

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

ANNEE : 2017T

HESE N°:262

**HEPATITES AUTO-IMMUNES
ET LA MODIFICATION DU MICROBIOTE
COMMENSAL**

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :...../..... / 2017

PAR

Mr NGUADI JAOUAD

Né le 23 Décembre 1991 à GUERCIF

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat

Pour l'Obtention du doctorat en médecine

MOTS CLES :Anti-actine, Antinucléaires, Anti-LKM1, Anti-LC1, Anti-SLA

JURY :

Mr. M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme S.EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mr. M.OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

Mme. S.TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31



بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V



Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charaki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale



Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale



Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-physiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée ABDELATAH EL OUARRAK

Inspecteur général des Forces Armées Royales

En témoignage de mes plus hautes considérations.

A

Monsieur le Médecin Général de brigade M. ABDELKRIM MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Inspecteur du service de santé des Forces Armées Royales

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel- Major HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie

Médecin chef de l'HMIMV-Rabat

C'était un grand honneur que d'être Elève Officier Médecin dans l'école que vous dirigiez.

Mes mots ne sauraient dire ma fierté.

Je vous prie, Monsieur, de croire à ma profonde gratitude, et en mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major MOHAMMED ABBAR

Professeur d'urologie

Médecin chef de l'HMMI-Meknès

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major KHALID SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Médecin chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de mes sentiments les plus distingués.

A

Monsieur le Médecin Colonel BAITE ABDELOUAHED

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

C'était un honneur et une chance inouïe que d'apprendre dans votre service. Je vous prie, Monsieur de croire en mes sentiments les plus distingués.

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie cette thèse



A ma très chère mère

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement
et votre courage sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous
réconforter et nous montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous
ne manquions de rien.*

Vous êtes une mère formidable.

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne
santé et le bonheur.*



A mon très cher père

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifices déployés
pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et
moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour
nous.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter
sur nous-mêmes.*

*vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père
Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il
t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*



A ma grand-mère Fatna

Ce travail est le résultat de tes prières incessantes et de ton amour.

Tu adorais me voir en train d'apprendre et tu étais toujours présente pour que je ne me déconcentre pas.

A mon cher frère

Mohamed

Tu me manques énormément et chaque jour qui passe je ne cesse de remémorer tous les bons moments passés ensemble.

Sois assuré de toute mon affection et ma tendresse, avec tous mes souhaits de réussite dans ta vie privée et professionnelle.



***A LA PLUS BELLE FILLE, MA PETITE SŒUR
NASSIRA***

*Pour ta gentillesse, ta tendresse et ta serviabilité, avec mes
vœux de succès et de réussite dans tes examens.*

*Que Dieu te réserve le meilleur avenir et beaucoup de
bonheur .*

A MES SŒURS NEZHA ET FATIMA

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous
dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde .*

A mon cher cousin Youssef Chihib

*Tu as été d'une gentillesse et d'une serviabilité remarquables.
Je t'en serai toujours reconnaissant. Je vous souhaite le bonheur
du monde toi , ta femme et la petite Hajar.*



*A la mémoire de mon oncle CHIHIB AYAD et ma tante
CHIHIB AICHA*

*Je regrette votre disparition.
Que ce travail soit des prières pour
que votre âme repose en paix,
Je vous aime beaucoup.*

A MES TANTES ZAHRA, ZOUBIDA ET JAMAA

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous
souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.
Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon
amour, ma gratitude et mon grand attachement.*

A MES COUSINS Que Dieu vous bénisse.



*A mes chers amis Achour Mohammed, Anas Hadari, Benamar
Founas , Chiguer Mourad ET Salma Moutamanni*

*Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours. Vous
étiez toujours présents pour me soutenir, m'écouter et me gâter,
vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serez toujours
reconnaissant. je vous aime mes amis et je vous dédie ce modeste
travail.*

*A MES CHERS PROFESSEURS CHABBI HASSANE,
OUNJLI IDRIS, et ACHOURI NAIMA.*

Aux Elèves Officiers Médecins promotion 2010

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



A MES PROMMOTINNAIRES INTERNES

CHU : LAHLOU NOUREDDINE, MOUNIR ABABOU

*A MES AMIS : ENNMER MOUHAMED, BADR
AMRANI , BOUTHAINA MESMOUDI, HIND OUBIHI
ET JIHANE BELKADI.*

*A MES AMIS D'ENFANCE RACHID EL HESSAINI, et
YAAGOUBI OTMANE*



*A MES ONCLES YAAGOUB, AHMED, IDRIS et
BOUZIANE*

A mon beau-frère Idriss

A mon beau-frère Abdelkader

A mes amis Zouhair, Jaouad, Aissa, Yassine, Mounir

A la mémoire de mes grands-parents.

A la mémoire de mon oncle Elhoussaine et ses fils

A la famille Akil, et la famille Yaagoubi

A ma petite ville Guercif

A mes enseignants

A ma chère tante Fatima Bencheikh

A tous les AMIRIENS,

Aux internes CHU militaires



*A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux qui m'ont transmis
leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux connus ou inconnus
qui vont feuilleter un jour ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible
tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer
le bien être physique, psychique et social.*

*A tous les malades... que Dieu nous
aide à apaiser vos souffrances...*

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du
cœur.*



A toute la famille Nguadi

A toute la famille Chihib



Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. J'ai été très touchée par l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Mme le professeur Sakina EL HAMZAOUI
Professeur de microbiologie*

Merci d'avoir accepté de travailler avec moi sur le sujet de cette thèse, et de m'avoir aidé dans sa réalisation. J'ai eu tout l'honneur à travailler sous votre direction. Vous avez été ma conseillère dans ce travail durant toutes les étapes de son élaboration, me recevant en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance, et répondant à tous mes doutes et toutes mes questions. Votre disponibilité, votre haute compétence, votre gentillesse et votre passion du savoir méritent toute admiration. Merci pour tout l'accompagnement, pour vos conseils de vie et merci de croire en moi. Dès ma deuxième année, j'ai été marquée par l'excellente qualité et la fluidité de vos cours ainsi que votre rigueur, votre amabilité et les conseils pertinents que vous nous avez prodigué, nous jeunes étudiants. J'ai énormément de chance d'avoir enfin pu trouver ce « bon professeur qui suggère plutôt qu'impose, et qui donne à son élève l'envie d'enseigner lui aussi».

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon profond respect et ma très haute considération.



A notre maître et juge de thèse
le Professeur OUKABLI Professeur de
d'Anatomie pathologique

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect.



A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur en Hématologie biologique

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail, maître, en gage
de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de
siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression
de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance
de mon respect et ma considération.*



A notre maitre et juge de thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

*Au delà de vos remarquables qualités professionnelles,
je rend hommage à votre générosité, votre gentillesse
et votre savoir faire.*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et l'amabilité de votre accueil.*

Vous nous avez honoré par votre présence ce jour.

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de mon grand respect et mes vifs remerciements.*



LISTE DES ABREVIATIONS

AAN: anticorps antinucléaires

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ALAT : alanine aminotransferase

AntiLC1 : anti liver cytosol de type 1

AntiLKM 1 : anti liver kidney microsome de type 1

AML : antimuscles lisses

ASAT : aspartate aminotransferase

CBP : cirrhose biliaire primitive

CSP : cholangite sclérosante primitive

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

HAI : hépatites auto-immunes

HLA : human leukocyte antigen

HVB : hépatite virale B

HVC : hépatite virale C

IAIHG : International Autoimmune Hepatitis Group

IFI : immunofluorescence indirecte

Ig : immunoglobuline

p-ANCA : anticorps anticytoplasme de polynucléaire neutrophile

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	1
II- METHODOLOGIE :.....	1
II-1 Stratégie de recherche et sélection des articles	1
II-2 Critères d'éligibilité	1
III-HISTORIQUE.....	2
IV-RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :.....	3
V.EPIDEMIOLOGIE :.....	8
V-1-Fréquence.....	8
V-2.Répartition selon l'âge	8
V-3.Répartition selon le sexe	9
VI- Etiopathogénie :.....	9
VI-1. Concept d'auto-immunité.....	9
VI-2.Rôle des lymphocytes T:	9
VI-3. Génétique.....	10
VI-3-1. Gènes de susceptibilité:.....	10
VI-3-2. Gènes de sévérité:	11
VI-4. Facteurs déclenchants	11
VI-5 : Modification de la flore commensale :.....	12
VII.Diagnostic Positif :	15
VII-1.Clinique :	15
VII-1-1 Mode de présentation.....	15
VII-1-2 Evolution et complications :.....	17

VII-1-3. Pronostic	18
VII-2. Paraclinique :.....	18
VII-2-1.Biologie :.....	18
VII-3. Scores diagnostiques :	28
VII-3-1.Critères diagnostiques négatifs.....	28
VII-3-2.Critères diagnostiques positifs :.....	29
VII-3-3.Score diagnostique d'hépatite auto-immune :	30
VII-4.-Classification des hépatites auto-immunes	35
VII-4-1.-HAI de type 1	35
VII-4-2.-HAI de type 2	36
VII-4-3. Difficultés dans l'interprétation de la présence d'auto-anticorps...	37
VII-4-4Autres formes d'hépatite auto-immune :	38
VII-5-Diagnostic des hépatites auto-immunes en pratique.....	39
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	40
VIII-1. Hépatites virales :.....	40
VIII-2. Hépatites médicamenteuses :	40
VIII-3. Hépatopathies chroniques métaboliques :	40
VIII-4. Hépatite alcoolique :	41
VIII-5. Cirrhose biliaire primitive	41
VIII-6. Cholangite sclérosante primitive.....	41
VIII-7. Lupus érythémateux systémique.....	42
IX. Approche thérapeutique :	42
IX-1.Indications du traitement	43
IX-2. Traitement de référence	45
IX-3. Peut-on arrêter le traitement ?	50

IX-4. Autres traitements :.....	51
IX-5 Traitement des rechutes.....	53
IX-6.-Un cas particulier : la grossesse	54
CONCLUSION	55
RESUME.....	56
REFERENCES	59

I-INTRODUCTION

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont un groupe hétérogène de maladies de cause(s) inconnue(s), caractérisées par des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps particuliers et une grande sensibilité aux corticoïdes. Décrite initialement dans les années 1950, l'association à d'autres maladies auto immunes a été rapidement reconnue et le terme «hépatite lupoïde» a été longtemps adopté en raison de la présence d'anticorps antinucléaires. Cette appellation a été abandonnée car il est maintenant bien établi que l'atteinte hépatique sous forme d'HAI n'est pas une manifestation habituelle du lupus.

Les hépatites auto-immunes sont des affections rares et constituent 3 à 5% des hépatites chroniques. Elles atteignent principalement la femme jeune, mais n'épargnent pas le sexe masculin et comportent deux pics de fréquence, l'un dans l'enfance et l'adolescence, l'autre après la ménopause vers la soixantaine.

II- METHODOLOGIE :

II-1 Stratégie de recherche et sélection des articles

Nous avons identifié les articles originaux publiés entre 1950 et 2017 indexés dans Medline en utilisant dans PubMed les termes de recherche « hépatites auto-immunes » en MeSH (Medical Subject Healing) terme et un terme relatif au microbiote commensal.

II-2 Critères d'éligibilité

Les citations des articles ont été recueillies dans un fichier End Note. Chacune a été évaluée en recherchant dans le titre ou le résumé les éléments

pertinents. Seuls les articles publiés dans des revues dont l'impact factor était supérieur à trois ont été retenus.

III-HISTORIQUE

Décrite par Waldenström et Kunkel dans les années 50, cette entité a initialement hérité d'une nomenclature variée, dont l'hépatite chronique active, la cirrhose des jeunes femmes et l'hépatite à plasmocytes. En 1959, Mc Kay utilisa encore le terme d'hépatite lupoïde pour caractériser cette maladie qui partage des similarités cliniques et biologiques avec le lupus érythémateux systémique, mais avec une atteinte hépatique initiale et prédominante. Si l'atteinte hépatique spécifique au lupus érythémateux systémique est rare et peut être retrouvée dans 3 à 5% des cas, la dénomination des autres entités est unifiée en 1992 sous le terme d'hépatite auto-immune (HAI).

les hépatites auto-immunes ont bénéficié de progrès continus au cours des quarante dernières années, dans leurs descriptions cliniques, biologiques et histologiques. Ceci grâce à l'identification des virus des hépatites virales B et C, notamment du virus de l'hépatite C et au perfectionnement des techniques de détection des auto-anticorps .

Actuellement l'identification en immunofluorescence indirecte des différents auto-anticorps présents dans le sérum des patients permet la définition de deux principaux types d'hépatites auto-immunes reconnus par l'ensemble des hépatologues et immunologistes[1].

IV-RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :

Le foie est un organe rouge brun et ferme. Il s'agit de la plus volumineuse **glande** de l'organisme et assure de très nombreuses fonctions biologiques. Le foie mesure en moyenne 28 cm en transversal et pèse près de 1,5 kg en moyenne. Il est rempli de sang (800 à 900 grammes en moyenne). Cela fait du foie, l'organe le plus volumineux du **corps humain**. Il est situé au niveau de l'hypochondre droit (figure 1). Selon la segmentation hépatique de Couinaud, le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments. (figure 2). [2]

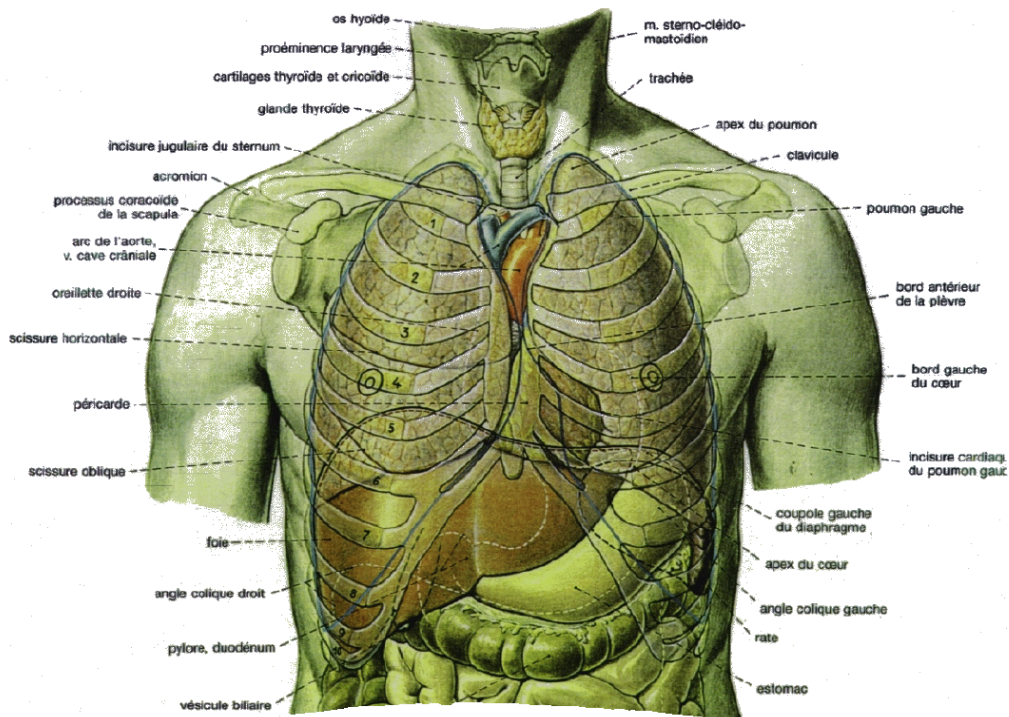


Fig.1 : Rapports du foie [2]

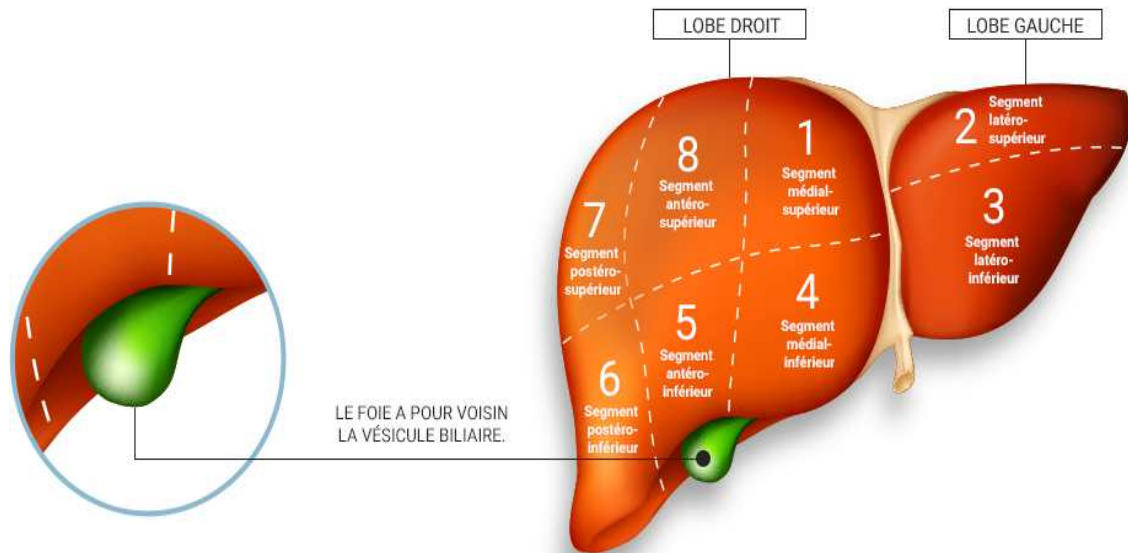


Fig.2 : Le foie [2]

Le sang entre dans le foie alors que la bile et la lymphe en sorte. Le sang sort du foie par les veines sus-hépatiques. Ces veines circulent dans les lobules et non dans les travées. Elles confluent et rejoignent la veine cave (figure 3). [2]

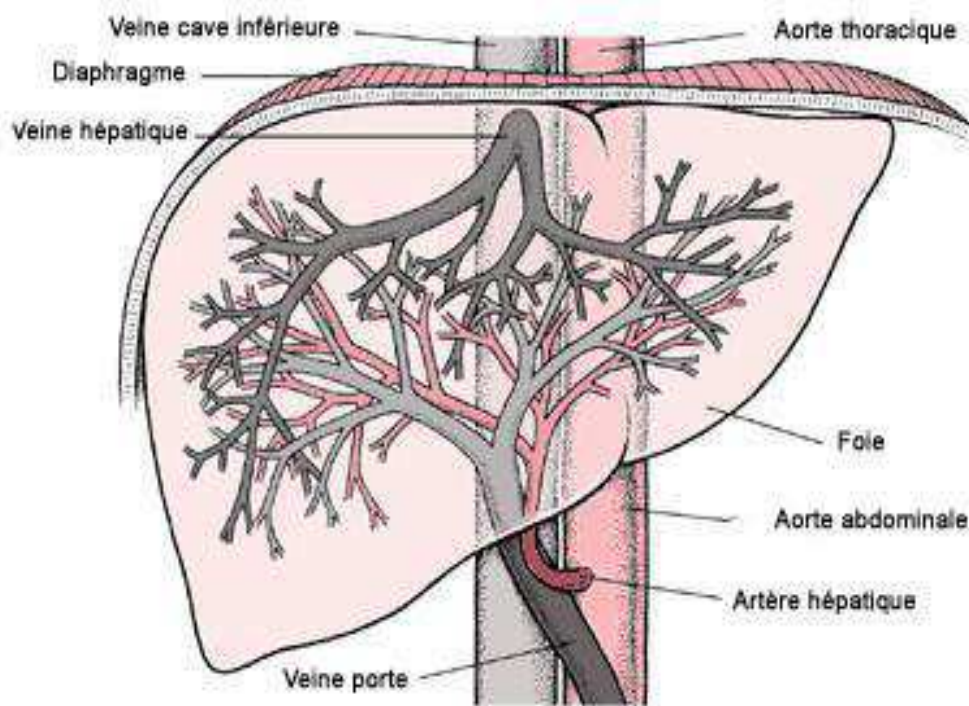


Fig.3 : Vascularisation du foie [2]

Les lobules hépatiques ont la forme de prismes. Ils sont constitués de plaques d'hépatocytes séparées les unes des autres par un labyrinthe de sinusoides sanguin. (figure 4)

Dans les angles formés par les travées conjonctives, on trouve les espaces de Kiernan.

Au centre du lobule hépatique se trouve la veine centro-lobulaire qui draine le sang de la périphérie vers le centre.

L'espace polygonal du lobule hépatique est rempli par le parenchyme hépatique. Cet espace est formé de cordons constitués par une seule rangée de cellule à directions radiaire autour de la veine Centro-lobulaire. Les lames cellulaires constituent donc des feuillets dont l'épaisseur est faite d'une seule cellule qui s'anastomose entre elles et sont fenêtrées. Les lames limitent entre

elles des espaces radiaires qui contiennent les sinusoïdes sanguins reliant les branches de la veine porte à la veine centro-lobulaire (figure 5). [3]

Les cellules qui constituent la paroi des sinusoïdes sont les cellules de Kupffer. Elles ont des propriétés arthropagocytaires. Elles ménagent entre elles des orifices qui permettent le contact des cellules hépatiques avec le sang. Les cellules de Kupffer ne sont pas en contact direct avec les hépatocytes mais en sont séparés par l'espace de Disse.

Les hépatocytes constituent 80 % de la population cellulaire hépatique. [3] (figure 6)

Les hépatocytes ont au moins 6 faces qui sont de 3 types :

la surface adjacente à un autre hépatocytes

la surface bordant un canalicule biliaire

la surface en regard de l'espace de Disse est hérissée de microvillosités

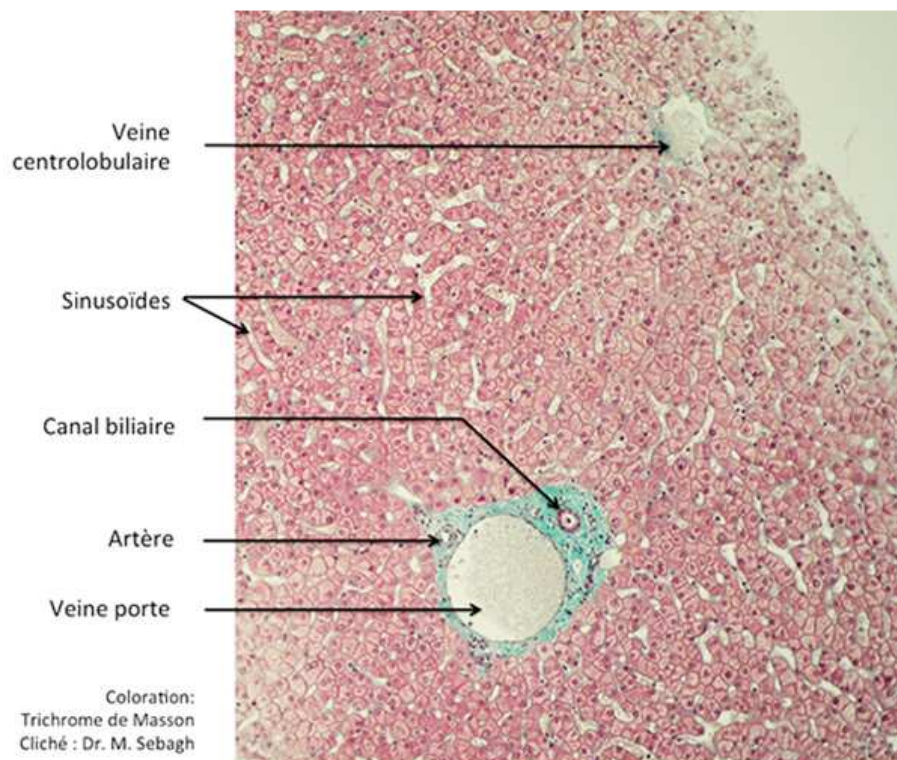


Figure 4 : Coupe histologique du tissu hépatique [3].

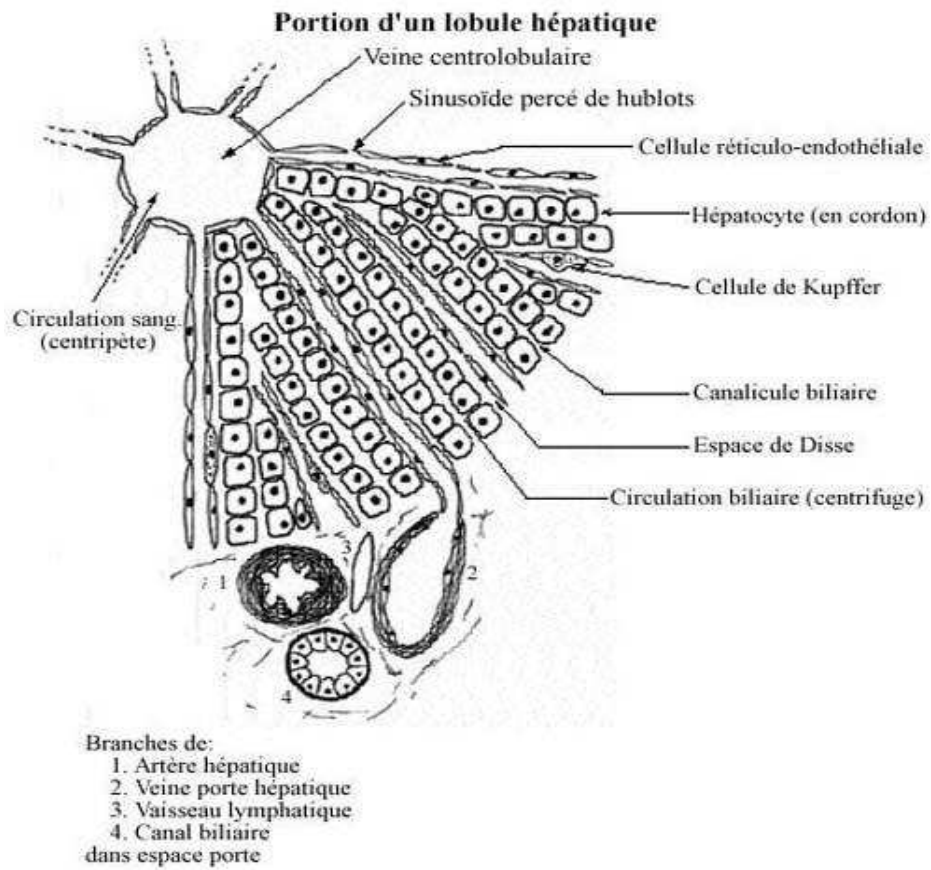


Fig. 5 : lobule hépatique [3]

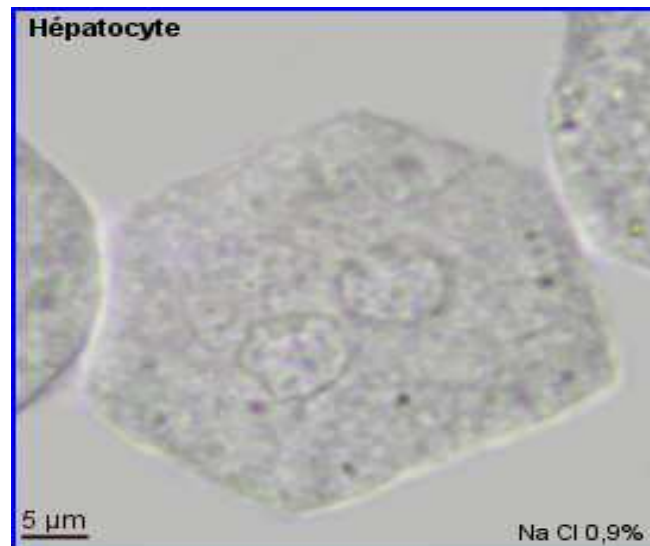


Figure 6 : Hépatocyte [3]

V.EPIDEMIOLOGIE :

V-1-Fréquence

Les hépatites auto-immunes sont des maladies rares, leur prévalence varie selon un gradient Nord-Sud. Il existe une fréquence plus élevée en Europe du Nord que l'on peut expliquer par l'association avec l'haplotype human leukocyte antigen HLA A B8 DR3 . [4]

Une étude menée au Pediatric Liver Unit of King's College Hospital de Londres montre que l'incidence relative des hépatites auto-immunes est de 1,2%. L'hépatite auto-immune de type I représente 62% contre 38% pour le type II . Dans une étude portant sur des patients non sélectionnés à Southampton l'incidence annuelle des hépatites chroniques actives était de 3/100.000 habitants. Parmi ceux-ci 23% présentaient des signes d'hépatite auto-immune contre 77% pour les autres formes d'hépatites chroniques actives. Ces données reflètent probablement la situation

observée dans de nombreux pays occidentaux. En France, elles représentent moins de 6% des hépatites chroniques. En Italie, une prévalence de 3% avait été trouvée par GIUSTI et coll. Les hépatites auto-immunes représentent en moyenne 15% des hépatites chroniques en Occident et seulement 1% dans certaines régions comme Hongkong.[4]

V-2.Répartition selon l'âge

Les hépatites auto-immunes peuvent débuter à tout âge, mais il existe deux pics de fréquence entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans . Dans une étude menée au Japon, OMAGARI et coll. trouvent que l'âge de début est de 52 ± 14 ans avec une variation entre 8 et 78 ans et un pic élevé de la maladie à la cinquantaine.[4]

V-3.Répartition selon le sexe

Les hépatites auto-immunes touchent aussi bien les hommes que les femmes, mais il existe une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 0,25 en Europe . Ce sex ratio est de 0,17 au Japon et 0,66 en Afrique du Sud.[4]

VI- ETIOPATHOGÉNIE :

VI-1. Concept d'auto-immunité

Le développement d'une réaction immune suppose la succession de trois étapes : la présentation antigénique suivie de sa reconnaissance par le système lymphocytaire, puis de l'activation de lymphocytes effecteurs qui vont détruire la cellule portant l'antigène (Ag) cible, ici les hépatocytes. Cependant, dans la réaction auto-immune, l'une au moins des étapes décrites est aberrante, puisqu'elle concerne un antigène du soi. Les deux premières étapes, intimement liées, sont au cœur même du concept d'auto-immunité . cette aberrance peut être déclenché par plusieurs facteurs. (figure 7)

VI-2.Rôle des lymphocytes T:

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

rencontre un antigène du soi, le déclenchement d'une réaction auto-immune exige des conditions particulières :

- un antigène séquestré, altéré, vieilli, ou un antigène étranger proche de l'auto-antigène,
- une expression excessive ou anormale des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les lymphocytes T auto-réactifs peuvent dans certaines conditions échapper au phénomène de « sélection négative ». Ils peuvent alors être activés par certains complexes moléculaires human leukocyte antigen HLA en association avec certains antigènes du soi. Ce phénomène est bien étudié grâce au modèle murin de thymectomie néonatale qui, dans certains cas peut induire une hépatite auto-immune.

VI-3. Génétique

VI-3-1. Gènes de susceptibilité:

L'utilisation de méthodes d'amplification telles que la « polymérase chain réaction » (PCR) a permis de mieux préciser les typages Human Leukocyte Antigen HLA des patients atteints d'hépatite auto-immune. Les phénotypes HLA – DR3 et DR4 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ont été identifiés comme des facteurs de risque de survenue et de sévérité de la maladie . Il a été montré que 81% des patients ont le phénotype DRB3*0101 ou DRB1*0401; il s'avère ainsi, par déduction, que le résidu lysine en position 71 de l'hélice de la molécule DRB qui est chargé négativement rend compte de cette susceptibilité. Ainsi grâce à cet acide aminé chargé négativement, l'interaction molécule HLA – peptide auto-antigénique chargé positivement –

récepteur T est favorisée. [1]

L'allèle C4QO correspondant à la délétion du gène C4 a été mis en évidence chez environ 50% des patients ayant une hépatite auto-immune de type I ou de type II .

VI-3-2. Gènes de sévérité:

Les variants alléliques HLA DRB3*0101 et DRB1*0401 constitueraient des facteurs de sévérité de la maladie. Les raisons de l'influence de ces deux derniers allèles ne sont pas connues .[1]

VI-4. Facteurs déclenchants

Comme de nombreuses maladies auto-immunes, l'hépatite auto-immune est multifactorielle, impliquant différents facteurs génétiques, environnementaux et infectieux à l'origine de l'activation des cellules auto-réactives. Ainsi de nombreuses observations ont montré qu'il faut une prédisposition génétique et l'association de facteurs infectieux tels que les virus des hépatites A, B, C, D, le virus herpes simplex type 1, le virus Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus de la rougeole, ou de facteurs environnementaux tels que la nicotine, l'alcool.

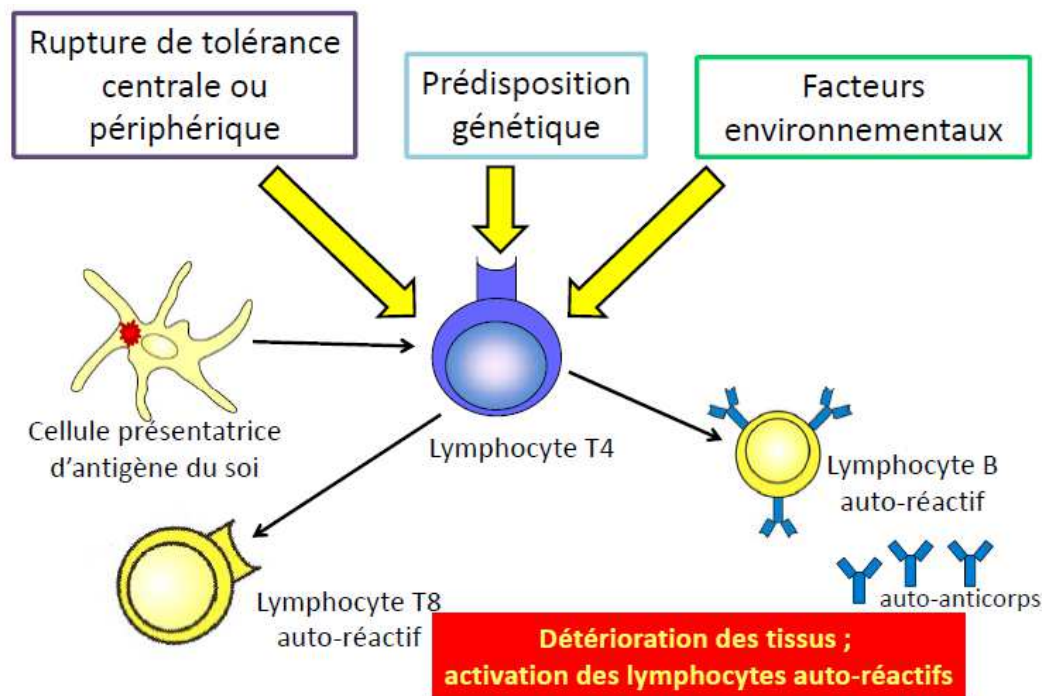


Fig.7 : Mécanisme de l'auto-immunité [1]

VI-5 : Modification de la flore commensale :

Les cellules de notre corps coexistent en permanence avec une flore microbienne extrêmement dense et variée. Ce microbiote colonise dès la naissance la surface de notre peau et de la plupart de nos muqueuses, en particulier la muqueuse intestinale. Chez un sujet sain, la flore microbienne du tube digestif, compte un nombre de bactéries équivalent à au moins 10 fois le nombre de ses propres cellules. Ces bactéries, qualifiées de commensales, forment un écosystème complexe avec lequel se sont établies, au cours de l'évolution, des relations mutualistes progressant du commensalisme à une véritable symbiose. En effet, bien que les bactéries du microbiote intestinal utilisent à leur profit les ressources disponibles chez leur hôte, elles exercent aussi des effets physiologiques bénéfiques pour celui-ci. Notamment, elles

apportent des activités enzymatiques non codées par le génome de leur hôte qui sont cruciales pour extraire l'énergie provenant de son alimentation et modifient son métabolisme. Le microbiote intestinal favorise également la maturation de l'intestin et celle du système immunitaire intestinal. [5-6]

La flore commensale apporte d'énormes bénéfices, en particulier en permettant le maintien d'un statut immunologique adéquat à la surface des muqueuses. En revanche, la présence d'une population microbienne si vaste et diverse peut aussi avoir de nombreux inconvénients, y compris l'induction par les antigènes commensaux de réponses immunitaires inadaptées et délétères. Il apparaît donc essentiel de comprendre comment l'hôte contrôle et maintient cet équilibre fragile avec son microbiote. Une telle compréhension nous fournira des informations cruciales sur l'impact de la flore commensale sur notre santé, et, la possibilité de pouvoir manipuler cette dernière pour mieux prévenir ou traiter certaines maladies.

Les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires (aussi appelés T "helper") sont une composante essentielle de la réponse immunitaire adaptative. Ces cellules sont présentes au niveau de la muqueuse intestinale et contribuent à la protection contre les agents pathogènes susceptibles de pénétrer la barrière formée par cette-dernière.

Au cours d'une infection, la reconnaissance de l'antigène étranger présenté par les cellules dendritiques entraîne l'activation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs spécifiques pour le pathogène et induit leur prolifération et leur différenciation en cellules T CD4⁺ auxiliaires. Une particularité des lymphocytes T CD4⁺ réside dans leur capacité à se différencier en plusieurs sous-populations de lymphocytes T auxiliaires effecteurs, caractérisées par différents profils de sécrétion cytokinique et adaptées à la genèse d'une réponse

immunitaire permettant d'assurer l'élimination rapide et efficace de l'agent infectieux [6].

Plusieurs études récentes ont mis en évidence l'aptitude de la flore commensale à moduler la différenciation, la maturation et les fonctions effectrices des lymphocytes T CD4⁺ au niveau de la muqueuse intestinale, à l'homéostasie et au cours d'une infection [7]. Les bactéries commensales favorisent ainsi la mise en place des défenses immunitaires innées et adaptatives à la surface de la muqueuse intestinale. Cependant, elles représentent aussi un danger potentiel pour l'hôte, car elles sont susceptibles d'induire des réactions inflammatoires délétères pour l'intestin. Ce paradoxe s'explique par le fait que les microbes commensaux et les pathogènes partagent les mêmes motifs capables d'induire une réponse inflammatoire. Le système immunitaire intestinal doit donc maintenir en permanence un état de tolérance vis-à-vis de la flore commensale, tout en étant capable d'induire des réponses immunes pro-inflammatoires protectrices contre les pathogènes gastro-intestinaux. Le maintien d'un tel équilibre repose sur l'existence de mécanismes de régulation garantissant une réactivité réduite du système immunitaire intestinal vis-à-vis des bactéries commensales inoffensives. Une déficience de ces mécanismes résulte en une inflammation anormale du tube digestif.

A la naissance, le tube digestif est stérile, le processus de colonisation bactérienne commence à partir de ce moment. Plusieurs facteurs influencent ce processus initial : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, la nutrition néonatale et des facteurs génétiques. Le microbiote évolue jusqu'à la deuxième année de vie puis atteint un état définitif qui restera stable jusqu'à l'âge adulte. Cette stabilité est toute relative puisque le microbiote est soumis à de multiples

facteurs pouvant le modifier et le déréguler (régime alimentaire riche en graisses, consommation chronique d'alcool, tabagisme, prise d'antibiotiques ou d'AINS, appendicectomie). Ce dérèglement, défini par le terme de dysbiose, n'est autre qu'un déséquilibre entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes de la microflore. La dysbiose s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies : l'obésité, les hépatopathies alcooliques et non alcooliques et enfin les maladies inflammatoires chroniques et cryptogénétiques de l'intestin (MICI) [6-7].

VII.DIAGNOSTIC POSITIF :

Les HAI sont observées chez les enfants et les adultes des deux sexes et affectent toutes les races. Il existe cependant une nette prédominance du sexe féminin et des sujets jeunes [8]. Toutefois, il faut savoir également évoquer le diagnostic chez les patients de plus de 65 ans [9]. Bien que les données épidémiologiques soient limitées, la prévalence de l'HAI est estimée entre cinq et 20/100 000 chez les Caucasiens d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord [1,8].

VII-1.Clinique :

VII-1-1 Mode de présentation

La présentation des HAI est hétérogène et l'évolution est caractérisée par la fluctuation de l'activité de la maladie rendant compte de la variabilité des manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë[10]. La présentation sous forme d'hépatite fulminante ou subfulminante est de connaissance récente et estimée à environ 5 % des cas

[11]. La plupart des patients ayant une présentation aiguë ont des signes histologiques de maladie chronique du foie, suggérant que la maladie était présente sur un mode infraclinique depuis une longue période. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par des symptômes non spécifiques tels une fatigue ou des arthralgies et plus rarement par un ictère. La révélation peut être également tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique ou d'une hypertension portale. Le diagnostic peut être encore plus tardif, au stade des complications de la cirrhose. Dans 15 à 50 % des cas, des manifestations extrahépatiques de nature auto-immune sont associées (Figure 8) et l'HAI peut être diagnostiquée dans le cadre du bilan d'un syndrome dysimmunitaire alors que la maladie de foie est asymptomatique.

Fréquentes

Atteinte thyroïdienne auto-immunitaire avec auto-anticorps Colite ulcéreuse

Arthrites Syndrome sec

Plus rares

Polyarthrite rhumatoïde

Lichen plan

Diabète

Purpura thrombopénique immunologique

Anémie hémolytique auto-immune

Vitiligo

Fig. 8 : Principales maladies auto-immunes associées aux hépatites auto-immunes[1]

VII-1-2 Evolution et complications :

L'évolution des hépatites auto-immunes se fait par poussées successives, parfois spontanément résolutive, laissant comme séquelle une fibrose qui peut évoluer vers des complications.

VII-1-2-1 Cirrhose du foie

Elle peut se constituer de façon insidieuse. Le diagnostic est porté au stade de cirrhose dans 25% des cas. Quarante pour cent (40%) des patients sont au stade de cirrhose après 10 ans d'évolution. Cette cirrhose pouvant se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire, plus rarement de carcinome hépatocellulaire.

VII-1-2-2 Carcinome hépatocellulaire :

Son développement est une éventualité qui est loin d'être exceptionnelle. Czaja et coll montre dans leur étude que 3 patients (2%) sur 124 patients ont développé un carcinome hépatocellulaire après 5 ans d'évolution d'une cirrhose secondaire à une hépatite auto-immune [12]. Leurs résultats suggèrent que le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une hépatite auto-immune avec cirrhose est le même que ceux décrits chez les patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B . Sa recherche doit être envisagée chez les patients ayant une hépatite auto-immune compliquée de cirrhose par un dosage de l'alpha-foeto protéine et une échographie hépatique tous les 4 à 6 mois.

VII-1-3. Pronostic

En l'absence de traitement, la survie à 5 ans de l'hépatite chronique active est d'environ 50%. La mortalité est notée principalement dans les six mois qui suivent le diagnostic. Le pronostic dépend de la gravité histologique biochimique et clinique au moment de la découverte de la maladie. La présence d'une cirrhose au moment du diagnostic a une valeur pronostique péjorative [12]. En effet les malades traités avant l'apparition de la cirrhose ont un taux de survie à 5 ans supérieur à 95% et ce taux atteint 92% à la douzième année. En revanche, les malades chez qui le diagnostic a été porté au stade de cirrhose ont un taux de survie à 5 ans de 63%, qui chute à 48% à douze ans. Ceci doit conduire à un diagnostic et un traitement précoces. Pour les malades transplantés la survie moyenne à 5 ans est de 70%. Les cas de récurrence sont exceptionnels [12].

VII-2. Paraclinique :

VII-2-1. Biologie :

VII-2-1-1 Auto-anticorps :

Le signe biologique essentiel reste toutefois la présence d'auto-anticorps (tableau I) qui, elle non plus, n'est cependant pas absolument constante. Ces auto-anticorps sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte (IFI).

Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti noyaux (AAN), anti muscles lisses (AML) et moins souvent des anti liver kidney microsome de type 1 (anti-LKM1) et des anti liver cytosol de type 1 (anti-LC1). Les deux premiers anticorps sont souvent associés. Les anticorps anti liver kidney

microsome de type 1 anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est important de noter que l'immunofluorescence indirecte l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus sont de 1/80 pour les anticorps antinucléaires AAN et les anti muscles lisses AML et de 1/40 les anti-liver kidney microsomes anti-LKM1 et les anti-liver cytosol de type 1 anti-LC1. 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-soluble liver antigen (SLA) en particulier. Les auto-anticorps anti cytoplasme de polynucléaire neutrophile (panca) sont recherchés par immunofluorescence indirecte IFI sur polynucléaire (seuil de positivité au 1/20). Enfin, il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype human leukocyte antigen HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401), mais qui ne sont pas demandés en première intention.

[8]

Tableau I : Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes[8]

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

Auto-anticorps	Cibles antigéniques	Méthodes de détection	Pathologies associées
Anti-LC1	Formiminotransférase Cyclodésaminase	IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot	HAI de novo Hépatite à l'halothane HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (exceptionnel)

AAN : anticorps antinucléaires ; SLA : soluble liver antigen ; LKM1 : liver kidney microsome ; LC1 : liver cytosol 1 ; IFI : immunofluorescence indirecte ; ML : muscle lisse ; HAI : hépatite auto-immune ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; TH : transplantation hépatique

VII-2-1-2. Anatomopathologie :

Malgré l'absence de signes histologiques spécifiques, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée [1]. Les HAI sont caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale «piece-meal necrosis» d'intensité souvent marquée (figure 9). Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire. L'existence de formes à nette prédominance centrolobulaire doit être connue [14]. L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Dans un tableau d'hépatite d'intensité moyenne à sévère, la présence de plasmocytes

au sein de l'infiltrat est très évocatrice d'HAI. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes », peuvent être présents [15]. En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose est présente dès la première biopsie dans environ 25 % des cas) et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie (éventuellement associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement).

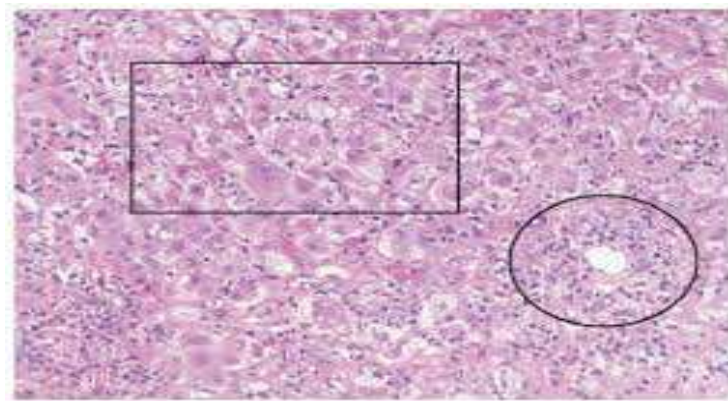


Fig.9 : Inflammation portale et périportale [15]

Donc, 4 signes histologiques sont évocateurs d'une hépatite autoimmune : une hépatite d'interface lymphocytaire (figure 10) qui correspond à de l'inflammation mononucléée débordant de l'espace porte pour atteindre la lame bordante hépatocytaire, un infiltrat portal ou lobulaire riche en plasmocytes (figure 11), formation en rosettes par des hépatocytes autour d'un canalicule (figure 12), et la présence des lymphocytes dans les hépatocytes sans qu'elles soient privées de leurs fonctions ce qu'on appelle l'emperipolèse (figure 13). [16]

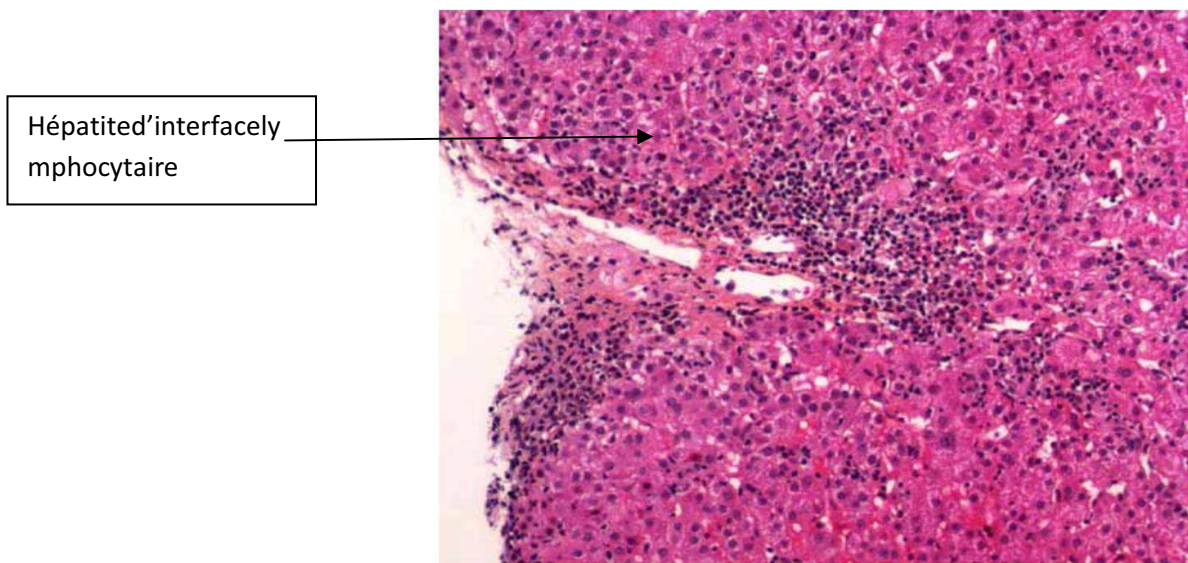


Fig.10 :Hépatite d'interface lymphocytaire [16]

Infiltrat portal plasmocytaire

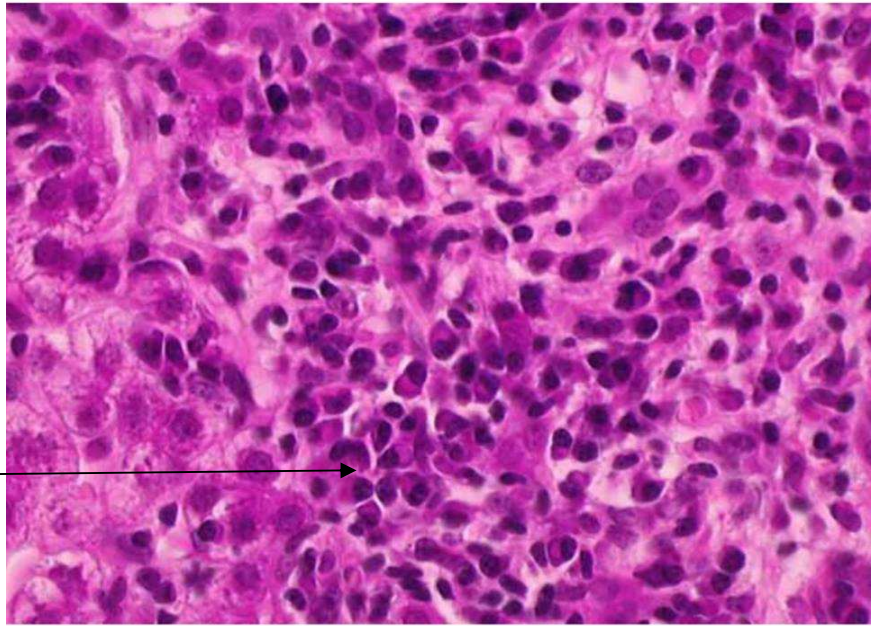


Fig.11 : Infiltrat portal ou lobulaire riche en plasmocytes [16]

Rosette

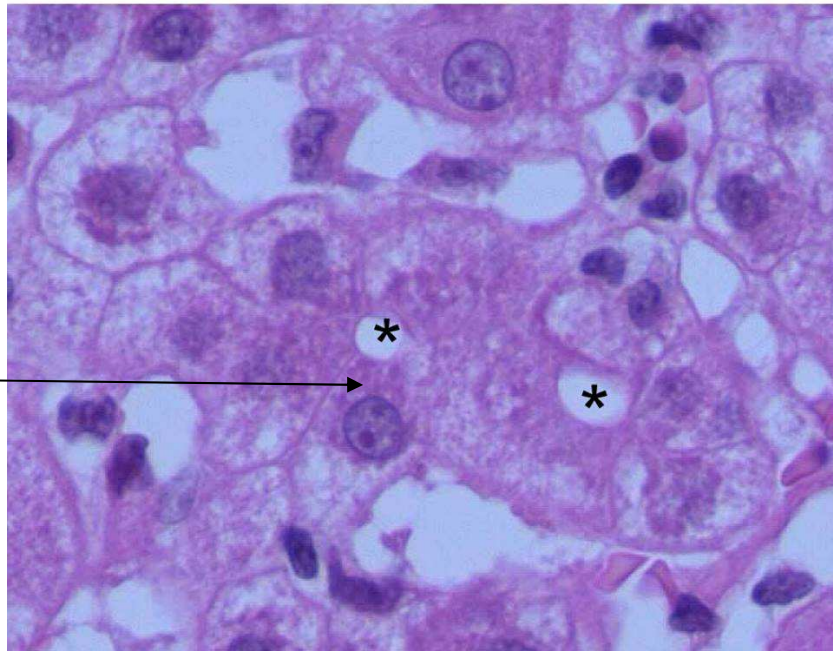


Fig.12: Formation en rosettes [16]

Lymphocytes dans un hépatocyte

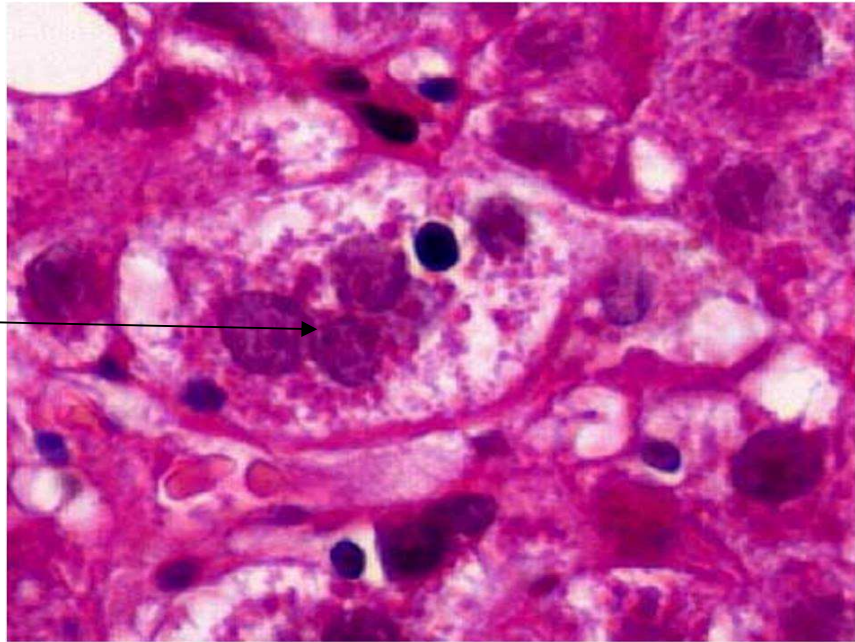


Fig.13 : Emperipolèse[16]

-Le score de Metavir(tableau II) et celui d'Ishak (tableau III) sont les plus utilisés pour déterminer l'activité de la nécrose. Le score de Metavir bien que réservé à l'hépatite C est souvent utilisé, du fait de sa simplicité et de sa bonne reproductibilité pour quantifier la fibrose et l'activité inflammatoire portale et lobulaire. [17]

Tableau II : Score de Metavir[17]

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : activité minime	F1 : fibrose portale sans septa
A2 : activité modérée	F2 : fibrose portale et quelques septa
A3 : activité sévère	F3 : fibrose septale sans cirrhose
	F4 : cirrhose

Tableau III : Score d'Ishak[17]

Stadification del'activiténécrotico-inflammatoire	Grade
A- Hépatite d'interface péri-portale ou péri-septale <ul style="list-style-type: none"> • Absente • Minimale (focale, peu d'atteinte portale) • Minimale ou modérée • Modérée (continue, <50% des septas) • Sévère (continue, >50% des septas) 	0 1 2 3 4
B- Nécrose confluente <ul style="list-style-type: none"> • Absente • Nécrose confluente focale • Zone de nécrose dans quelques endroits • Zone de nécrose dans la majorité des endroits • Zone de nécrose et occasionnels ponts centro-portaux • Zone de nécrose et multiples ponts centro-portaux • Nécrose pan-acinaire ou multiacinaire 	0 1 2 3 4 5 6
C- Nécrose focale, apoptose et inflammation focale <ul style="list-style-type: none"> • Absent • 1 ou moins pour 10 • 2 à 4 pour 10 • 5 à 10 • plus de 10 	0 1 2 3 4
D- Inflammation portale <ul style="list-style-type: none"> • Nulle • Minimale • Modérée • Modérée à marquée • Marquée 	0 1 2 3 4
Total maximal	18
Modification architecturale, fibrose et cirrhose	Stade
• Pas de fibrose	0
• Quelques espaces portes élargis, avec ou sans petits septa	1
• Elargissement de la plupart des espaces portes, avec ou sans petits septa	2
• Fibrose dans la plupart des aires avec quelques ponts-portaux	3
• Ponts fibreux marqués	4
• Septas marqués avec quelques nodules	5
• Cirrhose	6
Total maximal	6

Tableau IV: Correspondance entre les 2 scores [17]

ISHAK(stade)	METAVIR
0	F0
1	F1
2	
3	F2
4	F3
5	F4
6	

F: fibrose

VII-2-1-3 Autres données biologiques :

L'augmentation de l'activité des transaminases est d'intensité très variable et parfois associée à une hyperbilirubinémie. Un élément plus précis d'orientation est l'augmentation (très fréquente mais non constante) de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG.

VII-2-2-2 Imagerie :

Les examens radiologiques sont indiqués pour la recherche des complications, ils n'ont pas d'intérêt diagnostique.

VII-3. Scores diagnostiques :

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 [18].

VII-3-1.Critères diagnostiques négatifs

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. Elle est fonction de la présentation, aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique, et il convient d'éliminer les diagnostics indiqués dans le [Tableau V](#). Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM (en l'absence d'anticorps antimitochondries).

Tableau V : Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes[8]

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	

VII-3-2.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, considérés collectivement, ils ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic. Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant, une élévation des IgG dépassant deux fois la limite supérieure de la normale, la

présence d'auto-anticorps et l'existence d'une hépatite histologique d'intensité marquée avec un infiltrat lympho-plasmocytaire. Un haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, l'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique.

VII-3-3.Score diagnostique d'hépatite auto-immune :

En 1992, un groupe international (International Autoimmune Hepatitis Group, [IAIHG]) a établi un score dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées [19]. Ce score comporte des critères négatifs (diagnostics à éliminer) et des critères positifs. De plus, il tient compte de la sensibilité aux corticoïdes, de sorte qu'il existe un score avant traitement, mais également un score après traitement, et même éventuellement après rechute en cas d'arrêt du traitement, qui est un argument important en faveur d'une HAI. Chacun des paramètres est affecté d'une valeur. Le score total donne une évaluation de la probabilité du diagnostic d'HAI. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement. Une deuxième version du score de l'IAIHG ayant pour but d'augmenter sa spécificité a été publiée en 1999 [20] (Tableau VI). La sensibilité globale du score diagnostique de certitude ou de forte probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible. En outre, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui ne sont que très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun. Pour ces raisons,

l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié qui reste toutefois à valider sur de grandes séries (Tableau VII) [21].

Tableau VI :
Score 1999 de l'IAIHG [15]

Sexe	
Masculin	0
Féminin	+2
Maladie auto-immune associée	+2
Prise de médicament ^b	
Oui	-4
Non	+1
Alcool	
> 60 g/j	-2
< 25 g/j	+2
Marqueurs viraux ^c	
Absents	+3
Positifs	-3
-globulines	
> 20 g/l	+3
15-20 g/l	+2
10-15 g/l	+1
< 10 g/l	0
Pal/ALAT ou ASAT ^d	
<1,5 N	+2
1,5-3 N	0
> 3 N	-2
Auto-Ac (AAN, ML, LKM1) ^e	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
Anticorps antimitochondries +	-4
Histologie	
Nécrose parcellaire	+3
Infiltration lymphoplasmocytaire	+1
Rosettes	+1

Aucun de ces signes	-5
Signes biliaires ^f	-3
Autres signes ^g	-3
Autres marqueurs ^h	
Autre auto-anticorps	+2
HLA DR3 ou DR4	+1
Diagnostic	
Certain : > 15	
Probable : 10 à 15	
Traitement ⁱ	
Réponse complète	+2
Rechute à l'arrêt	+3
Diagnostic	
Certain : > 17	
Probable : 12 à 17	

a : ;Présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré (Tableau 1).

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

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

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

e.Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs, ou sur cellules Hep-2 pour les anticorps.

anticorps antinucléaires (AAN) ; ML : muscles lisses ; LKM1 : «liver-kidney microsome 1 » ; Auto-Ac : auto-anticorps.

f.« Signes biliaires » : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néo-ductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

g.Autre marqueur histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI.

h.Les points pour la présence d'un autre auto-anticorps connu pour être associé à l'HAI (deux points) ou celle du marqueur

HLA-DR3 ou -DR4 (si ce marqueur est disponible) (un point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels. Ces anticorps comportent les p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-asialoglycoprotéines, anti-LP et antisulfatide. Un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l'HAI dans des ethnies particulières.

ⁱ Réponse au traitement : complète : l'un ou les deux paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des globulines et de la bilirubine, dans l'année suivant la mise en route du traitement, et durant au moins six mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minimale ou l'un ou les deux paramètres suivants : amélioration des signes cliniques et amélioration d'au moins 50 % des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant à baisser au-dessous de deux fois la limite supérieure de la normale dans les six mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l'année, une activité histologique minimale ; rechute : l'un ou les deux paramètres suivants : augmentation des transaminases au-dessus de deux fois la limite supérieure de la normale ou biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition 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 réaugmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme ci-dessus.

Tableau VII : score de 2008 de l'IAIHG [18]

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

AAN : anticorps anti-nucléaires ; AML : anticorps antimuscle lisse ; LKM : liver-kidney microsome ; SLA : soluble liverantigen ; HAI : hépatite auto-immune. ^a Addition des points pour tous les auto-anticorps : maximum 2 points.

VII-4.-Classification des hépatites auto-immunes

Celle-ci repose sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Les caractéristiques des principaux auto-anticorps sont présentées dans le [Tableau I](#) [12,13,22]. Il faut noter que l'élaboration de recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparaît nécessaire [15].

VII-4-1.-HAI de type 1

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'anticorps antinucléaires AAN (50–70 %) et surtout d'antimuscles lisses AML (> 80 %) ([Tableau I](#)). Cependant, les AAN sont les anticorps antitissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique [23]. Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [24] (IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine) qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. En association avec ces anticorps, des anticorps anticytoplasme de polynucléaire neutrophile p-ANCA (p-ANCA atypique, non-mycloperoxidase (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-soluble liverantigen anti-SLA [25]. 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 [26].

VII-4-2.-HAI de type 2

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-liverkidney micrososome de type 1 anti-LKM1 et les anti-liver cytosol antigen de type 1 anti-LC1 (Tableau I). 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 2 D6 (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 autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermaldystrophy (APECED) [27]. 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) [28]. 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 VIII. Le type 1 est majoritaire (environ 80 %).

Tableau VIII :
Classification des hépatites auto-immunes[28]

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

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

VII-4-3. Difficultés dans l'interprétation de la présence d'auto-anticorps

Comme déjà souligné, aucun anticorps n'est totalement spécifique d'une maladie. Du fait de la prévalence de l'hépatite C, celle-ci est la cause la plus fréquente de positivité des anti-tissus. En effet, des auto-anticorps à un titre significatif sont présents au cours de l'hépatite chronique C dans 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 anticorps anti-actine. Fait important, la présence isolée de ces auto-anticorps n'est plus considérée comme une contre indication au traitement antiviral (peg-interféron – ribavirine) [18].

VII-4-4Autres formes d'hépatite auto-immune :

VII-4-4-1.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 [1,18]. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

VII-4-4-2. Formes mixtes ou syndrome de chevauchement

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile. L'utilisation du score de l'IAIHG est biaisée. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic des syndromes de chevauchement car il ne permet de diagnostiquer que les formes caricaturales [29]. En pratique, en cas de maladie chole statique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont :

- une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N ;

- une élévation des IgG supérieure à 2 N ou la présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine ;
- des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées.

Le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsqu'au moins deux des critères de CBP ou CSP et deux des critères de HAI sont présents [30]. Sa prévalence est d'environ 10 % dans les CBP. Un traitement combiné acide urso-désoxycholique – corticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire [31].

VII-5-Diagnostic des hépatites auto-immunes en pratique

En pratique clinique, la recherche des auto-anticorps occupe une place importante mais non exclusive et il n'est pas nécessaire de recourir systématiquement au score de l'IAIHG. Si les éléments recueillis n'emportent pas la conviction (formes atypiques), le score de l'IAIHG doit être utilisé [32]sauf en cas de suspicion d'association à une CBP ou une CSP .

Les arguments en faveur d'une hépatite auto-immune en cas d'augmentation des transaminases sont :

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

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

L'affirmation du diagnostic d'hépatite auto-immune passe par l'élimination des principales variétés d'hépatite chronique.

VIII-1. Hépatites virales :

Elles sont éliminées devant l'absence d'argument circonstanciel et la négativité des marqueurs sérologiques d'infection virale.

VIII-2. Hépatites médicamenteuses :

La distinction d'une hépatite auto-immune et une hépatite médicamenteuse n'est pas toujours facile, car cette dernière est également fréquemment associée à la présence d'auto-anticorps sériques. Une enquête minutieuse de tous les médicaments consommés doit être systématiquement effectuée. De nombreux médicaments peuvent entraîner une hépatite chronique active dont la méthyldopa, l'isoniazide, le ketoconazole, l'oxyphénisatine et la nitrofurantoïne.

VIII-3. Hépatopathies chroniques métaboliques :

Maladie de Wilson :

Bien que la maladie de Wilson atteigne principalement l'enfant, elle peut se présenter à un âge plus avancé sous la forme d'une hépatite chronique active, indiscernable des autres causes par l'étude histologique standard. Ainsi tous les malades atteints d'hépatite chronique active devraient avoir un examen à la lampe à fente à la recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer, un dosage du cuivre sérique, de la ceruloplasmine, du cuivre urinaire et du cuivre hépatique.

Déficit en α_1 –antitrypsine :

Le déficit en α_1 – antitrypsine devrait être éliminé par la détermination de l'activité sérique en α_1 – antitrypsine et par la recherche sur les biopsies de globules PAS positifs.

VIII-4. Hépatite alcoolique :

La consommation d'alcool doit être soigneusement évaluée chez tous les malades présentant une affection hépatique.

VIII-5. Cirrhose biliaire primitive

Il n'y a généralement pas de problème pour le diagnostic différentiel de ces deux affections. Cependant, une difficulté peut apparaître chez des patients qui présentent certains traits communs aux deux affections. La présence ou l'absence d'anticorps anti mitochondrie est souvent sans intérêt dans les cas difficiles et la décision finale doit reposer sur l'interprétation des biopsies hépatiques effectuées éventuellement à différents moments par un anatomopathologiste expérimenté. Ces biopsies montrent des lésions inflammatoires et des granulomes portaux ou parenchymateux.

VIII-6. Cholangite sclérosante primitive

Il existe un certain degré de chevauchement entre ces deux maladies en particulier chez les patients présentant une maladie inflammatoire intestinale (principalement une rectocolite hémorragique). Lorsque les aspects de la biopsie qui montre une inflammation et une sclérose diffuse des canaux biliaires et de la cholangiographie sont pris en considération, la cholangite

sclérosante primitive est diagnostiquée dans la majorité des cas.

VIII-7. Lupus érythémateux systémique

Les tableaux cliniques de ces deux maladies présentent peu de chevauchement. Les atteintes cutanées, articulaires et glomérulaires permettent de différencier le lupus érythémateux systémique de l'hépatite auto-immune.

IX. APPROCHE THÉRAPEUTIQUE :

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 [33] et du King's College Hospital [34] à Londres et essai de la Mayo Clinic [35,36] 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). La question que doit se poser le clinicien n'est donc pas tant comment traiter, mais :

- Faut-il nécessairement traiter ?
- Que faire en cas de réponse incomplète ou de mauvaise tolérance ?
- Peut-on arrêter le traitement en cas de bonne réponse et sur quels critères ?

Indications du traitement (recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (l'AASLD) [32]).

IX-1. Indications du traitement

Les indications reconnues du traitement sont résumées dans le [Tableau IX](#). Les patients inclus dans les essais historiques avaient tous une maladie symptomatique (asthénie, arthralgies, ictère) et/ou très active biologiquement caractérisée par une augmentation de l'activité des transaminases supérieure ou égale à 10 N ou supérieure ou égale à 5 N avec un taux de gammaglobulines sériques supérieur ou égal à 2 N. Chez ces patients, l'intérêt du traitement est incontestable puisqu'il permet de diminuer le risque de décès ou de transplantation à cinq ans de 70 à 15 %. L'analyse histologique a posteriori des essais a montré qu'une nécrose en pont ou multilobulaire était un facteur pronostique indépendant et donc une indication thérapeutique en soi [37]. Dans les formes moins sévères, le bénéfice du traitement n'est pas démontré. Toutefois, selon les recommandations de la société américaine d'hépatologie (American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]), il paraît raisonnable de traiter les patients présentant une augmentation des transaminases supérieure ou égale à 2 N à plusieurs reprises et/ou une nécrose parcellaire périportale (hépatite d'interface lymphocytaire) sur la biopsie [32].

Tableau IX: Indications du traitement [37]

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

Plusieurs cas particuliers peuvent poser problème :

- le premier est celui des patients diagnostiqués au stade de cirrhose inactive (transaminases normales ou subnormales, peu ou pas d'inflammation sur la biopsie). Cette situation n'est pas rare. Un patient sur quatre a une cirrhose prouvée histologiquement au moment du diagnostic, souvent sans signe d'activité biologique ou histologique [38]. Le rapport bénéfice/risque du traitement n'est pas établi dans cette situation et le rôle pronostique même de la cirrhose inactive reste débattu. Le risque d'effets secondaires graves à ce stade étant élevé, la plupart des auteurs s'accordent pour ne pas traiter les cirrhoses inactives ;

- le deuxième cas de figure est celui des patients diagnostiqués à un âge tardif (> 65 ans), chez lesquels un traitement par corticoïdes pourrait être jugé soit inutile soit à risque élevé de complications. Le pourcentage de cirrhose est plus élevé chez ces patients, mais les formes sévères symptomatiques sont tout aussi fréquentes et sensibles au traitement [9]. L'âge ne doit donc pas être considéré comme une limitation au traitement ;

le troisième et dernier cas est celui des patients entrant dans la maladie sous la forme d'une insuffisance hépatique aiguë (transaminases supérieures à 10 N et baisse du facteur V inférieure à 50 %). Le bénéfice du traitement dans cette situation n'est pas démontré. Il pourrait être salvateur chez les patients pris en charge précocement, mais délétère chez ceux ayant déjà des critères d'indication à la transplantation hépatique (facteur V inférieur à 30 % associé à des signes cliniques d'encéphalopathie hépatique). Le temps nécessaire à l'évaluation du traitement et le risque de complications infectieuses graves peuvent, dans cette situation, retarder ou contre-indiquer le geste chirurgical et compromettre ainsi le pronostic vital [39].

IX-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.

Tableau X :

Modalités d'instauration du traitement de référence chez l'adulte (adapté des recommandations de l'AASLD) [32]

	Prednisone seule	Traitement combiné	
		Prednisone	Azathioprine
Semaine 1	60 mg/j	30mg/j	50mg/j
Semaine 2	40	20	50
Semaine 3	30	15	50
Semaine 4	30	15	50
Semaine 5	20	10	50
Entretien	5–20	0–10	50–100

Les recommandations thérapeutiques de l'American Association for the Study of Liver Diseases l'AASLD figurent dans le **Tableau X**. Le traitement de référence au début doit obligatoirement comporter un corticoïde de première génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à l'azathioprine. Les modalités de prescription sont très largement inspirées du protocole de la Mayo Clinic[36]. Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique sévère. L'adjonction d'azathioprine (50 mg/j) permet de débiter les corticoïdes à une posologie plus faible tout en conservant une efficacité identique à celle la monothérapie pleine dose et en réduisant ses effets secondaires de 40 à 10 %

[36]. 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, le dosage ou le génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) avant traitement ne permet pas d'évaluer le risque de toxicité médullaire [40]. Le dosage des 6-thioguanine et 6-méthylmercaptopurine n'est pas non plus corrélé à l'efficacité ni au risque de toxicité. La réalisation de ces examens ne peut donc pas être recommandée en pratique courante. La prescription d'une corticothérapie de plus de 7,5 mg/j de prednisone (ou équivalent) sur une période de plus de trois mois doit être précédée par une évaluation de la densité minérale osseuse et associée à des mesures de prévention de l'ostéoporose selon les recommandations en vigueur pour toute corticothérapie au long cours : supplémentation en calcium et vitamine D (800 UI/j), traitement par bisphosphonates oraux et/ou traitement hormonal substitutif chez la femme en période de ménopause [41,42]. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes que chez l'adulte. La posologie initiale des corticoïdes est de 2 mg/kg par jour (jusqu'à 60 mg/j) et celle de l'azathioprine de 1 à 2 mg/kg par jour. L'instauration précoce de l'azathioprine est fortement recommandée afin de limiter le retard de croissance et les effets à long terme des corticoïdes .

La réponse thérapeutique est généralement appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voire normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines). Elle doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement. La réponse

histologique doit être évaluée suffisamment à distance (\geq deux ans) en cas de réponse biochimique, mais parfois plus précocement en cas de réponse incomplète pour pouvoir adapter le traitement. Elle est généralement retardée de six à 12 mois par rapport à la réponse biochimique et est parfois totalement dissociée des tests biologiques, expliquant pourquoi 50 % des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [42]. Selon les critères de l'American Association for the Study of Liver Diseases AASLD, la rémission est définie par une absence de symptômes, des concentrations normales de bilirubine et de gammaglobulines, des transaminases inférieures à 2 N et une histologie hépatique normale ou discrètement inflammatoire [32]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive. Ces critères de rémission sont obtenus chez 80 % des patients au bout de trois ans de traitement, la baisse des transaminases ($< 2 N$) étant généralement atteinte dans les six premiers mois. Les facteurs de résistance au traitement sont l'âge inférieur à 30 ans, l'ethnie (sujets noirs), l'insuffisance hépatique aiguë, la nécrose lobulaire submassive sur la biopsie, l'allèle HLA DR3 et l'existence de lésions biliaires de CSP ou de CBP (syndromes de chevauchement).

Les patients qui entrent en rémission ont en général un bon pronostic. Leur survie à long terme est similaire à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe [44]. Cependant, 25 % des patients sont à risque de développer une cirrhose dans l'intervalle de temps nécessaire à l'obtention de la rémission, notamment si celle-ci a été obtenue tardivement (\geq deux ans) [44]. C'est la raison pour laquelle il est probablement nécessaire de distinguer la rémission biochimique telle qu'elle est définie officiellement par l'American Association for the Study of Liver Diseases AASLD (transaminases inférieures à 2 N,

bilirubine et gammaglobulines normales) de la réponse biologique complète (tests biochimiques et enzymatiques strictement normaux et de manière durable) qui est un témoin plus sûr, même s'il est imparfait, du contrôle de l'activité de la maladie. Chez les patients ayant répondu au traitement d'attaque, l'objectif est de décroître les corticoïdes par paliers successifs avant de les arrêter définitivement. La posologie de l'azathioprine est augmentée parallèlement à 2 mg/kg par jour. L'arrêt des corticoïdes est souvent possible au cours des 12 premiers mois. Chez les patients traités par corticoïdes seuls, le traitement d'entretien doit viser une posologie inférieure ou égale à 10 mg/j. On assiste parfois à une corticodépendance (rebond des transaminases à la baisse des corticoïdes) pour des posologies comprise entre 5 et 20 mg/j. On estime que 80 % des patients traités par corticoïdes pendant plus de deux ans développent des effets cosmétiques significatifs (acné, vergetures, faciès cushingoïde, bosse de bison, obésité faciotronculaire). Des complications sévères (diabète, HTA, ostéoporose fracturaire, cataracte) ne surviennent que pour des doses quotidiennes supérieure à 10 mg/j pendant au moins 18 mois [36]. 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 été démontré dans le cadre du traitement prolongé des patients atteints d'HAI [45].

IX-3. Peut-on arrêter le traitement ?

• Quand l'objectif de la rémission est atteint, le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins deux ans. Si les transaminases ne sont pas strictement normales pendant la durée de ces deux ans, il est illusoire d'espérer le maintien d'une réponse prolongée à l'arrêt du traitement. La poursuite du traitement d'entretien est alors conseillée. Tous patients confondus, on estime que le risque de rechute est de l'ordre de 80 % à trois ans. Lorsqu'elle survient, la rechute est observée trois fois sur quatre dans les six premiers mois [38]. On la définit généralement par une augmentation des transaminases supérieure à 3 N et/ou des gammaglobulines supérieure à 20 g/l. Le risque de rechute dépend de certains paramètres pronostiques. L'un des plus importants est le niveau d'inflammation résiduelle sur la biopsie effectuée juste avant l'arrêt du traitement [46]. Les patients chez lesquels persiste une hépatite d'interface ou chez lesquels une cirrhose s'est constituée pendant le traitement récidivent dans tous les cas. Il ne faut donc pas arrêter le traitement chez ces patients. Ceux qui gardent une inflammation portale résiduelle même discrète ont un risque de récurrence de 50 %. Ceux qui ont une histologie strictement normale récidivent dans 20 % des cas [46]. D'autres facteurs sont associés au risque de rechute : un délai de réponse biologique supérieur à cinq mois, une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement supérieur à 30 g/l, la présence d'anticorps anti-SLA, l'existence d'un haplotype HLA B8 DR3 et une durée de traitement trop courte. La durée de mise en rémission de la maladie joue un rôle important. Une étude non contrôlée suggère qu'un traitement de plus de 4 ans augmente considérablement les chances de rémission prolongée par rapport à un traitement de deux ans [47]. 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'hydrocorticone et un contrôle de la fonction surrénalienne. Il est suggéré d'arrêter progressivement l'azathioprine, par pallier de 25 mg par mois. Après l'arrêt du traitement, les transaminases doivent être mesurées tous les mois pendant quatre à six mois, puis tous les trois mois.

IX-4. Autres traitements :

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

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

génération (budésonide, déflazacort) reste à définir, mais leur avenir semble prometteur. Les conclusions d'un essai international récent, de grande taille, encore non publié sous forme d'article, montrent que le budésonide prescrit à la posologie de 9 mg/j en association à l'azathioprine permet d'augmenter le taux de rémission biochimique complète (normalisation des transaminases) à six mois de 39 % à 60 % ($p < 0,01$), et la probabilité de rémission complète sans effet secondaire par rapport au traitement de référence (prednisone plus azathioprine) de 18 % à 47 % ($p < 0,0001$) [48]. Le traitement d'entretien par budésonide plus azathioprine s'est avéré efficace et bien toléré pour maintenir les patients en rémission au-delà de six mois, avec un recul limité pour le moment à 12 mois [49]. Ces résultats, s'ils sont confirmés, sont de nature à modifier les recommandations actuelles du traitement de l'HAI en privilégiant l'utilisation du budésonide en première intention par rapport aux corticoïdes classiques. Il faut cependant noter que cet essai a été réalisé chez des patients exclusivement non cirrhotiques et que le risque d'effets secondaires graves du budésonide, en particulier osseux, semble plus important en cas de cirrhose, probablement en raison d'une moins bonne métabolisation hépatique (réduction de l'effet de premier passage hépatique) et de l'effet des voies de dérivation porto-systémiques [50]. Il est donc préférable, en cas de cirrhose, de continuer à proposer une corticothérapie conventionnelle si un traitement est justifié. La ciclosporine est une alternative thérapeutique possible dans des situations de résistance ou d'intolérance au traitement de référence, en particulier chez l'enfant avec retard de croissance. Elle n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé mais a montré son efficacité en deuxième ligne de traitement dans plusieurs séries [51,52]. Le bénéfice semble s'exercer pour des concentrations sériques approchant 200 ng/ml. Le mycophénolatemofétil (MMF) paraît intéressant chez

les patients réfractaires ou intolérants au traitement conventionnel [53]. Il pourrait permettre une épargne corticoïde plus importante et pour certains augmenter le taux de rémission biochimique en association aux corticoïdes par rapport au traitement de référence. L'intérêt du méthotrexate ou du cyclophosphamide n'a fait l'objet que de cas rapportés isolés. En l'absence de syndrome de chevauchement, l'adjonction d'acide ursodésoxycholique au traitement conventionnel n'apporte aucun bénéfice [54].

IX-5 Traitement des rechutes

Il est bien établi que les rechuteurs ont un risque de progression vers la cirrhose et ses complications plus élevé que celui des patients répondeurs prolongés. Les rechutes doivent être traitées selon les mêmes modalités de traitements d'attaque et d'entretien que les HAI naïves. Le taux de rémission après retraitement est inchangé (80 %) mais le pourcentage d'effets indésirables augmente significativement à chaque tentative. À ce stade, deux choix sont possibles : décider en accord avec le patient de maintenir un traitement d'entretien au long cours ou opter pour des essais itératifs d'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute. La première option est en général plus rassurante pour les patients et évite théoriquement le risque de progression de la fibrose à chaque rechute. Elle expose en revanche, en particulier chez l'enfant, à un risque plus élevé de toxicité médicamenteuse au long cours. La seconde option tient sa justification dans les résultats d'une étude de la Mayo Clinic qui suggèrent que la répétition des cures de traitement standard après rechutes itératives augmente significativement les chances de rémission prolongée à long terme (jusqu'à 59 % à 20 ans) [55].

IX-6.-Un cas particulier : la grossesse

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes à médiation cellulaire, il est rare d'observer des poussées d'HAI pendant la grossesse. Le risque en revanche augmente significativement après l'accouchement du fait de la restitution de l'immunité [56]. De ce fait, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement immunosuppresseur (corticoïdes et/ou azathioprine) pendant la grossesse et la période du post-partum. Le risque tératogène de l'azathioprine est théorique et paraît très largement compensé par son effet préventif des rechutes après l'accouchement. En revanche, l'allaitement doit être proscrit. L'utilisation du mycophénolatemofétil est très fortement déconseillée pendant la grossesse en raison d'un risque établi de malformation de l'oreille moyenne/externe du fœtus. Ces grossesses demeurent des grossesses à risque pour le fœtus. La probabilité d'avortements spontanés ou d'accouchements prématurés est d'environ 25 %.

[56]

CONCLUSION

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie pouvant survenir à tout âge. Le diagnostic doit être évoqué devant toute élévation chronique des transaminases ne relevant pas d'une cause habituelle, en particulier virale, c'est une maladie dont la guérison est obtenue par l'administration de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Cependant, ces traitements doivent être poursuivis généralement à vie pour éviter une récurrence.

RESUME

Titre : HEPATITES AUTO-IMMUNES ET LA MODIFICATION DU MICROBIOTE COMMENSAL

Auteur : NGUADI JAOUAD

Mots clés : Anti-actine, Antinucléaires, Anti-LKM1, Anti-LC1, Anti-SLA

Les hépatites auto-immunes sont des maladies de cause inconnue affectant les enfants et les adultes, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Il paraît qu'il y'a une relation entre une atteinte du foie et la modification du microbiote commensal. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques.

La catégorie d'auto-anticorps dicte deux types d'hépatite auto-immune, le type I (antinoyaux et/ou antimuscle lisse) est le plus fréquent, alors que le type II (antimicrosomes de type 1) est plus rare et touche essentiellement l'enfant. Des formes mixtes avec les autres hépatopathies dites auto-immunes (cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive) ont été décrites. En raison des conséquences thérapeutiques, il est important de différencier l'hépatite auto-immune des autres hépatites et l'utilisation de scores diagnostiques peut être utile en cas d'incertitude. Les bases du traitement de l'hépatite auto-immune n'ont pas changé depuis 30ans. Elles reposent sur la corticothérapie associée à l'azathioprine. C'est un traitement rapidement efficace non obstant uniquement suspensif. La rechute à l'arrêt du traitement est la règle (80% des cas). Le principal facteur de risque de récurrence est le degré d'inflammation résiduelle sur la biopsie. Du fait de la fréquence des effets secondaires du traitement, une tentative d'arrêt est justifiée lorsqu'une rémission clinique, biologique et histologique est constatée après au moins deux ans de traitement.

ABSTRACT

TITLE: AUTOIMMUNE HEPATITIS AND THE MODIFICATION OF COMMENSAL MICROBIOTA

AUTHOR: NGUADI JAOUAD

KEYWORDS: Anti-actine, Antinuclear, Anti-LKM1, Anti-LC1, Anti-SLA

Autoimmune hepatitis is a disease of unknown cause affecting children and adults, with a clear female predominance. The mode of presentation is highly polymorphic, ranging from accidental discovery to acute hepatic failure. It appears that there is a relationship between liver damage and the modification of the commensally microbiota. The diagnosis is based on the presence of hypergammaglobulinemia, specific auto-antibodies and inflammatory and necrotic histological lesions.

Depending on the auto antibodies present, there are two main types of autoimmune hepatitis, type I (antinuclear and / or smooth anti muscle) is the most common, whereas type II (type 1 antimicrosomes) is more rare and affects mainly the child. Mixed forms with other autoimmune hepatopathies (primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis) have been described. Due to the therapeutic consequences, it is important to differentiate autoimmune hepatitis from other hepatitis and the use of diagnostic scores can be useful in case of uncertainty. The bases of the treatment of autoimmune hepatitis have not changed for 30 years. They are based on corticosteroid therapy associated with azathioprine. It is a rapidly effective treatment but only suspensive. Relapse at cessation of treatment is the rule (80% of cases). The main risk factor for recurrence is the degree of residual inflammation on the biopsy. Because of the frequency of side effects of treatment, an attempt to stop is justified when clinical, biological and histological remission is observed after at least two years of treatment.

ملخص

العنوان: التهاب الكبد المناعاتي الذاتي وتعديل الجراثيم المتعايشة

الكاتب: انكادي جواد

الكلمات الأساسية: مضاد اكتين – مضاد النوى – مضاد السيتوبلازم الكبدي – مضاد الميكروزوم 1 – مضاد الذائب الكبدي.

إلتهاب الكبد المناعاتي الذاتي مرض سببه غير معروف يصيب الأطفال والبالغين ، خصوصا الإناث منهم. أعراضه متنوعة، بدأ من الاكتشاف صدفة إلى الإكتشاف في مرحلة فشل الكبد الحاد. ويبدو أن هناك علاقة بين أمراض الكبد وتعديل الجراثيم المتعايشة ويستند التشخيص على وجود فرط غاما غلوبولين الدم، وأجسام مضادة معينة وآفات نسيجية إتهابية ونخرية

اعتمادا على الأجسام المضادة ، هناك نوعان رئيسيان من التهاب الكبد المناعاتي، النوع الأول (مضاد النوى و/ أو مضادات عضلة ناعمة) هو الأكثر شيوعا، في حين أن النوع الثاني (انتي ميچروسومال) أمر نادر الحدوث، ويؤثر في المقام الأول على الأطفال. وقد يصاحب أشكالا مختلطة من أمراض الكبد الأخرى مثلا (تليف الكبد الصفراوي الأولي). من المهم أن نفرق التهاب الكبد المناعاتي الذاتي من أمراض الكبد الأخر لأن طريقة العلاج مختلفة تماما. لم تتغير قواعد علاج إتهاب الكبد المناعاتي الذاتي لمدة 30 عاما. وهي تستند إلى الكورتيزون والأزوثيوبرين. وهو علاج فعال بسرعة، ولكن في معظم الحالات علاج مدى الحياة. الانتكاس بعد العلاج هو القاعدة (80٪ من الحالات). رجوع المرض بعد العلاج يرتبط بدرجة الإلتهاب. الآثار الجانبية لهذه الأدوية تبرر محاولة التوقف عن أخذها إذا لوحظ توقف للمرض حسب التحاليل النسيجية والسريرية العلاج والبيولوجية وبعد سنتين على الأقل من

REFERENCES

- [1] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502–17.
- [2] C. Couinaud, *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*. Masson et Cie, édit., Paris 1957
- [3] *Histologie fonctionnelle*, Paul Richard Wheeler, Barbara Young, John W. Heath, De Boeck, 2001
- [4] *J. Gastroenterol.* 2011 Mar;46(3):378-90. doi:10.1007/s00535-010-0316-3. Epub 2010 Sep 7
- [5]. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65.
- [6]. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327–36.
- [7]. Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*. 2008;29:637–49.
- [8] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
- [9] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587–91.
- [10] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–103.

- [11] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625–31.
- [12] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–49.
- [13] Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C. Serum autoantibodies: a roadmap for the clinical hepatologist. *Autoimmunity* 2008;41:27–34.
- [14] Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664–8.
- [15] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–20.
- [16] Dienes HP. *Veroffpathol.* 1989;132: 01-107
- [17] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, DeGroote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995 Jun;22(6):696-9
- [18] Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001;49:589–94.
- [19] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
- [20] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.

- [21] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- [22] Johanet C, Dubel L, Chazouilleres O. Autoantibodies in hepatology. *PatholBiol* 1999;47:997–1005.
- [23] Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43:S132–44.
- [24] Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, et al. Anti-actin antibodies: a new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990;130:1–8.
- [25] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zumBuschenfeld KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–5.
- [26] Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208–15.
- [27] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668–77.
- [28] Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to livercytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8:1662–6.
- [29] Chazouilleres O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* 2000;33:661–3.

- [30] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome
- [31] 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.
- [32] Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97.
- [33] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *QJ Med* 1971;40:159–85.
- [34] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–7.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–53.
- [38] 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.
- [39] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [40] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–7.
- [41] Stellan AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985;89:1078–83.
- [42] Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
- [43] 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.
- [44] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848–57.
- [45] Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39–43.

- [46] 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.
- [47] Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfeld KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–5.
- [48] Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Günther R, et al. Budesonide 3mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369–70.
- [49] Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hulcrantz R, et al. Budesonide 3mg BID in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis – Final results of a large multicenter international trial. *Hepatology* 2008;48:376A–7A.
- [50] Geier A, Garton C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681–5.
- [51] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporin therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–8.
- [52] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–4.

- [53] Sharzehi K, Brown K, Sherbondy MA. The use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to or intolerant of conventional treatment. *Hepatology* 2007;46:555A–6A.
- [54] Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30:1381–6.
- [55] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–7.
- [56] Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–5
- [57] Montano Loza AJ et al. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 : Current therapy for autoimmune hepatitis.
- [58] Johnson PJ et al. *New England J med* : Azathioprine for long-term maintenance of remission in auto-immune hepatitis.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جراحة صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسماً بالله.

والله على ما أقول شهيد .

التهاجيب الكبد المناعية الذاتية

وتعديل الجراثيم المتعايشة أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....
من طرفه

السيد: انكاري جولد

المزداد في 23 دجنبر 1991 بكرسيف

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية -الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضاد اكتين – مضاد النوى – مضاد السيتوبلازم الكبدى – مضاد
الميكروزوم 1 – مضاد الذائب الكبدى.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: ميمون زهدى

أستاذ في علوم البكتيريا.

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علوم البكتيريا.

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علوم البكتيريا.

السيدة: مريم الشاذلي

أستاذة في علوم البكتيريا.

السيد: محمد أوقلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علوم الكيمياء.