané :
 - angiome stellaire
 - érythrose palmaire
- Examen des autres appareils

Etude paraclinique

❖ Biologie :

- Bilan de cytololyse :
 - ALAT (ou GPT) :
 - ASAT (ou GOT) :
- Bilan de cholestase :
 - Bilirubine total :
 - Bilirubine direct :
 - PAL :
 - GGT :
- Fonction hépatique :
 - TP :
 - Albumine :
 - EPP :
 - Protidémie :
 - Gammaglobuline :
 - dosage pondéral des immunoglobulines :

IgG :

IgM :

IgA :

- Hémogramme :
- Ionogramme complet :
- Sérologies virales :
 - VHB :
 - VHC :
 - VHA :
 - Autres :
- Bilan immunologique :
 - Ac antinucléaires (AAN) :
 - Ac anti-muscles lisses (AML) :
 - Ac anti-microsomes (Anti-LKM1) :
 - Ac anti-cytosol (Anti-LC1) :
 - Ac anti-SLA :
 - Ac anti-mitochondries :
 - Autres :
- ❖ Radiologie :
 - Echographie abdominale :
 - Foie :
 - ✓ Taille :
 - ✓ Structure :
 - ✓ Contour :
 - HTP :
 - Splénomégalie :

- Ascite :

- Autres :

- ❖ Anatomopathologie :

- Ponction biopsie hépatique (PBH)

- ❖ Endoscopie :

- FOGD

- ❖ Score diagnostique :

✚ Date du diagnostic :

✚ Traitement :

- ❖ traitement immunosuppresseur :

- Indication :

- Schéma thérapeutique :

- ❖ traitement associé :

✚ Evolution :

- ❖ sous traitement :

- rémission complète :

- réponse incomplète :

- échec :

- Autres :

- Evolution vers une cirrhose :

- Décompensation d'une cirrhose préexistante :

- Effet indésirable du traitement :

- Décès :

- ❖ Après l'arrêt du traitement :

- Modalité d'arrêt du traitement :

- PBH de contrôle :

- Durée totale du traitement :
- Evolution favorable :
- Rechute :

4.Observations

Observation n°1 :

Madame B.S âgée de 36 ans (au moment du diagnostic), sans antécédents pathologiques notables notamment pas de notion de prise de médicaments hépatotoxiques ou d'intoxication alcoolique, pas d'antécédent de transfusion sanguine ou de maladies auto-immunes, est hospitalisée le 09/09/2013 pour un ictère d'allure cholestatique évoluant depuis un mois et demi avant son admission.

L'examen physique trouve une patiente consciente, normotendue, apyrétique avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montre un abdomen souple, non distendu, sans hépatosplénomégalie ni de Circulation veineuse collatérale.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique révèle :

- Une cytolysse à 22xVN ALAT : 679 UI/L ASAT : 787 UI/L ;
- Une PAL : 150 UI/L (1,5xVN) ;
- Une bilirubine totale : 98 mg/l (10xVN).
- Une électrophorèse des protéines sériques avec protidémie à 73 g/l, albuminémie à 37 g/l/hypergammaglobulinemie polyclonale à 20 g/l (VN 8-13,5) ;
- Un hémogramme et un ionogramme sanguin normaux ;
- Des sérologies virales B, C et A négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps antinucléaires(AAN) à titre 320, d'anticorps anti-muscle lisse(AML), le reste du bilan est négatif notamment anti-SLA, anti-LC1, anti-LKM et anti-mitochondrie.

L'échographie abdominale est normale.

La ponction biopsie hépatique objective un infiltrat inflammatoire dans les espaces porte fait de petits lymphocytes associés à quelques plasmocytes, présence de nombreux corps apoptotiques au sein des lobules hépatiques réalisant un aspect d'une hépatite chronique et active score F2A2,

Le diagnostic d'HAI a été retenu (09/2013) devant :

- Une hypergammaglobulinémie ;
- Un bilan immunologique positif AAN et AML + ;
- Des lésions histologiques compatibles avec l'HAI ;
- Des sérologies virales négatives.

<i>Score diagnostique d'HAI (1999) selon GIHAI</i>	
CRITERES	SCORE
Sexe féminin	2
Absence de prise de médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Absence d'une hépatite virale	3
Gammaglobuline 20 g/l	2
PAL/ALAT ou ASAT inf à 1,5	2
AAN+, AML+	3
Nécrose parcellaire, infiltrat lympo-plasmocytaire	3 1
	19=>DC certain

<i>Score diagnostique d'HAI simplifié (2008) selon GIHAI</i>	
CRITERE	SCORE
Auto-anticorps AAN ou AML sup à 1 / 80	2
Gammaglobuline sup à 1,10 x limite sup de la normale	2
Histologie compatible avec l'HAI	2
Absence d'une hépatite virale	2
	8=>DC certain

La patiente a été mise sous une bithérapie corticoïde-azathioprine :

+Cortancyl (prédnisone) : 30 mg/j la 1^{ère} semaine ,20 mg la 2^{ème} semaine, 15 mg la 3^{ème} et 4^{ème} semaine puis 10 mg /j ;

+Immurel (azathioprine) : 100 mg/J.

Cette bithérapie est associée à un régime sans sel, une supplémentation potassique, en calcium et vitamine D.

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

La rémission clinico-biologique est obtenue dans les 3 mois suivant le début du traitement (absence de symptômes avec transaminases, BT et gammaglobuline normales).

Une PBH de contrôle est réalisée après une rémission biochimique durable ne montrant pas de signes inflammatoires histologiques.

Un arrêt de traitement a été décidé alors après une durée totale du traitement de 3 ans.

Cependant, 3 mois après l'arrêt thérapeutique, le bilan hépatique réalisé a objectivé une reprise évolutive de la maladie avec une élévation des transaminases à des taux significatifs.

Une bithérapie a été réintroduite avec une réponse biologique favorable.

Observation n°2 :

Madame S.K, âgée de 40 ans (au moment du diagnostic), est hospitalisée le 24/10/2013 pour ictère. Dans ses antécédents, il n'y pas de notion de transfusion sanguine, ni de prise de médicaments hépatotoxiques comme on relève l'absence d'alcoolisme et d'antécédent de maladies auto-immunes personnelles ou familiales.

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois avant son admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles légèrement décolorées associées à un prurit.

L'examen physique trouve une patiente consciente, normotendue, apyrétique avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montre un abdomen souple, non distendu, sans hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique a montré :

- Une cytolyse hépatique avec ALAT : 97 UI/L (3xVN) et ASAT : 61 UI/L (2xVN) ;
- Une cholestase biologique importante avec PAL : 486 UI/L (5 xVN) et GGT : 401 UI/L (13xVN) ;
- Une Bilirubine totale : 34 mg/l (4xVN) ; à prédominance de bilirubine conjuguée
- Une électrophorèse des protéines sériques avec une protidémie à 76 g/l, l'albuminémie à 33 g/l, une hypergammaglobulinémie polyclonale à 19,91 g/l (1,5VN) prédominante sur les IgG dont le taux était à 19,13 g/l (VN 7-16) ;
- Un TP : à 78%
- Un hémogramme et un ionogramme sanguin normaux.

- Des sérologies virales B, C et A négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-muscle lisse(AML), et d'anticorps anti-mitochondries type 1 et 2.

L'échographie abdominale était normale en dehors d'une discrète hépatomégalie.

Une bili-IRM a été réalisée objectivant une hépatomégalie isolée sans anomalies des voies biliaires.

La ponction biopsie hépatique objective un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire à prédominance péri-portale associé à une altération des canalicules biliaires et une cholestase marquée.

Le diagnostic du syndrome de chevauchement HAI-CBP a été retenu (10/2013) devant la présence :

- des signes en faveur d'HAI :
 - Une hypergammaglobulinémie ;
 - Des anticorps anti-muscle lisse (AML) positifs ;
 - Des lésions histologiques compatibles avec l'HAI ;
 - Des sérologies virales négatives.
- et des signes en faveur d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) :
 - Une cholestase biologique avec PAL sup à 2xVN et GGT sup à 5xVN ;
 - Des anticorps anti-mitochondries type 2 positifs ;
 - Des lésions histologiques compatibles à une CBP.

La patiente a été mise sous une bithérapie corticoïde-azathioprine :

+Cortancyl (prédnisone) : 30 mg/j la 1^{ère} semaine,20 mg la 2^{ème} semaine, 15 mg la 3^{ème} et 4^{ème} semaine puis 10 mg /j ;

+Imurel (azathioprine) : 100 mg/J.

Cette bithérapie est associée à un régime sans sel, une supplémentation potassique, en calcium et vitamine D.

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

La patiente a présenté (6 mois après) des douleurs au niveau de l'hypochondre droit avec trouble de transit à type de diarrhée glaireuse et sanglante évoluant dans un contexte d'apyrexie. L'examen physique était normal en dehors d'une sensibilité des 2 hypochondres. Le bilan biologique ne montrait pas d'aggravation du bilan hépatique mais un discret syndrome inflammatoire notamment une CRP à 15mg/l. L'examen parasitologique des selles et la coproculture étaient négatifs. Sur le plan radiologique, un scanner abdominal a été réalisé objectivant un épaississement pariétal du colon droit. Un complément endoscopique par coloscopie avec biopsie était en faveur d'une colite ulcéraire non spécifique.

Sous antibiothérapie (métronidazole et ciprofloxacine), on notait une légère amélioration. L'augmentation de la dose des corticoïdes entraînait une régression de la symptomatologie clinique et du syndrome inflammatoire.

La patiente a été perdue de vue par la suite.

Observation n°3 :

Madame E.N âgée de 43 ans suivie en cardiologie pour une hypertension artérielle sous antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique, adressée au service de médecine interne (11/09/2017) à la recherche d'une cause secondaire d'HTA devant la constatation d'une pancytopenie.

L'interrogatoire à l'admission ne retrouvait pas d'anomalies en dehors d'un syndrome sec (xérostomie+xérophtalmie).

L'examen physique trouvait une patiente consciente, normo tendue, apyrétique, conjonctives normalement colorées.

L'examen abdominal montrait un abdomen souple, non distendu, pas d'hépatomégalie, mais la présence d'une splénomégalie à 2 TDD.

Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Le bilan biologique a montré :

- Une Pancytopenie avec Hb à 10 g/dl VGM : 94, TCMH : 31, des Plaquettes à 90000/mm³, des GB à 1840/mm³, PNN à 1200/mm³ et les Lymphopénie à 420/mm³ ;
- Une Cytolyse hépatique : ALAT à 198 (6xVN) ASAT à 195 (6xVN) ;
- Des GGT à 115 U/L (3xVN), des PAL : 50 UI/L (VN 40-150), une bilirubine totale : 7,3 mg/l (VN inf à 10) ;
- Un TP 65% ;
- Une Hyperprotidémie à 96 g/l ;
- Une Hypoalbuminémie à 26,5 g/l ;
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale 46,2 g/l avec hyper IgG 42,2g/l ;
- Un Acide urique à 95 mg/l ;

- Des sérologies virales VHB, VHC et HIV négatives.

Bilan immunologique : AAN+, anti SSA+, anti Sm+.

Le reste du bilan biologique est normal : BT, PAL, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan lipidique, TSH, cortisolémie, ferritine , acide folique et vitamine B12.

L'échographie abdominale a montré un foie d'hépatopathie chronique cirrhotique, une htp avec une dilatation du tronc porte et spléno-mésaraïque et une splénomégalie.

FOGD : VO grade 1

Ainsi, devant une hypergammaglobulinémie, hyper IgG, AAN+, cytolysé hépatique, une hépatite auto-immune a été évoquée au stade de cirrhose.

Pour confirmer le diagnostic, on a complété par :

- Un bilan immunologique (à la recherche des autres auto-anticorps spécifiques d'HAI) : anti LKM1+ ;
- Une PBF : infiltrat inflammatoire lymphocytaire réalisant une nécrose parcellaire modérée au niveau des espaces portes ; aspect morphologique d'une hépatite score A2F2.

<i>Score diagnostique d'HAI (1999) selon GIHAI</i>	
CRITERE	SCORE
Sexe féminin	2
Maladie auto-immune associée	2
Absence de prise e médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Absence d'une hépatite virale	3
Gammaglobuline sup à 20 g/l	3
PAL/ALAT ou ASAT inf à 1,5	2
AAN+,ALKM+	3
Nécrose parcellaire, infiltrat lymphocytaire	3 1
Autres auto-anticorps :antiSSA, antiSm	2
	24=>DC certain

<i>Score diagnostique d'HAI simplifié (2008) selon GIHAI</i>	
CRITERE	SCORE
Auto-anticorps AAN ou LKM sup à 1/80	2
Gammaglobuline sup à 1,10 x limite sup de la normale	2
Histologie compatible avec l'HAI	2
Absence d'une hépatite virale	2
	8=>DC certain

Le diagnostic d'HAI de type 2 a été retenu (09/2017).

La patiente est mise sous : prédnisone 60mg/j, supplémentation potassique, en vitamine D et calcium en plus du bêtabloquant et d'un laxatif.

L'évolution immédiate a été marquée par l'amélioration des anomalies biologiques : cytolysse inf à 2xVN ; Hb à 12,1g/dl, plq à 116000/UL, GB à 7520/UL.

L'Introduction d'imurel à la dose de 100 mg/j est faite après 2 semaines de traitement face à une cytolysse inf 2xVN avec diminution progressive de la corticothérapie.

La patiente a développé (2 mois après) une ascite de moyenne abondance mise sous diurétiques à base de spironolactone et furosémide, avec évolution favorable et réduction progressive des diurétiques jusqu'à l'arrêt total.

Observation n°4 :

Monsieur KH.K âgé de 30 ans (au moment du diagnostic), est suivi au service de Médecine Interne pour ictère.

Dans ses antécédents, nous retenons un mal de Pott avec méningo-encéphalite tuberculeuse traité en 2015 pendant 09 mois.

Le début de la symptomatologie remonte à 3 ans (avant l'instauration du traitement anti bacillaire) par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique d'aggravation progressive.

L'examen physique à l'admission retrouvait un patient en assez bon état général, apyrétique, bien orienté dans le temps et l'espace, l'état hémodynamique stable avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montrait un abdomen légèrement distendu, avec matité des flans sans hépato splénomégalie. Le reste de l'examen clinique ne montrait pas d'anomalie en dehors d'une paraparésie séquellaire.

Le diagnostic d'une hépatite auto-immune (01 /2017) a été retenu chez Monsieur K devant :

- Une hépatite nécrotico-inflammatoire à la biopsie hépatique du 2014
- La positivité du bilan immunologique : anticorps antinucléaires (AAN) à titre 640, anticorps antimuscles lisses (AML) à 160. Le reste du bilan était négatif notamment anti-SLA, anti-LC1, anti-LKM et anti-mitochondries.
- Présence d'une hypergammaglobuline polyclonale à 39,3 g /l (8-13)
- Hyper IgG à 36,9 g/l (7-16)
- La négativité des sérologies virales B, C, A et VIH.

Une échographie abdominale a été réalisée durant l'hospitalisation et a objectivé un aspect de cirrhose hépatique avec foie atrophique à contours irrégulier, hypertension portale à 16 mm avec ascite de grande abondance.

Le reste du bilan biologique a montré :

- TP à 37%
- Cytolyse hépatique avec ASAT à 5X VN ; ALAT à 1,5X VN ; bilirubine totale à 131,59 mg/l avec bilirubine direct à 80,80 mg/l; PAL à 205 UI/L (2xVN); GGT à 44 UI/L (1,5xVN).
- Hémogramme montrait une bicytopenie avec une anémie à 9,3 g/dl, une thrombopénie à 83000 élts/mm³.
- Liquide d'ascite : taux de protide à 19g/l, leucocyte à 180 élts/mm³ dont 60% de lymphocyte et 40% de PNN. Les GR sont à 420 élts/mm³. La recherche de BK reste négative.

FOGD : VO grade 2 sans signes rouges, sans varices sous cardiale.

<i>Score diagnostique d'HAI (1999) selon GIHAI</i>	
CRITERES	SCORE
Absence de prise e médicament hépatotoxique	1
Absence de consommation d'alcool	2
Absence d'une hépatite virale	3
Gammaglobuline sup à 20 g/l	3
PAL/ALAT ou ASAT inf à 1,5	2
AAN+, AML+	3
infiltrat lympho-plasmocytaire	1
	15=>DC probable

<i>Score diagnostique d'HAI simplifié (2008) selon GIHA1</i>	
CRITERE	SCORE
Auto-anticorps AAN ou AML sup à 1 /80	2
Gammaglobuline sup à 1,10 x limite sup de la normale	2
Histologie compatible avec l'HAI	1
Absence d'une hépatite virale	2
	7=>DC certain

Monsieur K a été mis sous traitement symptomatique à base de diurétique (furosémide : lasilix 40mg/j et spironolactone : aldactone 75 mg/j), laxatif (duphalac2 sachet/j), propranolol (avlocardyl 20 mg/j) en plus de la corticothérapie (prédnisone : cortancyl 60 mg/j) et supplémentation en vitmineD+calcium (cacit D3 1000mg/880UI par jour).

L'évolution clinique était initialement favorable avec diminution du périmètre ombilical.

L'azathioprine à raison de 100mg a été instauré après 2 semaines.

Suite à un écart de régime, le malade est réhospitalisé dans un tableau d'encéphalopathie hépatique ayant nécessité l'interruption provisoire du traitement jusqu'à récupération des fonctions cognitives.

Patient proposé pour greffe hépatique, mais devant l'amélioration clinico-biologique, le patient a été retiré du registre national.

Observation n°5 :

Madame B.A âgée de 48 ans (au moment du diagnostic), hospitalisée le 02/2015 pour un ictère. Dans ses antécédents, il n'y pas de notion de transfusion sanguine, ni de prise de médicaments hépatotoxiques, pas d'alcoolisme et pas d'antécédent de maladies auto-immunes personnelles ou familiales.

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois avant son admission par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec urines foncées et selles légèrement décolorées associées à un prurit, asthénie, anorexie et arthralgies.

L'examen physique trouve une patiente consciente, normotendue, apyrétique avec un ictère conjonctival.

L'examen abdominal montre un abdomen souple, non distendu, sans hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique a montré :

- Une cytolyse hépatique avec ALAT : 210 UI/L (7xVN) et ASAT : 215 UI/L (7xVN).
- Une cholestase biologique importante avec PAL : 320 UI/L (5xVN) et GGT : 206 UI/L (6xVN), Bilirubine totale : 23 mg/l ; bilirubine direct : 16 mg/l.
- L'électrophorèse des protéines sériques trouve : une protidémie à 72 g/, l'albuminémie à 34 g/l'hypergammaglobulinemie polyclonale à 19,5 g/l (1,5VN) prédominante sur les IgG dont le taux était à 18 g/l.
- TP : 53%
- L'hémogramme et l'ionogramme sanguin sont normaux à part une thrombopénie à 55000 /mm³

- Les sérologies virales B, C et A sont négatives.

Le bilan immunologique montre la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN), d'anticorps anti-muscle lisse(AML), et d'anticorps anti mitochondries type 1 et 2.

L'échographie abdominale montre un aspect d'hépatopathie chronique.

La FOGD est normale.

La PBH n'a pas été faite (TP : 53%, taux de plaquettes : 55000/mm³).

Le diagnostic d'HAI mixte ou syndromes de chevauchement HAI-CBP a été retenu (02/2015) devant la présence :

- des signes en faveur d'HAI :
 - Une hypergammaglobulinémie polyclonale et hyper IgG ;
 - des anticorps anti muscles lisses (AML) et antinucléaires (AAN) positifs ;
 - des sérologies virales négatives ;
- et des signes en faveur d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) :
 - Une cholestase biologique avec PAL sup à 2xVN et GGT sup à 5xVN ;
 - des anticorps anti-mitochondries type 2 positifs.

La patiente a été mise sous Prédnisone 60 mg + acide ursodésoxycholique, supplémentation potassique en vitamine D et calcium.

Le traitement a permis d'obtenir une bonne réponse clinique et biologique.

L'introduction d'azathioprine (imurel) 100 mg/j s'est faite après 2 semaines de traitement face à une cytolyse inf 2xVN.

L'évolution était marquée par la survenue d'une poussée de la maladie chaque 8-10 mois avec cytolyse qui régresse après réintroduction des corticoïdes.

II. Résultats

1. Données épidémiologiques :

Age :

L'âge de nos patients varie entre 30 ans et 48 ans avec une moyenne de 39 ans.

Tableau 12 : répartition des patients selon l'âge.

	N	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	5	30	48	39

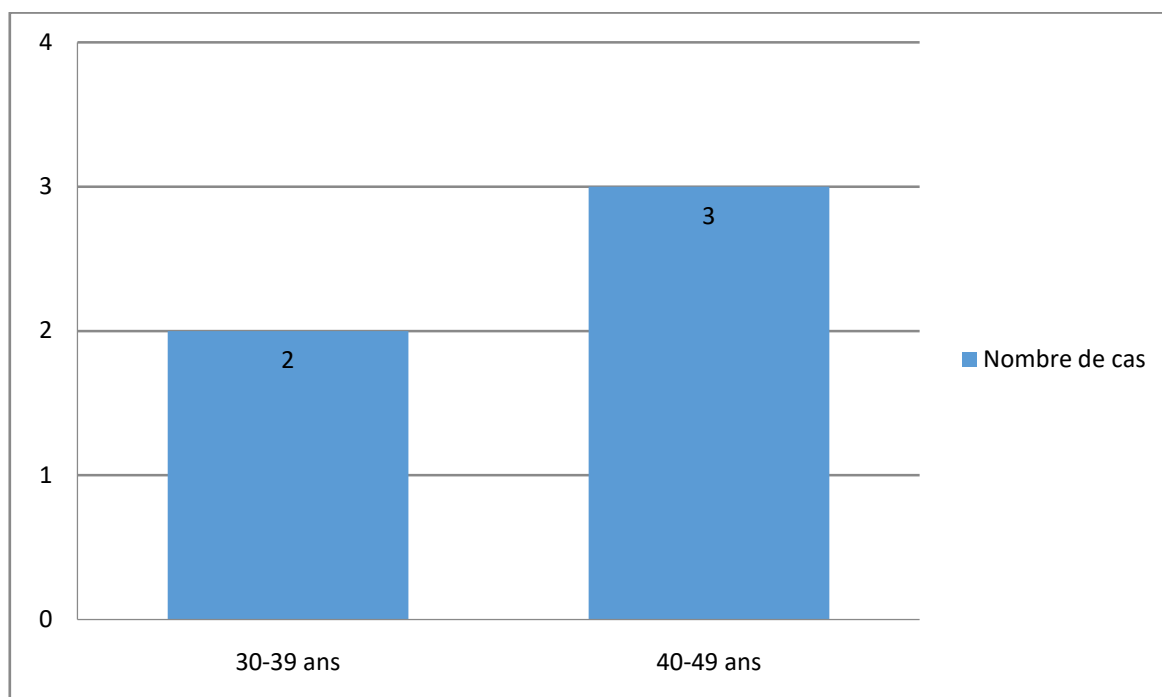


Figure 7 : répartition selon la tranche d'âge.

✚ Sexe :

Notre série se compose de 4 femmes et d'un homme. On note une nette prédominance féminine avec un sex-ratio femmes/hommes de 4/1.

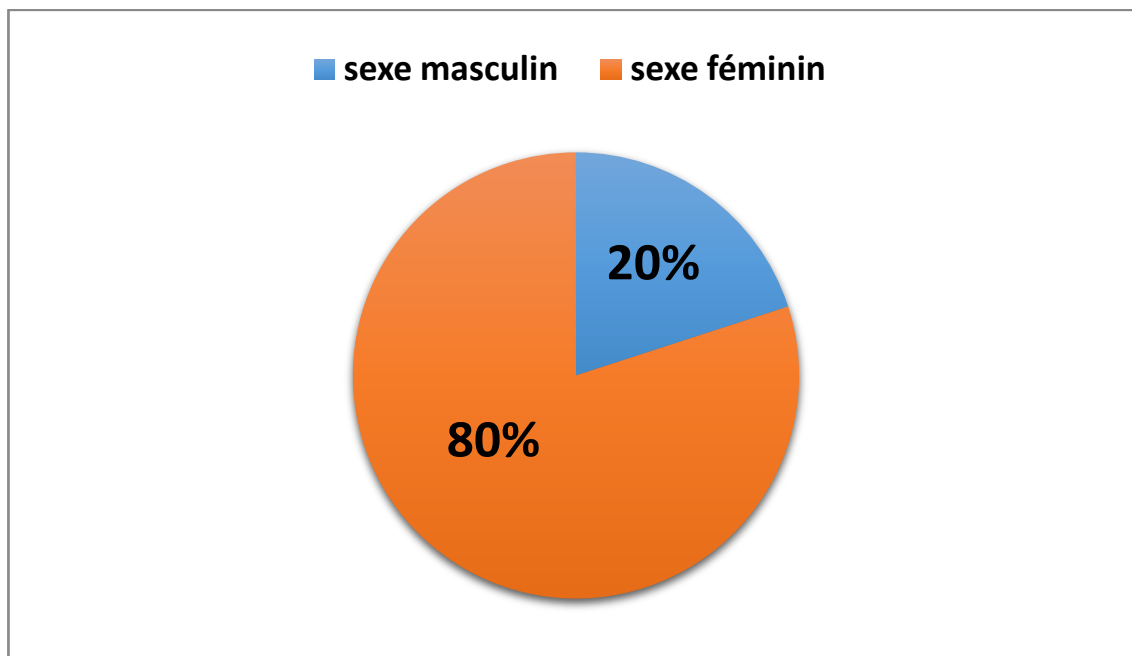


Figure 8 : répartition selon le sexe

2. Données cliniques :

✚ Antécédents :

On note la notion de prise de médicaments hépatotoxiques (les antituberculeux) chez un patient pour tuberculose méningo-encéphalique.

Une patiente est suivie pour HTA et un syndrome sec.

Par ailleurs, la notion d'hépatite virale, de transfusion sanguine, de consommation d'alcool n'a été retrouvée chez aucun patient de notre série.

✚ Signes cliniques :

Les signes cliniques sont dominés par l'ictère, retrouvé chez 4 patients soit 80% des cas. Il est de type cholestatique avec des selles décolorées et des urines foncées.

L'ictère est accompagné :

- d'un prurit chez 2 patientes soit 40% des cas ;
- d'une asthénie, anorexie et arthralgies chez une patiente ;
- d'une ascite chez un patient.

Une splénomégalie de découverte fortuite est retrouvée chez une patiente.

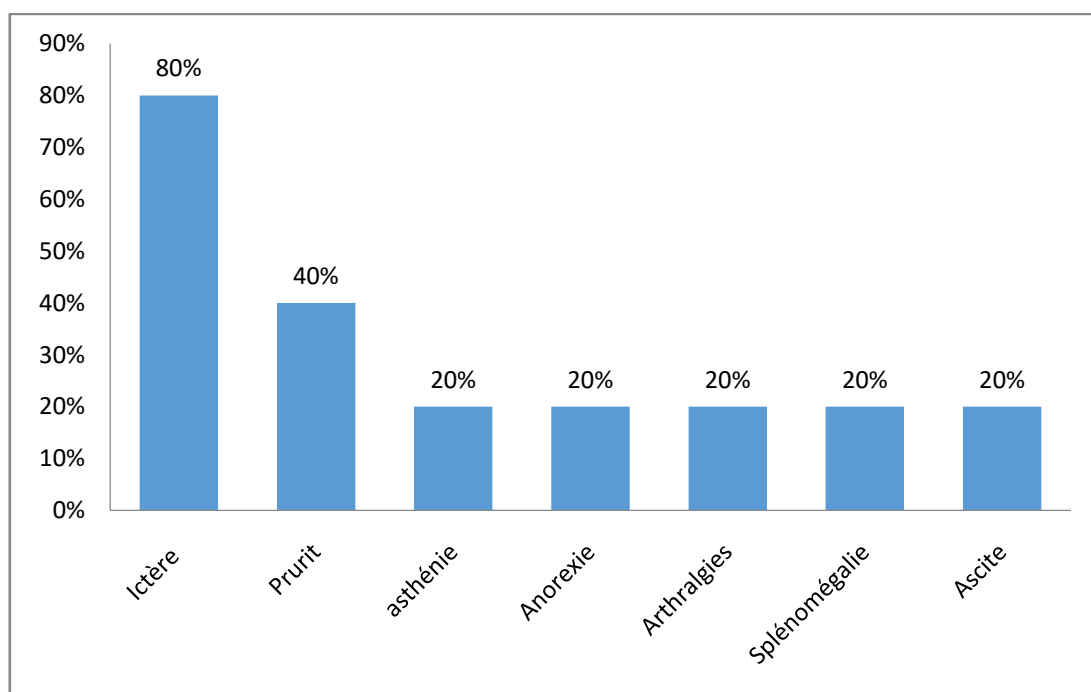


Figure 9 : répartition des manifestations cliniques de l'HAI

3. Données paracliniques :

✚ Biologie :

♣ Transaminases (ALAT ou GPT et ASAT ou GOT):

Les transaminases ont été réalisées chez tous nos patients. Une cytolyse hépatique a été constatée chez tous nos patients, avec un taux variant entre 1,5 et 22 fois la valeur normale. Une cytolyse intense (sup à 10xVN) a été retrouvée dans un cas.

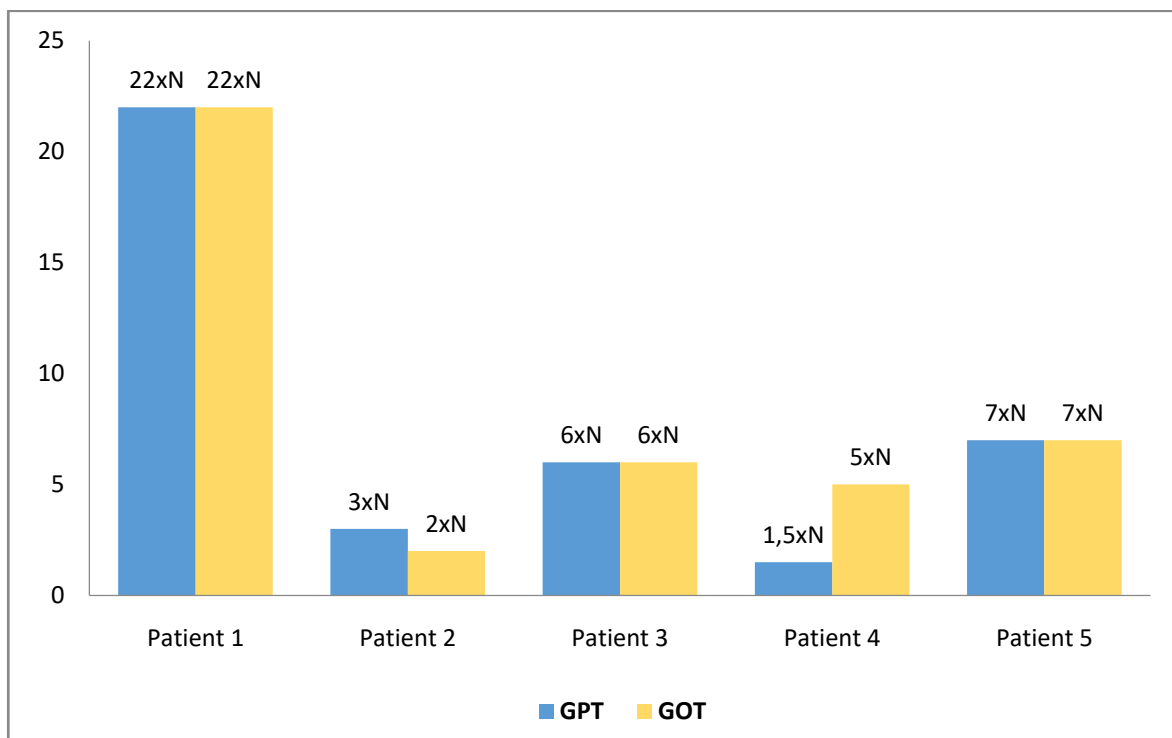


Figure 10 : taux de transaminases de chaque patient par rapport à la valeur normale

♣ Bilirubine totale et directe :

La bilirubine totale est élevée chez 4 patients, soit 80% des cas. Sa valeur varie entre 28 et 131 mg/l avec une moyenne de 73 mg/l.

La bilirubine directe est prédominante dans les 4 cas.

♣ Phosphatase alcaline (PAL) :

La PAL est augmenté (sup à 105 UI/L) chez 4 patients, soit 80% des cas. Elle varie entre 1,5 et 5 fois la normale. Un taux supérieur à 2xVN a été noté chez 2 patientes, soit 40%.

♣ Gamma Glutamyl Transférase (GGT) :

On note une élévation de la GGT chez tous nos patients dont le taux varie entre 1,5 et 13 fois la valeur normale.

2 patientes avaient un taux de GGT supérieur à 5xVN.

♣ Electrophorèse des protéines sériques (EPP) :

Réalisée chez tous nos patients, une hypergammaglobulinémie polyclonale est retrouvée dans tous les cas avec un taux variant entre 19,5 g/l et 46,2 g/l (VN 8-13,5) portant sur l'IgG .

♣ Hémogramme :

Tous nos patients ont bénéficié d'une NFS qui a objectivé :

- une pancytopenie chez 1 patient :
 - Hb à 10,6 g/dl normochromenormocytaire ;
 - Plaquettes à 92000/mm³ ;
 - GB à 1800/mm³, PNN à 1200/mm³, lymphocyte à 420/mm³.
- une thrombopénie à 55000/mm³ chez un patient.
- une bicytopenie chez 1 patient :
 - anémie à 9,3 g/dl normochrome normocytaire,
 - thrombopénie à 83000/mm³.

♣ Sérologies des hépatites virales (VHA, VHB, VHC) et autres sérologies :

Effectuées chez tous les malades, elles sont revenues négatives, éliminant ainsi une hépatite virale.

🚦 Bilan immunologique :

La recherche des auto-anticorps a été réalisée chez tous les patients.

Les anticorps antinucléaires (AAN) ont été retrouvés chez 4 patients, soit 80% des cas.

Les anticorps anti-muscles lisses (AML) ont été retrouvés chez 4 patients, soit 80% des cas.

Les anticorps anti-microsomes du foie et du rein (LKM1) ont été retrouvés chez une patiente, soit 20% des cas.

Les anticorps anti-mitochondries sont positifs chez 2 patientes, soit 40% des cas.

L'identification des auto-anticorps classe les HAI en type 1 (AAN, AML) dans 80% des cas et en type 2 (AML) dans 20% des cas.

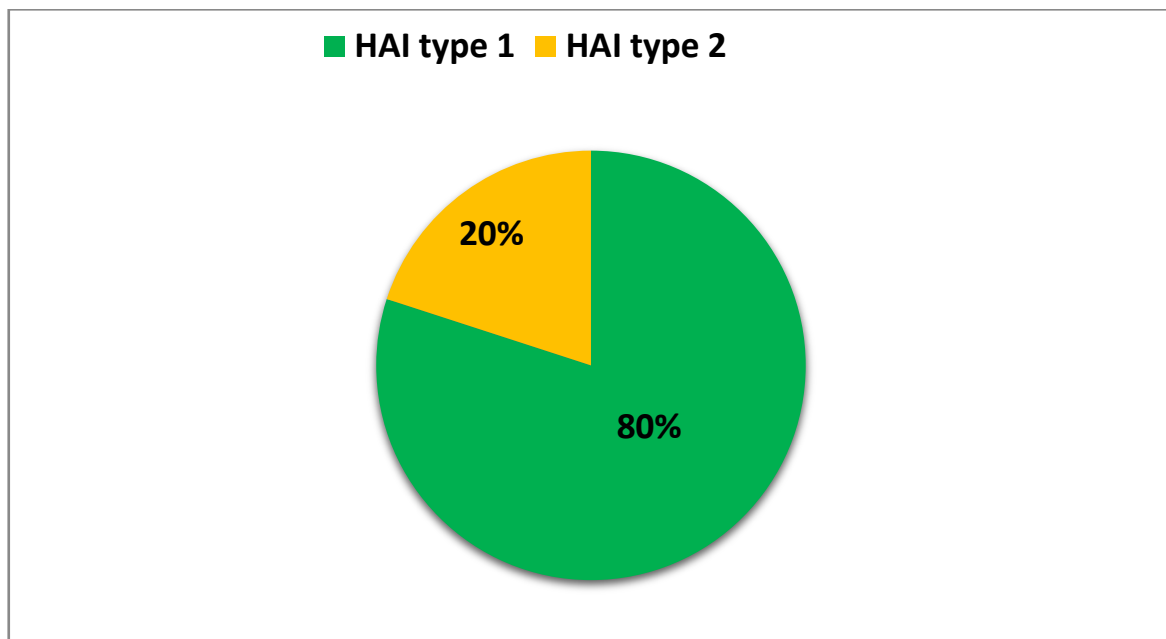


Figure 11 : classification des hépatites auto-immunes

✚ Echographie abdominale

L'échographie a été réalisée chez tous nos patients. Elle a objectivé :

- Un aspect de cirrhose hépatique avec des signes d'hypertension portal dans 2 cas ;
- Un aspect d'une hépatopathie chronique dans 1 cas.

✚ FOGD :

Effectuée chez 3 patients, motivée par la présence de signes d'hypertension portale et a montré la présence des varices œsophagiennes grade 2 sans signes rouges dans 2 cas, et revenue normale dans 1 cas.

✚ La ponction biopsie du foie (PBF) :

Réalisée dans 4 cas, elle objective un aspect morphologique d'une hépatite active fait essentiellement d'un Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire au niveau des espaces portes dans les 4 cas ; une altération des canalicules biliaires associée est retrouvée dans un cas.

4. Traitement et évolution :

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base de prednisone et azathioprine selon le schéma de thérapie combinée de la société américaine l'AASLD [59] (cas n°1 et n°2) et européenne l'EASL [52] cas n°3, n°4 et n°5) associé à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) pour les formes mixtes.

La réponse initiale au traitement était favorable dans tous les cas, marquée par une amélioration des signes cliniques et des tests hépatiques (transaminases normales ou inférieur à 2N).

L'évolution à moyen terme est marquée par une décompensation oedemato-ascitique chez une patiente ayant une HAI type 2, un tableau d'encéphalopathie hépatique chez un homme, une colite ulcéraire chez une patiente ayant un syndrome de chevauchement.

La rechute de l'HAI a été observée chez une patiente ayant reçu un traitement immunosuppresseur pendant 3 ans après une rémission clinico-biologique durable et histologique.

5. Tableau récapitulatif

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Sexe	Féminin	Féminin	Féminin	masculin	Féminin
Age de début des symptômes	36 ans	40 ans	42 ans	27 ans	48 ans
Age du diagnostic	36 ans (09 /2013)	40 ans (10/2013)	43 ans (09/2017)	30 ans (01 /2017)	48 ans (02 /2015)
Antécédents	-	-	- syndrome sec (sd de Sjörgeren) -HTA	tuberculose ostéo-articulaire et neuro-méningée traitée en 2015	-
Clinique	Ictère cholestatique	-Ictère cholestatique -prurit	Splénomégalie	-Ictère cholestatique -ascite	-Ictère cholestatique -prurit -asthénie, anorexie, arthralgies
ALAT/GPT	22N	3N	6N	1,5N	7N
ASAT/GOT	22N	2N	6N	5N	7N
BT mg /l	98	34	7,3	131	28
PAL UI/L	150	486	50	205	320
GGT UI/L	70	401	115	44	206
NFS	Hb: 14,6 Plq:280000 GB : 4100	Hb : 13 Plq:250000 GB :5000	Hb : 10,6 Plq : 92000 GB : 1800	Hb : 9,3 Plq :83000 GB :5000	Hb :12,5 Plq :55000 GB :5600
TP	90%	89%	66%	37%	53%
Gammaglobulines g/l	20	19,91	46,2	39,9	19,5
Sérologies virales	Négatives	Négatives	Négatives	Négatives	Négatives
Bilan immunologique	AAN+ AML+	AML+ Antimitochondrie +	AAN+ antiLKM1 +	AAN+ AML+	AAN+ AML+ Antimitochondrie +
Echographie	normale	normale	Aspect de cirrhose hépatique TP dilaté	Aspect de cirrhose hépatique TP dilaté	Aspect d'hépatopathie chronique

			SMG Ascite	Ascite de grande abondance	
FOGD	-	-	VO grade 2	VO grade 2	normale
Histologie	F2 A2 Infiltrats lympho- plasmocytaires au niveau des espaces portes	Infiltrats lympho- plasmocytaires au niveau des espaces portes Altération des canalicules biliaires	F2 A2 Infiltrats lympho- plasmocytaires au niveau des espaces portes Nécrose parcellaire	Aspect nécrotico- inflammatoire en 2014	Non faite (CI :thrombo pénie, TP bas)
Score diagnostique du GIHA1 révisé 1999 et simplifié 2008	-19=>DC certain -8=>DC certain	-Faible sensibilité dans les formes mixtes du score 1999 -7=>DC certain	-24=>DC certain -8=>DC certain	-15=>DC probable -7=>DC certain	-Faible sensibilité dans les formes mixtes du score 1999 -6=>DC probable (manque du critère histologique)
Diagnostic retenu	HAI type 1	Chevauchement HAI type1 et CBP	HAI type 2 Au stade de cirrhose	HAI type 1 Au stade de cirrhose	Chevauchement HAI type1 et CBP
Traitement	Prednisone (cortancyl) AZA1 (imurel) Schéma de l'AASLD	Prednisone (cortancyl) AZA1 (imurel) Schéma de l'AASLD	Prednisone (cortancyl) AZA1 (imurel) Schéma de l'EASL	Prednisone (cortancyl) AZA1 (imurel) Schéma l'EAS L	Prednisone (cortancyl) AZA1 (imurel) AUDC2 (ursolvan) Schéma de l'EASL
Evolution immédiate	Amélioration clinique Normalisation des transaminases	Amélioration clinique Normalisation des transaminases	Amélioration clinique Transaminases < 2VN	Amélioration clinique Transaminas es< 2VN	Amélioration clinique Normalisation des transaminases Diminution du cholestase
Evolution tardive	Amélioration avec rémission	Diarrhée glairo-	Ascite de moyenne	Tableau d'encéphalo-	Des poussées tous les 8-10

	entretenu. La biopsie avant l'arrêt du traitement ne montrait pas de signes inflammatoires histologiques. Rechute 3 mois après.	sanglante Et douleur abdominale, coloscopie +biopsie était en faveur d'une colite ulcéraire non spécifique. Patiente perdue de vue.	abondance Sous faible dose de corticoïde et IMUREL : stable	pathie hépatique Patient proposé pour greffe hépatique, mais devant l'amélioration clinique-biologique, le patient a été retiré du registre national	mois répondeur à des doses de corticoïdes en cures courtes
--	---	--	--	---	--

¹AZA : azathioprine

²AUDC : acide ursodésoxycholique

III. Discussion

1. Epidémiologie :

Age :

L'HAI est une affection qui peut se voir à tout âge mais particulièrement chez l'adulte jeune.

Dans notre série, l'âge du diagnostic varie entre 30 ans et 48 ans avec une moyenne de 39 ans.

Une étude menée en Algérie avait trouvé un âge moyen de 38 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 ans à 73 ans.

Une autre étude réalisée en France conclut que l'âge moyen au diagnostic était de 43 ans avec des extrêmes d'âge qui varie entre 16 ans et 75 ans.

Tableau 13 : Comparaison de l'âge du diagnostic selon différentes séries de la littérature.

Série	Nombre de cas	Age moyen	Extrêmes âge
Hakem et al [70]	50	38 ans	17 ans - 73 ans
Kchir et al [71]	32	47 ans	33 ans - 61 ans
Nguyen et al [72]	23	43 ans	16 ans - 75 ans
Notre série	05	39 ans	30 ans - 48 ans

Sexe

L'HAi est décrite comme une maladie de jeunes femmes. Une prédominance féminine a été confirmée dans presque toutes les études.

Dans notre étude, 80% des patients étaient des femmes, avec un sex-ratio de 4F/1H.

Tableau 14 : Comparaison du sexe selon différentes séries de la littérature.

Auteur	Nombres de femmes	de	Nombre d'hommes	pourcentage
Hakem et al [70]	32		18	64%
Kchir et al [71]	27		5	84%
Nguyen et al [72]	19		4	82%
Notre série	4		1	80%

2. Etude clinique :

Le délai de consultation et du diagnostic :

Dans notre série, le délai moyen entre le début des symptômes et la consultation était de 1 à 2 mois.

Par ailleurs, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était de 2 mois dans la majorité des cas de notre étude et de plus de 1 an dans 40% des cas (2 cas).

Une étude menée par Gregorio rapporte un délai diagnostique de 1 à 2 mois [67], une série indienne de Gourdas Choudhuri rapporte un délai plus long qui est de 20 mois en moyenne [68].

Le retard du diagnostic est expliqué par le caractère insidieux, fluctuant et non spécifiques des troubles, ce qui entraîne l'installation d'une fibrose importante chez la

plupart des patients. Le diagnostic précoce permet de découvrir la maladie à un stade de fibrose modérée et d'en arrêter la progression par le traitement médicamenteux immunosuppresseur.

✚ Les manifestations cliniques :

La symptomatologie clinique de l'HAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable, trois tableaux cliniques principaux peuvent être observés :

- Un tableau d'hépatite aiguë ictérique (50 % des cas) ;
- Un tableau d'une hépatopathie chronique (40 % des cas) parfois diagnostiquée au stade de cirrhose et
- un tableau insidieux (10 % des cas).

Notre étude a montré que l'HAI se manifeste dans la majorité des cas (80% des cas) par un tableau d'hépatite aiguë associant un ictère (80%), un prurit (40%), une asthénie (20%), une anorexie (20%) et des arthralgies 20% ; et par un tableau insidieux marqué par une splénomégalie découverte fortuitement (20%)

Tableau 15 : comparaison des manifestations cliniques selon les séries

Manifestations cliniques	Debbeche et al [73]	Chaouali et al [74]	Hakem et al [70]	Burgart et al [75]	Notre série
Ictère	65%	80%	72%	80%	80%
Prurit	32%	43%	22%	–	40%
Asthénie	68%	66%	96%	85%	20%
Anorexie	41%	23%	18%	–	20%
Arthralgies	33%	13%	22%	–	20%
Douleurs abdominales	17%	40%	24%	50%	–
hépatomégalie	17%	33%	56%	80%	–
splénomégalie	33%	46%	34%	–	20%

🚩 Maladies auto-immunes associées à l'HAI :

L'HAI peut être associé à d'autres maladies auto-immunes ainsi qu'à des maladies de système. Cette association a souvent été rapportée dans la littérature avec une fréquence qui varie de 26 à 40 % telles que la thyroïdite auto-immune, la maladie cœliaque, le syndrome de Goujerot-Sjogren, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète insulino-dépendant[76]. La coexistence de manifestations auto-immunes constitue un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoigne de l'existence d'un terrain génétique prédisposant commun [77]. L'HAI de type 2 se caractérise par une plus grande fréquence de maladies auto-immunes extra hépatiques.

Dans notre étude, 60 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI : 2 cas de syndrome de chevauchement (HAI type 1-CBP) (40%), 1 cas de syndrome de Goujerot-Sjogren ou syndrome sec (20%) chez une patiente ayant une HAI type 2, 1 cas de colite ulcéreuse chez une patiente ayant un syndrome de chevauchement (20%).

Une étude tunisienne menée par Chaouali et al [74] a montré que 15 sur 30 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatopathie, soit 50% des cas. Ces maladies étaient dominées par le diabète de type 1, la cirrhose biliaire primitive et l'anémie hémolytique auto-immune. Le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 6 patients, soit dans 20 % des cas.

L'étude de Debbeche et al [73] a montré que 27 patients (31 %) sur un total de 87 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatite auto-immune principalement le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Gougerot Sjögren.

Une étude brésilienne réalisée par Bittencourt et al sur un total de 143 patients atteints d'HAI a révélé que les maladies auto-immunes associées à l'HAI de type 1

étaient retrouvées avec une fréquence de 14 % et celles associées à l'HAI de type 2 avec une fréquence de 12 %.L'arthrite a été retrouvée chez la moitié des patients. Les sujets atteints d'HAI de type 1 et qui présentaient des maladies auto-immunes concomitantes étaient plus âgés [78].

Tableau 16 : Maladies auto-immunes associées à l'HAI selon les séries

Maladies A-I associées à l'HAI	Chaouali et al [74]	Debbeche et al [73]	Nguyen et al [72]	Gourdas et al [68]	Notre série
Thyroïdite A-I		8%	17,4%	7,8%	
Maladie cœliaque	3,3%				
Sd sec	13,3%	8%	4,35%	2,63%	20%
DT1	23,33%		4,35%	10,5%	
PR			4,35%	5,26%	
Sdchevauchement (CBP ou CSP)	20%		4,35%		40%
Colite ulcéreuse		3%			20%
Anémie hémolytique A-I	10%	6%			
Thrombopénie A-I	3,3%				
Lupus		4%	8,7%		
Vitiligo			4,35%	5,26%	
Maladie de Basedow			8,7%		

3. Etude paraclinique :

🚦 Biologie :

Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation de l'activité des transaminases d'intensité très variable, les valeurs sont situées entre 1,5 et 30 fois la limite supérieure de la normale.

Dans notre série, la cytolyse est retrouvée chez tous nos patients, c'est le cas dans presque toutes les études. Une cytolyse intense (sup à 10xVN) est observée dans 20% des cas, l'étude Algérienne de Hakem et al [70] révèlent une cytolyse intense dans 68 % des cas.

L'HAI est caractérisée par l'élévation polyclonale des gammaglobulines, en particulier l'immunoglobuline G (IgG) située entre 1,2 et 3 fois la valeur supérieure de la normale [20]. Cette élévation est importante lors des périodes d'activité de la maladie et peut ensuite revenir à la normale spontanément.

Dans notre série, l'hypergammaglobulinémie est présente dans tous les cas, elle est de type polyclonale et prédomine sur les IgG et elle est supérieure à 30 g/l dans 40% des cas. Dans la série de Gregorio et al [67], 80% des patients avaient un taux élevé des IgG. Dans la série de Hakem et al [70], l'hypergammaglobulinémie est retrouvée dans 38% des cas, elle est majeure (30 g/l voir 70 g/l) dans 58% des cas.

La recherche de certains auto-anticorps est l'un des éléments essentiels du diagnostic de l'HAI. Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti muscles lisses (AML) (AAN et AML : auto-Ac définissant l'HAI type 1) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti cytosol (anti-LC)(anti-LKM1 et anti-LC : auto-Ac définissant l'HAI type 2).

Dans notre série 80% des patients ont des AAN et AML positifs et 20% des anti-LKM1 positifs. L'HAI de type 1(AAN, AML) est plus fréquente par rapport à l'HAI de type 2 (anti-LKM1).

Ces résultats rejoignent ceux trouvés dans la littérature. Dans la série de García Romero et al 71,42% des patients ont des AML positifs et 28.57% des anti-LKM1 positifs [79]. Plusieurs autres études rapportent une prédominance de l'HAI de type 1.

Tableau 17 : Comparaison des principaux auto-Ac associées aux HAI selon les séries

Auto-ac	García Romero et al [79]	Rodrigues et al [80]	GourdasChoudhuri et al [68]	Dehghani SM et al [81]	Notre série
AAN		66,7%		22,6%	80%
AML	71,42%	52,8%	63,16%	41,5%	80%
Anti-KLM1	28,57%	3%	39,4%	15%	20%
Anti-LC					
HAI séronégative		7,6%		29,9%	

Histologie :

L'examen anatomopathologique de la biopsie hépatique est un élément clé pour le diagnostic d'HAI. Il apprécie aussi l'importance de la fibrose (en effet une cirrhose est présente dès la première biopsie dans environ 25% des cas) et contribue à éliminer d'autres causes ou une hépatopathie associée (CBP, CSP). Il intervient pour le pronostic et parfois pour guider le traitement.

Dans notre étude les signes d'une hépatite chronique active sont retrouvés dans 3 cas, une altération des canalicules biliaires et une cholestase marquée associée aux signes d'HAI sont retrouvées dans un cas.

Une étude menée par R.Oettinger rapporte que 32% présentent une hépatite chronique active, tandis que 52% des patients présentent des signes histologiques de cirrhose.

L'étude de Hakem et al conclut que la sévérité des lésions histologiques apparaît plus marquée pour les HAI de type 2.

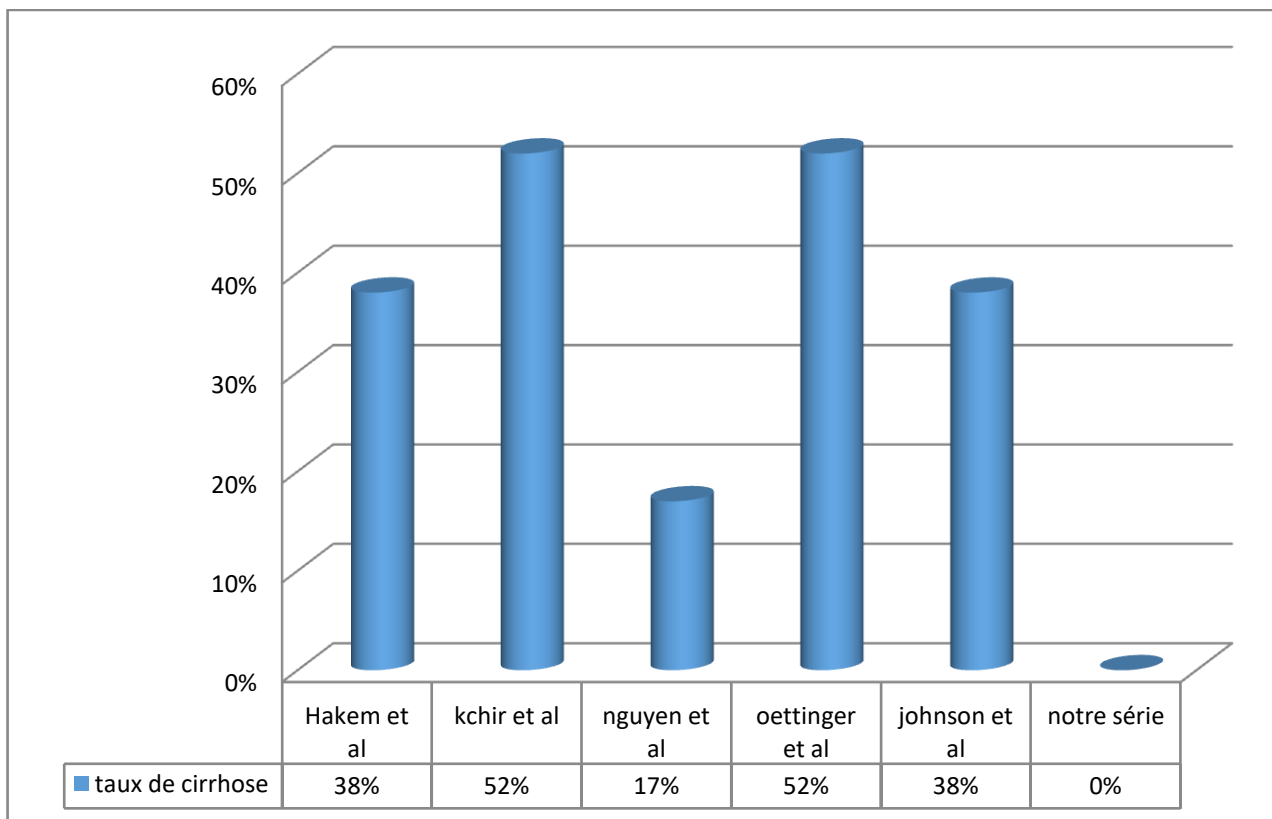


Figure 12 : Taux de cirrhose définie histologiquement dès la 1^{ère} PBH selon les séries

4. Traitement et évolution :

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.

L'une des caractéristiques de l'HAI est sa bonne corticosensibilité. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation d'un corticoïde de 1^{ère} génération (prédnisone ,prédnisolone)(0,5 à 1 mg/kg/j) associé ou non à l'azathioprine (1 à 2 mg/kg/j). La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base de prednisone et azathioprine selon le schéma de thérapie combinée de l'AASLD [59] et l'EASL [52] , associé à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) pour les formes mixtes.

La réponse thérapeutique est appréciée généralement sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voire normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines) [56]. Le traitement d'attaque permet d'obtenir une amélioration biochimique dans 80% des cas en 2 semaines [47]. La réponse histologique est retardée de 6 à 12mois par rapport à la réponse biochimique [56].

Dans notre série, la réponse initiale au traitement était favorable dans tous les cas marquée par une amélioration des signes cliniques et des tests hépatiques (transaminases normales ou inférieur à 2N, diminution du cholestase pour les formes mixtes) dès les deux premières semaines du traitement. Dans la série de Nguyen, la réponse au traitement était bonne dans 94 % des cas [72].

L'évolution à moyen terme est marquée par une décompensation oedemato-ascitique chez une patiente ayant une HAI type 2, une encéphalopathie hépatique chez

un homme, une colite ulcérationnelle chez une patiente ayant un syndrome de chevauchement.

Au cours des premières années de troubles apparents de l'HAI (3-5 ans), les MAI extra-hépatiques passent de 26 à 46 % [84,85].

Tous patients confondus, on estime que le risque de rechute est de l'ordre de 80% à trois ans, trois fois sur quatre dans les six premiers mois mais il peut survenir des années plus tard [63]. 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 (persistance d'une hépatite d'interface : taux de récurrence 100%, histologie strictement normale : taux de récurrence 20%) [64].

Dans notre étude, la rechute de l'HAI est observée chez une patiente ayant reçu un traitement immunosuppresseur pendant 3 ans, survenue 3 mois après l'arrêt du traitement avec une histologie normale réalisée juste avant l'arrêt du traitement.

Une étude de Kanzler et al conclut qu'un traitement de plus de 4 ans augmente considérablement les chances de rémission prolongée par rapport à un traitement de deux ans [83].

CONCLUSION

L'hépatite auto-immune est une maladie relativement rare dont l'étiologie reste imprécise, grave par son potentiel cirrhogène.

Il faut penser au diagnostic devant toute hépatite aiguë ou chronique sans étiologies évidentes, particulièrement chez la femme.

Les critères diagnostiques du score simplifié (auto-anticorps, IgG, biopsie hépatique et sérologies virales) s'avèrent très spécifiques pour le diagnostic des hépatites auto-immunes.

L'association de l'HAI à d'autres maladies auto-immunes est très fréquente nécessitant une recherche systématique.

Les traitements immunosuppresseurs sont souvent efficaces et permettent fréquemment de prévenir la progression vers la cirrhose.

L'arrêt définitif du traitement n'est envisagé que lorsque les transaminases et les gammaglobulines sont normales et après la réalisation d'une biopsie hépatique.

RESUMES

RESUME :

Introduction :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie. Elle est relativement rare et d'étiologie inconnue, et affecte les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques et sur l'absence d'autres causes. Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire et la cirrhose. Un traitement immunosuppresseur permet habituellement de contrôler l'évolution de la maladie.

Objectif :

L'objectif de notre travail est d'analyser le profil épidémiologique, clinique, para clinique, thérapeutique et évolutif de cette affection chez l'adulte à travers une étude rétrospective incluant 5 cas d'HAI suivis au Service de Médecine Interne au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) sur une période de 05 ans de janvier 2013 à décembre 2017.

Résultats :

L'âge de nos patients varie entre 30 ans et 48 ans avec une moyenne de 39 ans. On note une nette prédominance féminine (4 femmes et un homme). Les signes cliniques sont dominés par l'ictère, retrouvé chez 4 patients soit 80% des cas. Il est de type cholestatique avec des selles décolorées et des urines foncées.

L'ictère est accompagné : d'un prurit chez 2 patientes ; d'une asthénie, anorexie et arthralgies chez une patiente ; d'une ascite chez un patient. Une splénomégalie de découverte fortuite est retrouvée chez une patiente.

Sur le plan biologique, une cytolysé hépatique a été retrouvée chez tous nos patients, avec un taux variant entre 1,5 et 22 fois la valeur normale. Un cholestase biologique marqué ($PAL > 2 \times N$, $GGT > 5 \times N$) a été constaté chez 2 patients, une hypergammaglobulinémie polyclonale est retrouvée dans tous les cas avec un taux variant entre 19,5 g/l et 46,2 g/l prédominante sur IgG .

Sur le plan immunologique, l'HAI était de type 1 (AAN, AML) dans 80% des cas et de type 2 (anti-LKM1) dans 20% des cas.

Sur le pan histologique, un aspect morphologique d'une hépatite active en faveur d'une l'HAI est retrouvé dans 3 cas, une altération des canalicules biliaires associée aux signes d'HAI est retrouvée dans un cas.

60 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI : 2 cas de syndrome de chevauchement (HAI type1-CBP) (40%), 1 cas de syndrome de Goujerot-Sjogren ou syndrome sec (20%) chez une patiente ayant une HAI type 2, 1 cas de colite ulcéraire chez une patiente ayant un syndrome de chevauchement (20%).

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base de prednisone et azathioprine associé à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) pour les formes mixtes. La réponse initiale au traitement était favorable dans tous les cas, 2 patients ont présenté des complications : une décompensation oedemato-ascitique chez une patiente ayant une HAI type 2, un tableau d'encéphalopathie hépatique chez un homme. La rechute de l'HAI a été observée chez une patiente ayant reçu un traitement immunosuppresseur pendant 3 ans après une rémission clinico-biologique durable et histologique.

SUMMARY :

Introduction

Autoimmune hepatitis (HAI) is a chronic inflammatory condition of the liver. It is relatively rare and of unknown etiology, and affects children and adults of all ages, with a clear predominance of women. The mode of presentation is very polymorphic, ranging from incidental discovery to acute liver failure. Diagnosis is based on the presence of hypergammaglobulinemia, specific autoantibodies and inflammatory and necrotic histological lesions and the absence of other causes. Its spontaneous evolution in the absence of treatment is towards hepatocellular insufficiency and cirrhosis. Immunosuppressive therapy usually helps to control the course of the disease.

Goal :

The aim of our work is to analyze the epidemiological, clinical, para-clinical, therapeutic and evolutionary profile of this condition in adults through a retrospective study including 5 cases of HAI followed at the Internal Medicine Service within the department. Military Hospital Moulay Ismaïl Meknes (HMMI) over a period of 05 years from January 2013 to December 2017.

Results:

The age of our patients varies between 30 and 48 years with an average of 39 years. There is a clear predominance of women (4 women and one man).

The clinical signs are dominated by jaundice, found in 4 patients, ie 80% of cases. It is cholestatic with discolored stools and dark urine.

Jaundice is accompanied by: pruritus in 2 patients; asthenia, anorexia and arthralgia in one patient; of ascites in a patient. A splenomegaly of chance discovery is found in one patient.

Biologically, hepatic cytolysis has been found in all our patients, with a rate varying between 1.5 and 22 times the normal value. A marked biological cholestasis (PAL > 2 × N, GGT > 5 × N) was observed in 2 patients, a polyclonal hypergammaglobulinemia is found in all cases with a rate varying between 19.5 g / l and 46.2 g / l predominant on IgG.

Immunologically, HAI was type 1 (AAN, AML) in 80% of cases and type 2 (anti-LKM1) in 20% of cases.

On the histological panel, a morphological aspect of active hepatitis in favor of HAI is found in 3 cases, an alteration of the biliary canaliculi associated with signs of HAI is found in one case.

60% of patients had at least one autoimmune disease associated with HAI: 2 cases of overlap syndrome (HAI type1 –CBP) (40%), 1 case of Guzerot–Sjogren syndrome or dry syndrome (20%) in a patient with HAI type 2.1 ulcerative colitis in a patient with an overlap syndrome (20%).

All patients received immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) for mixed forms. The initial response to treatment was favorable in all cases, 2 patients had complications: oedemato–ascitic decompensation in a patient with HAI type 2, a table of hepatic encephalopathy in a man. The relapse of HAI was observed in a patient who received immunosuppressive therapy for 3 years after a durable and histological clinical–biological remission.

ملخص:

مقدمة:

التهاب الكبد المناعي الذاتي (HAI) هو حالة التهابية مزمنة في الكبد. وهو مرض نادر نسبيا وغير معروف ، ويؤثر على الأطفال والبالغين من جميع الأعمار ، مع أغلبية واضحة للنساء. علامات متعددة الأشكال جدًا ، بدءًا من اكتشاف عرضي عن طريق الصدفة إلى الفشل الكبدي الحاد. يعتمد التشخيص على وجود فرط غاماغلوبولين الدم ، ووجود أجسام مضادة محددة ، وأفات نسيجية التهابية ونخرية وغياب أسباب أخرى. تطورها العفوي في غياب العلاج يتم نحو الفشل الكبدي وتليف الكبد. العلاج الدوائي عادة يساعد على التحكم في تطور المرض.

الهدف:

الهدف من عملنا هو تحديد خصائص هذا المرض الوبائية، السريرية، التقويمية، العلاجية والتطورية لدى البالغين من خلال دراسة ل 5 حالات التهاب كبد مناعي ذاتي داخل مصلحة الطب الباطني التابع للمستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس (HMMI) على مدى 5 سنوات من يناير 2013 إلى ديسمبر 2017.

النتائج:

يتراوح عمر مرضانا بين 30 و 48 سنة بمتوسط 39 سنة. هناك اغلبية واضحة للنساء (4 نساء ورجل واحد). يهيمن اليرقان على العلامات السريرية الموجودة في 4 مرضى ، أي 80٪ من الحالات. يرافق اليرقان: حكة عند مريضان ؛ الوهن، فقدان الشهية والألم المفصلي عند مريض واحد ؛ استسقاء عند مريض واحد. تم العثور على تضخم الطحال عن طريق الصدفة عند مريض واحد. من الناحية البيولوجية ، تم العثور على خلل في الكبد في جميع الحالات ، مع معدل يتراوح بين 1.5 و 22 ضعف القيمة العادية. ركود صفراوي هام ($GGT > 5 \times N$ و $PAL > 2 \times N$) لوحظ عند مريضان ، تم العثور على فرط غاما غلوبولين الدم بولكلونل في جميع الحالات مع معدلات متفاوتة ما بين 19.5 غرام / لتر و 46.2 غرام / لتر مع سيطرة IgG. من الناحية المناعية، التهاب الكبد المناعي من النوع الأول لوحظ في 80 ٪ من الحالات و من النوع 2 في 20 ٪ من الحالات. من الناحية النسيجية ، تم العثور على جانب مورفولوجي لالتهاب الكبد النشط في 3 حالات ، و على تغيير في القناة الصفراوية في حالة واحدة.

60٪ من المرضى يعانون من مرض واحد على الأقل من امراض المناعة الذاتية مرافقة لالتهاب الكبد المناعي حيث تم العثور على حالتان من متلازمة التداخل (HAI type1-CBP) (40 ٪)، حالة واحدة من متلازمة شوغرن (20 ٪)، حالة واحدة من التهاب القولون التقرحي (20 ٪).

تلقى جميع المرضى علاج ا دوائيا يتضمن بريدنيزون والأزوثيوبرين جنبا إلى جنب مع حمض ursodeoxycholic (UDCA) بالنسبة لمتلازمة التداخل. الاستجابة الأولية للعلاج كانت ايجابية في جميع الحالات ، لوحظ لدى مريضان بعض المضاعفات: استسقاء لدى مريضة مصابة بالتهاب الكبد المناعي من النوع الثاني ، مضاعفات دماغية كبدية لدى مريض. وقد لوحظ رجوع المرض لدى حالة تلقت العلاج المناعي لمدة 3 سنوات بعد استقرار سريري وبيولوجي ونسجي.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmunepaediaticliverdisease. World J Gastroenterol 2008;14:3360-7.
- [2]. Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. J Hepatol 2004;40:904-9.
- [3]. Dumortier J, Torres Arita C et al. Long term treatment reduction and steroid withdrawal in children with autoimmune hepatitis. A single centre experience on 55 children. Eur J GastroenterolHepatol 2009 (sous presse).
- [4]. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? AutoimmunRev2004;3(1):61-9.
- [5]. Elkayam O, Levartovsky D, Brautbar C et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. Am J Med 1998;105:484-7.
- [6]. Fernando Alvarez, Montréal L'hépatite autoimmune PEDIATRICA Vol. 16 No. 6 2005
- [7]. Krawitt el autoimmune hepatitis N Engl J Med 2006 ; 354 :54-66
- [8]. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.
- [9]. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P: Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2014;60:612-617.
- [10]. Lee YM, Teo EK, Ng TM, Khor C, Fock KM: Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women. J GastroenterolHepatol 2001;16:1384-138

- [11]. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV: Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
- [12]. Blachier, M., et al., The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 2013. 58(3): p. 593–608.
- [13]. Lim, K.N., et al., Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol*, 2001.96(12): p. 3390–3394.
- [14]. Wong, R.J., et al., The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J ClinGastroenterol*, 2012. 46(2): p. 155–61.
- [15]. Hurlburt, K.J., et al., Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(9): p. 2402–7.
- [16]. G. Mieli-Vergani, D. Vergani Autoimmunepaediatic liver disease *World J Gastroenterol.*, 14 (2008), pp. 3360–3367
- [17]. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmunepaediaticliver.
- [18]. Dumortier J, Torres Arita C et al. Long term treatment reduction and steroid withdrawal in children with autoimmune hepatitis. A single centre experience on 55 children. *Eur J GastroenterolHepatol* 2009 (sous presse).
- [19]. KrieseS.Heneghan MA autoimmune hepatitis . *Medicine* 2011; 39:580–4.
- [20]. Krawitt El. Autoimmunehepatitis. *N Engl J Med* 2006 ; 354:54–66.
- [21]. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*2011 ;55 : 171–82
- [22]. European Association for the Study of the Liver. Electronic address. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 971–1004.

- [23]. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011 ; 60 :1611–29.
- [24]. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 2193–213.
- [25]. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, Mulder CJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015 ; 66 : 351–62.
- [26]. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 169–76.
- [27]. Washington MK, Manns MP. Autoimmune hepatitis. in *Mac Sween's Pathology of the liver* (6th edition, Burt A, Portmann B, Ferrell L Eds) Churchill Livingstone, elsevier, 9 : 467–90.
- [28]. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 696–9
- [29]. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis : clinical challenges. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1502–17.
- [30]. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD : results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2012 ; 6 : 379–85.
- [31]. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis : clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 2040–8.

- [32]. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*2008 ; 48 : 169–76.
- [33]. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*1999 ; 31 : 929–38.
- [34]. European Association for the Study of the Liver. Electronic adresse. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 971–1004.
- [35]. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001 ; 49 : 589–94.
- [36]. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*2008 ; 48 : 169–76.
- [37]. 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.
- [38]. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000 ; 355 : 1510–5.
- [39]. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol*2000 ; 33 :208–15.
- [40]. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 668–77.
- [41]. 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

- [42]. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis : clinical challenges. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1502-17.
- [43]. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001 ; 49 : 589-94.
- [44]. Poupon R. Les overlap syndromes: Hépatite auto-immune-Cirrhose biliaire primitive; Hépatite auto-immune-Cholangite Sclérosante primitive. *Presse Med* 2001 ; 30 : 25-7.
- [45]. Denizaut G, Ballot E, Johanet C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37 (1): 105-7.
- [46]. 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.
- [47]. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.
- [48]. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.
- [49]. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.
- [50]. 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.
- [51]. 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

- [52]. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 971–1004.
- [53]. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 2193–213.
- [54]. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97.
- [55]. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1198–206.
- [56]. 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.
- [57]. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 848–57.
- [58]. 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.
- [59]. Manns MP Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010 ; 132:1–107.
- [60]. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 36 [2] : 479–97.
- [61]. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002 ; 35 : 890–7.

- [62]. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 141–7.
- [63]. 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.
- [64]. 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.
- [65]. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011 ; 60 : 1611–29.
- [66]. Hartl J, Ehlken H, Weiler–Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 642–6.
- [67]. Gregorio GV;Portman B,McCartney ,M.Mowat AP, Vergani D . Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 years experience. *Hepatology* 1997;25; 541–7.
- [68]. 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
- [69]. Cynthia Levy. Advances in Cholestatic Liver Diseases, An issue of Clinics in Liver Disease, dans Clinics in Liver disease, ed Elsevier Health Sciences, 2016, 106–109.

- [70]. Hakem D, Berrah A, Berkane S et al., Auto-immune chronic active hepatitis: anatomoclinic's study of 50 patients. *Rev Med Interne* 2005 ; 26: 858-865.
- [71]. H. Kchir, N. Maamouri, N. Belkahla, H. Ouerghi, F. Ben, Hariz, S. Chouaib, H. Chaabounia, N. Ben Mami. . Les hépatites auto-immunes de l'adulte : a propos de 32 cas, Tunisie. *Revue de médecine interne* 2010 ; S166-S167
- [72]. Y. Nguyen, S. Hillaire , I. Marroun, M. Roumier, T. Sené, A.-M. Piette , D. Cazals-Hatem, M. Morcelet, J.-E. Kahn. Hépatite auto-immune : série monocentrique de 23 cas suivis en médecine interne, France. *Revue de médecine interne* 2010 ; A52
- [73]. Debbeche R, Maàmouri N, Ajmi S et al. L'hépatite Auto-Immune En Tunisie, Étude Multicentrique Rétrospective de 83 cas. *La tunisieMedicale* 2010 ; 11: 834 - 840.
- [74]. MarwaChaouali, RadhiaKochkar, AymenTezeghdenti, AmiraMessadi, Mouna ben Azaiez, Awateflagh, Ezzeddineghazouani, Hatem ben Abdallah, Mohamed Nabil Abdelli, Basmayacoubi-Oueslati. Hépatite auto-immune chronique de l'adulte :étude clinique de 30 patients tunisiens 2014 ; 60-66
- [75]. Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J et al., Recent-onset auto-immune hepatitis, Biopsy findings and clinical correlations. *Am J SurgPathol* 1995: 699-708.
- [76]. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al., Overlap syndromes:the International Auto-immune Hepatitis Group (IAIHG) positionstatement on a controversial issue. *J Hepatol*2011 ; 54 : 374-385.
- [77]. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G et al., Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2011: 653-664.
- [78]. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G et al., Frequency of concurrent auto-immune disorders in patients with auto-immune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J ClinGastroenterol*2008 ; 42: 300-305.

- [79]. R. García Romero, J. Martín de Carpi, C. Bernal Cuartas, S. PinillosPisón and V. VareaCalderón Autoimmune hepatitis in pediatric patients REV ESP ENFERM DIG (Madrid) Vol. 99. N. ° 5, pp. 255–258, 2007
- [80]. Alexandre Rodrigues Ferreira, MarizaLeitão 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
- [81]. Seyed–Mohsen Dehghani, MD; Mahmood Haghghat, MD; Mohammad–Hadilmanieh, MD; Nasser Honar, MD; Amir–MasoudNegarestani, MD; AbdorrasoulMalekpour, MD; MehranHakimzadeh, 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
- [82]. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010; 139:58-72.
- [83]. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zumBuschenfeld KH, Lohse AW. 159 Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. J Hepatol2001;34:354–5
- [84]. Duclos–Vallée JC, Yamamoto AM, Buffet C. Formes frontières et syndromes de chevauchement dans les maladies autoimmunes du foie : de quoi s’agit-il ? Hepato–Gastro–Enterologie 2000;;85–92.
- [85]. Tomsic M, Ferlan–Marolt V, Kverder T, Hojker S, Rozman B. Mixed connectivite tissue diseases associated with auto–immune hepatitis and thyroiditis. Ann Rheum Dis 1992;51:544–6.