



UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID TLEMCEN ALGERIE



Faculté de Médecine CHU Tlemcen

Service Gastro-Entérologie

THEME

HEPATITE AUTO IMMUN

Présenté par :

Mme Halfaoui Nadia

Sous l'encadrement de : Mr DIB FADEL

Année Universitaire 2014/2015

PLAN

Partie théorique :

- ✚ INTRODUCTION
- ✚ DÉFINITION
- ✚ EPIDÉMIOLOGIE
- ✚ PATHOGÉNIE
- ✚ MÉCANISME D'AUTO RÉACTIVITÉ ANORMALE
- ✚ CARACTÉRISTIQUE CLINIQUE
- ✚ ANAPATHE
- ✚ HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC DE LA MALADIE
- ✚ LES CAUSES DE L'HÉPATITE AUTO-IMMUN
- ✚ LES FACTEURS DE RISQUES
- ✚ COMPLICATIONS
- ✚ HISTOLOGIE
- ✚ PHYSIOPATHE
- ✚ ÉVOLUTION
- ✚ DIAGNOSTIC
- ✚ FORMES CLINIQUES
- ✚ SCORE
- ✚ CLASSIFICATION
- ✚ SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT OU « OVERLAP SYNDROME »
- ✚ TRAITEMENT
- ✚ CONCLUSION

Partie pratique :

- # AGE
- # AGE COUPLÉ AU SEXE
- # TRANCHE D'ÂGE
- # SEXE
- # ASSOCIATION AUX MALADIES AUTO-IMMUNES
- # CLINIQUE
- # DIAGNOSTIC
- # PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE
- # ÉVOLUTION
- # SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT OU OVERLAP SYNDROME
- # SCORE
- # CIRRHOSE AUTOIMMUN
- # CLASSIFICATION DE CHILD PUGH
- # TRAITEMENT
- # CONCLUSION

1-INTRODUCTION :

Les hépatites auto-immunes constituent un syndrome dont la cause reste encore indéterminée. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques font intervenir des virus, des bactéries, des médicaments ou d'autres xénobiotiques comme agents déclenchant de l'auto-immunisation.

De plus, le processus semble génétiquement modulé du fait d'une forte association avec des marqueurs génétiques tels que le système HLA, notamment HLA A1-B8-DR3 ou DR4.

Il existe une prédominance féminine importante. L'hépatite chronique est souvent associée à l'atteinte de type immunitaire d'autres organes. Le diagnostic et la classification des hépatites auto-immunes ont reposé jusqu'à présent essentiellement sur la mise en évidence d'auto anticorps sériques.

Cependant, la complexité des manifestations et des phénomènes mis en jeu font facilement comprendre que le diagnostic d'hépatite auto-immune ne peut reposer sur un simple test ou être attribué à un seul mécanisme.

Le diagnostic peut être établi de façon plus fiable en utilisant un ensemble de critères comme cela a été récemment défini par un groupe international d'experts et par l'exclusion d'autres causes d'hépatopathies chroniques, en particulier celles pouvant s'accompagner également de la présence d'auto-anticorps sériques .

Les difficultés diagnostiques sont accrues par le fait qu'il peut exister une superposition avec d'autres hépatopathies chroniques de type auto-immunitaire qui affectent le système biliaire, en particulier la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante et la cholangite auto-immune.

Cette mise au point vise à préciser les caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives des hépatites auto-immunes, les méthodes diagnostiques et la classification selon les anticorps.

2-DEFINITION :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une **maladie inflammatoire du foie** caractérisée par la **présence d'auto anticorps** (AAc) sériques, d'une **hypergammaglobulinémie polyclonale** et d'une **infiltration lymphocytaire** péri portale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique).

Un groupe hétérogène de maladies, de cause inconnue, caractérisées par :

✚ **Histologie** : hépatite d'interface infiltration lymphocytaire périportalme qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique).

✚ **Sérum** : hyper gamma globulinémie polyclonale et la présence d'auto-AC particuliers grande sensibilité au TRT corticoïde .

3-EPIDEMIOLOGIE :

- *Prévalence* :

Suit celle d'autres maladies auto-immunes, varie selon un gradient Nord-Sud elle est de l'ordre 16,9/100 000 ;).

- *Tout Age. 2 pics* :

Deux extrêmes de la vie génitale de la femme : 15ans et 45 ans.

Prédominance féminine nette. (F/H=4).

La maladie peut débuter à tout âge, mais elle est *particulièrement fréquente entre 10 et 30 ans et de 40 à 50 ans*. Elle touche à la fois les hommes et les femmes, mais il

existe une *nette prédominance féminine* selon un ratio de 4 pour 1.

Les HAI sont des *maladies rares* dont l'incidence annuelle est d'environ 1,9/100 000 habitants et la prévalence de 16,9 / 100 000. Elles représentent moins de **6 % des hépatites chroniques en France**. La prévalence, comme pour celle d'autres maladies auto-immunes, varie selon un gradient géographique nord-sud. En effet, il existe une fréquence plus élevée en Europe du Nord que l'on peut expliquer par l'association avec l'haplotype HLA A1-B8-DR3.

4-PATHOGENIE :

- *L'hypothèse :*

Un agent environnemental qui déclenche une cascade d'évènements, Médie par Ly T, Diriges contre des Ag du foie, chez un sujet génétiquement prédisposé, et menant à un Processus progressif nécrotique-inflammatoire et fibrosant du foie.

- *Les agents déclenchant :*

1. Hépatite virale A ou infection par EBV inaugurant une HAI, persistante malgré la guérison de L'infection
2. Hépatite immuno-allergique due à un agent commun; mais persistante après éviction du médicament.

- *Susceptibilité génétique :*

1. **HAI type 1 :**

Est associée au stéréotype HLA-DR3 OU HLA-DR4 (quand HLA-DR3 est négatif) .

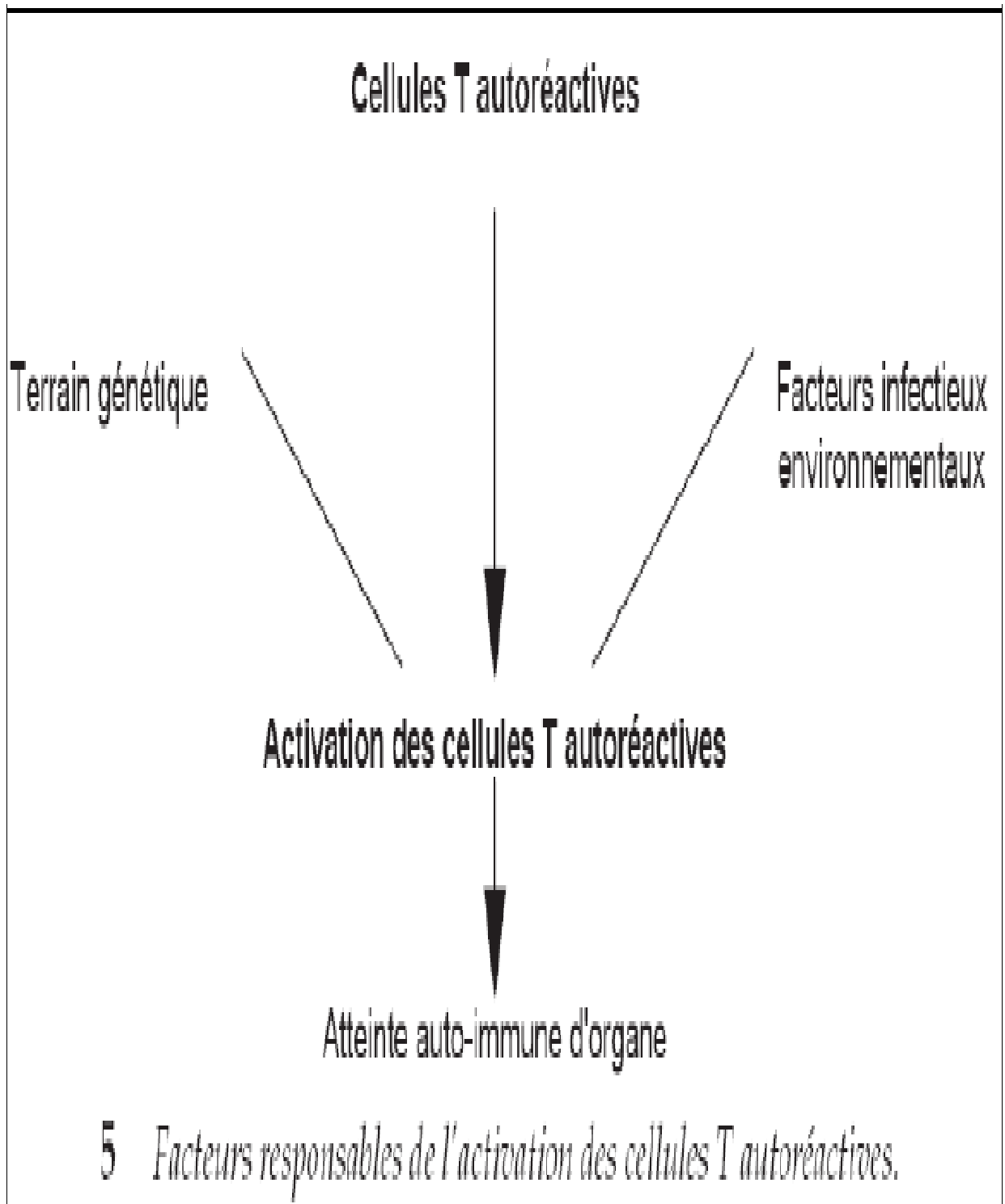
- ✓ HLA-DR3 est associée à maladie sévère, survenant chez les filles et jeunes femmes.
- ✓ HLA-DR4 est plus fréquent chez les adultes et associée à une incidence accrue des

Manifestations extra-hépatiques, de maladie minime, et une meilleure réponse aux CTC

2. **HAI du type 2 :**

Est associée aux allèles HLA-DRB1 et HLA-DQB1 .

5-Mécanismes d'auto réactivité anormale :



6-Caractéristiques cliniques :

La prévalence des hépatites auto-immunes est estimée entre 0,1 et 1,2 cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux. Les hépatites auto-immunes rendent compte d'environ 10 à 20 % des hépatites chroniques. Dans environ 25 % des cas, le mode de révélation est aigu et il existe même de rares cas sous forme d'hépatite fulminante. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par une fatigue et plus rarement par un ictère ou le bilan d'un syndrome Dys immunitaire.

La révélation peut être plus tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique (érythrose palmaire, angiome stellaire, dermite ocre) ou d'une hypertension portale (splénomégalie, circulation veineuse collatérale superficielle abdominale).

La mise en évidence peut s'effectuer encore à un stade plus tardif de l'évolution avec les complications de l'hypertension portale, notamment une ascite, une rupture des varices œsophagiennes ou d'insuffisance hépatocellulaire avec ictère et encéphalopathie hépatique. Dans 50 % des cas, il s'y associe des manifestations extra-hépatiques (voir tableau 1). Celles-ci sont de nature auto-immune et incluent une atteinte thyroïdienne avec auto anticorps, une polyarthrite rhumatoïde

ou autre rhumatisme inflammatoire, un diabète, un syndrome sec.

7-ANATOMOPATHOLOGIE :

➤ Aider le DC positif :

Elle montre

Hépatite d'interface=hépatite periportale= nécrose parcellaire = piece-meal necrosis :

Lésions nécrotique-inflammatoires a prédominance periportale, commençant dans les espaces portes puis dépassent la lame bourdante pour s'étendre dans le parenchyme periportale.

- Infiltrat inflammatoire est mononuclée (lymphoplasmocytaire) parfois aussi PN et PE. D'intensité souvent marquée :

Nécrose en pont bridging necrosis : d'un espace porte a : un autre ou vers veine

Centrolobulaire.

Nécrose pan lobulaire. Cirrhose constituée.

- Atteinte Centro lobulaire

- peut être présente.

(Autres causes : inflammation biliaire, dépôts de Cu).

- Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de rosettes.
- Un aspect particulier représenté par la présence d'hépatocytes en forme de cellules géantes pourrait correspondre à une forme particulière d'HAI qui peut se présenter sous une forme fulminante

➤ **Aider au DC différentiel :**

Absence de :

Signes biliaires ; Coloration de alpha-AT par PAS ; Excès de fer ; Dépôts importants de Cu Maladie Alcoolique ? Granulome ?

➤ **Suggérer l'existence d'une pathologie associée.**

➤ **Apprécier l'importance de la fibrose.**

8-Histoire naturelle et pronostic de la maladie :

Sur une période de 4 ans, 10 à 30% des patients initialement asymptomatiques deviennent symptomatiques. Bien que la durée de la phase asymptomatique de la maladie soit extrêmement variable, on peut estimer qu'elle est en moyenne de 6 ans.

La survie à 5 ans des patients asymptomatiques est de 90%. Celle-ci est significativement plus faible que celle d'une population contrôle appariée. [11]

La durée de la phase symptomatique est également extrêmement variable d'un patient à un autre et peut atteindre 10 ans. La survie moyenne à 5 ans des patients symptomatiques est de l'ordre de 50% avec des extrêmes allant de 30 à 70%. La phase terminale de la maladie est traditionnellement définie lors que la bilirubinémie dépasse 100 $\mu\text{mol/l}$ avec ou sans des signes d'hypertension portale (hémorragie digestive à type d'encéphalopathie). La progression de la maladie est résumée dans la figure 2 et le tableau.

En 1979, Shapiro et collaborateurs montraient l'importance de la bilirubinémie comme facteur pronostique de survie chez les patients atteints de CBP.

Les auteurs notaient qu'après une phase relativement stable, la bilirubinémie augmentait brutalement dans les mois qui précédaient le décès.

Les patients ayant un taux de bilirubine supérieur à 34 $\mu\text{mol/l}$ avaient un délai moyen de survie de 4 ans, ceux ayant un taux supérieur à 102 $\mu\text{mol/l}$ de deux ans, et ceux atteignant

un taux de 170 $\mu\text{mol/l}$ ou plus de 1,4 an. L'extraordinaire importance de la bilirubine pour apprécier à court et à long terme la survie a été confirmée par toutes les études ultérieures. Des modèles ont été proposés pour améliorer la valeur pronostique de la bilirubine.

Ces modèles, du fait de leur complexité ou de l'absence de supériorité par rapport à la bilirubine seule, ne sont pas entrés dans la pratique courante. Il est important de noter que la valeur pronostique de la bilirubine reste identique, que les patients soient traités ou non, en particulier par l'acide ursodésoxycholique.

9-Causes de l'hépatite auto-immune :

Le scientifique pense que les causes de l'hépatite auto-immune est, le système immunitaire ne peut pas dire la différence entre les tissus de l'organisme en bonne santé et les substances nocives de l'extérieur. Le résultat est une réponse immunitaire qui détruit le foie lui-même.

On ne sait pas exactement pourquoi le système immunitaire attaque le foie provoquant une hépatite auto-immune. Toutefois, on croit que cette maladie survient chez une

personne génétiquement prédisposés déclenchant le corps pour lancer une attaque auto-immune contre le foie.

Cette attaque sur votre foie peut entraîner une inflammation chronique et de graves dommages aux cellules du foie.

La croyance est que la maladie elle-même n'est pas héréditaire, mais que la susceptibilité d'avoir la maladie est due à une anomalie génétique, par conséquent, hépatite auto-immune est rarement présent dans plus d'un membre de la même famille. On pense aussi que certaines maladies, les toxines et les médicaments peuvent déclencher des hépatites auto-immunes chez les personnes sensibles, en particulier les femmes.

Le mécanisme exact par lequel le corps propre système immunitaire attaque le foie n'est pas encore connue, mais les chercheurs pensent hépatite auto-immune pourrait être causé par une interaction entre plusieurs facteurs de risque, telles que les infections, les médicaments et une prédisposition génétique. Pas tous les gens aux facteurs de risque ne seront d'attraper l'hépatite auto-immune. Certains médicaments, tels que la minocycline antibiotiques et l'atorvastatine médicament contre le cholestérol (Lipitor) ont été liés à l'hépatite auto-immune.

Plusieurs facteurs semblent augmenter le risque de développer une hépatite auto-immune. Vous pouvez être un

risque légèrement plus élevé si vous êtes une fille ou jeune femme, si vous avez un parent avec une maladie auto-immune, ou si vous avez déjà une maladie auto-immune.

Le risque de contracter l'hépatite auto-immune est également augmentée si vous avez une autre maladie auto-immune, comme la polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, la sclérodermie (trouble caractérisé par un épaissement et une rigidification de la peau), et le lupus érythémateux systémique (désordre dans lequel le corps attaque ses propres cellules et des tissus sains).

L'hépatite auto-immune n'est absolument pas contagieuse. Il n'est généralement pas considéré comme une maladie héréditaire, mais une tendance aux maladies auto-immunes peut fonctionner dans certaines familles. C'est, des enfants de patients atteints d'hépatite auto-immune peuvent être à risque légèrement accru de développer des maladies auto-immunes de la thyroïde ou le foie ou l'arthrite.

10-Les facteurs de risque :

Les facteurs qui peuvent augmenter votre risque d'hépatite auto-immune comprennent:

- **Être une femme :** Bien que les hommes et les femmes puissent développer une hépatite auto-immune, la maladie est beaucoup plus fréquente chez les femmes.
- **Age :** Type 1 hépatite auto-immune peut survenir à tout âge. Type 2 touche principalement les jeunes filles.

- **Une histoire de certaines infections** : hépatite auto-immune peut survenir après une infection bactérienne ou virale.
- **Utilisation de certains médicaments** : Certains médicaments, tels que la minocycline antibiotique (Dynacin, Minocin, autres) et le atorvastatine médicament contre le cholestérol (Lipitor), ont été liés à l'hépatite auto-immune.
- **L'hérédité**: preuves suggèrent qu'une prédisposition à une hépatite auto-immune peut fonctionner dans les familles.
- **Avoir une maladie auto-immune** : personnes qui ont déjà une maladie auto-immune peut-être plus susceptibles de développer une hépatite auto-immune.

11- Complications :

L'hépatite auto-immune peut être associée à une variété d'autres maladies auto-immunes, y compris:

- **L'anémie pernicieuse** :

Associé à un certain nombre de maladies auto-immunes, l'anémie pernicieuse se produit quand un manque de

vitamine B-12 interfère avec la capacité de votre corps à la formation des globules rouges.

- *Une anémie hémolytique :*

Dans ce type d'anémie, vos attaques et décompose les globules rouges

Plus vite que votre moelle osseuse système immunitaire ne peut les

Remplacer.

- *La colite ulcéreuse. :*

Cette maladie inflammatoire de l'intestin peut causer de graves épisodes

De diarrhée aqueuse ou sanglante et des douleurs abdominales.

- *Thyroïdite auto-immune (thyroïdite de Hashimoto):*

Dans cette condition, le système immunitaire attaque la glande thyroïde.

- *La polyarthrite rhumatoïde :*

Polyarthrite rhumatoïde survient lorsque le système immunitaire attaque

Le revêtement de vos articulations et entraîne une raideur, la douleur,

L'enflure, et parfois difformité et d'invalidité.

- *La maladie cœliaque :*

Cette maladie provoque une réaction anormale au gluten, une protéine présente dans de nombreuses céréales. Manger sans gluten déclenche une réponse immunitaire qui endommage l'intestin grêle.

- *Les complications de dommages au foie :*

L'hépatite auto-immune qui n'est pas traitée peut causer des cicatrices

Permanentes du tissu hépatique (cirrhose). Les complications de la cirrhose sont

Les suivants:

- *Augmentation de la pression sanguine dans la veine porte :*

Du sang de l'intestin, la rate et le pancréas pénètre dans le foie par un gros vaisseau sanguin appelé la veine porte. Si les blocs de tissu cicatricielle circulation normale dans le foie, ce sang reflue, conduisant à une pression accrue à l'intérieur de la veine porte (hypertension portale).

- *Des veines dilatées de l'œsophage (varices œsophagiennes) :*

Lorsque la circulation par la veine porte est bloquée, le sang peut remonter dans d'autres vaisseaux sanguins – principalement ceux de l'estomac et de l'œsophage. Les vaisseaux sanguins sont minces parois, et parce qu'ils sont remplis de plus de sang que ils sont destinés à transporter, ils sont susceptibles de saigner. Hémorragie massive dans l'œsophage de ces vaisseaux sanguins est une urgence vitale qui nécessite des soins médicaux immédiats.

- *Liquide dans l'abdomen (ascite) :*

Maladies du foie peuvent causer de grandes quantités d'une accumulation de liquide dans l'abdomen. L'ascite peut être inconfortable et peut gêner la respiration et est généralement un signe de cirrhose avancée.

- *L'insuffisance hépatique :*

-

Cela se produit lorsque des dommages aux cellules du foie, il est impossible pour votre foie fonctionne correctement. À ce stade, une greffe du foie est la seule option.

- *Le cancer du foie :*

Des personnes atteintes de cirrhose ont un risque accru de cancer du foie.

12-Histologie (1, 5, 6) :

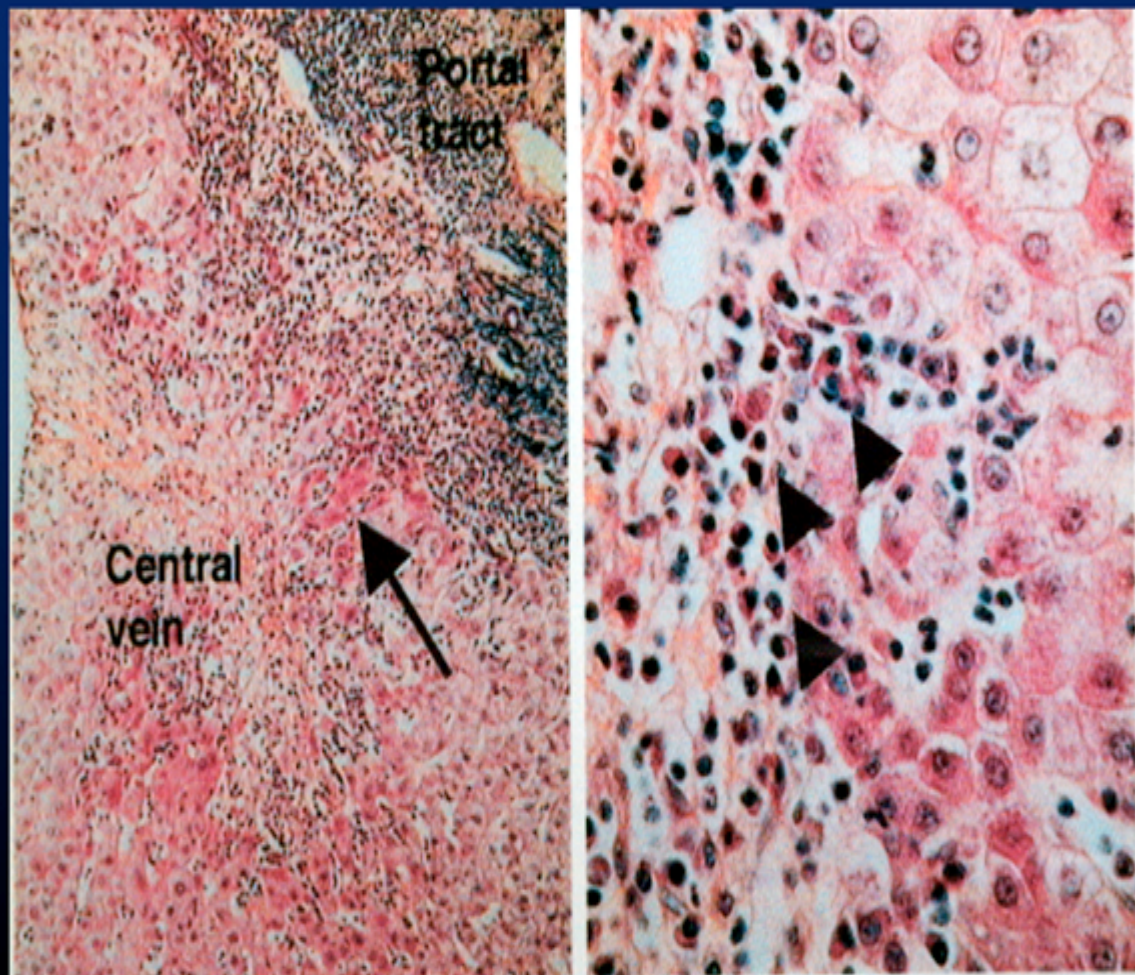
Comme dans toutes les hépatites chroniques, il est habituel de réaliser une biopsie hépatique. Dans le cas des hépatites auto-immunes, cet examen ne comporte pas de signes spécifiques et va mettre en évidence des signes de souffrance hépatocellulaire principalement dans la région péri portale associés à un infiltrat lymphocytaire. Ceci est associé plus rarement à une atteinte hépatique lobulaire.

L'examen peut montrer des éléments pronostiques avec la présence d'une fibrose, voire d'une cirrhose. L'examen histologique contribue à éliminer d'autres causes. Ainsi, il est facile d'éliminer une maladie alcoolique, une hémochromatose ou un déficit en alpha antitrypsine.

Il est important de pouvoir faire la part avec d'autres maladies chroniques du foie auto-immunes en montrant l'absence d'atteintes biliaires (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, cholangite auto-immune).

En revanche, sur le seul examen histologique, il peut être impossible de faire la différence avec une hépatite chronique virale B, C ou B-D ou une hépatite chronique d'origine médicamenteuse de type auto-immune.

Hépatite d'interface + présence d'un infiltrat plasmocytaire



L'HAI est caractérisée par une inflammation lympho-plasmocytaire portale et péri portale avec nécrose d'intensité variable et avec la présence ou non d'une hépatite lobulaire. La présence d'une atteinte Centro lobulaire sans atteinte portale a aussi été rapportée.

13-Physiopathologie :

Comme de nombreuses maladies auto-immunes, l'hépatite auto-immune est multifactorielle, impliquant différents facteurs génétiques, environnementaux et infectieux.

Terrain génétique Les gènes du complexe majeur

D'histocompatibilité humain jouent un rôle central dans le développement des hépatites auto-immunes. En effet, la recherche des gènes de susceptibilité dans différentes populations caucasiennes a montré une forte association des haplotypes HLA A1 B8 DR3 ou DR4 avec la maladie [7-11].

Cette association semble plus fréquente dans la population japonaise [12]. L'étude de l'allèle de susceptibilité DR a montré une association des haplotypes DRB1*0301 (risque relatif = 4,6) et DRB1*0401 (risque relatif = 6) avec l'apparition d'une hépatite auto-immun

Récemment, l'importance du résidu lysine en position 71 de la chaîne DRB a été soulignée puisqu'il est associé à un risque élevé de la maladie (risque relatif = 8,6)

Ce résidu jouerait donc un rôle important pour la présentation antigénique. L'allèle C4Q0 correspondant à la délétion du gène C4 a été retrouvé chez environ la moitié des patients étudiés [14].

Concernant les gènes codant pour les protéines antigéniques, il a été montré, au sujet du gène de CYP2D6, auto-antigène des anticorps anti-LKM-1, qu'il n'existait pas de différence entre les polymorphismes des fragments de restriction de la population malade et ceux de témoins normaux [15]. Si des modifications importantes dans la structure du gène peuvent être exclues, la présence de mutations ponctuelles au niveau de régions critiques du gène ne peut être éliminée.

Comme dans le cas d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète et le lupus, il n'est pas exclu que d'autres gènes soient impliqués dans la physiopathologie de l'hépatite auto-immune.

- *Système antigène-anticorps :*

De nombreux antigènes tels que les filaments fins d'actine, la protéine CYP2D6, le récepteur de l'asialoglycoprotéine et les membres de la famille de la glutathion S-transférase reconnus par les différents auto-anticorps sont actuellement identifiés. Toutefois, leur manque de spécificité d'organe et leur localisation préférentielle au niveau intracellulaire (excepté pour le récepteur de l'asialoglycoprotéine) ne permettent pas de conférer un rôle pathogénique propre aux auto-anticorps dont ils sont la cible.

La caractérisation de sites antigéniques linéaires (ou séquentiels) de la protéine CYP2D6, cible des anticorps anti-LKM1, a été effectuée : la séquence 254-271 est le site antigénique principalement reconnu par les anticorps anti-LKM1, le tripeptide TWD (tyrosine, tryptophane, asparagine), en position 261-263, étant essentiel à la réaction antigène-anticorps. Le site antigénique linéaire, ou épitope continu, présente des homologies de séquences avec celles d'agents infectieux tels *Salmonella typhimurium*, HTLV1 et 2, HSV1 et 2 et le virus C .

Ces résultats suggèrent l'implication encore hypothétique de phénomènes de mimétisme moléculaire entre l'auto-antigène et des protéines d'agents infectieux dans la pathogénie des hépatites auto-immunes de type 2.

Il faut souligner que d'autres sites antigéniques linéaires, tels que les séquences 321-351, 373-389 et 410-429, ont été identifiés. La démonstration faite que la protéine est reconnue

dans sa forme d'origine et qu'il existe plusieurs épitopes linéaires conduit à penser que la réponse humorale marquée par la production d'anticorps anti-LKM1 est une réponse immune oligoclonale ou polyclonale maintenue par l'auto-antigène au cours du temps.

La caractérisation exacte des différentes cibles antigéniques a donc été une étape importante dans la compréhension de la maladie. Toutefois, il n'existe actuellement aucun argument qui plaide en faveur d'un rôle pathogénique propre des auto-anticorps, en particulier toute pathologie liée à un dépôt de complexe immunitaire semble exclue.

- Rôle des lymphocytes T :

o Cellules effectrices :

Du fait de l'absence de modèle animal fiable et, à l'inverse, de l'existence d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète, peu de données sont actuellement disponibles concernant le rôle propre des lymphocytes T.

L'analyse de l'infiltration lymphocytaire hépatique montre une prédominance de lymphocytes T CD3⁺/CD4⁺ au sein de l'infiltrat inflammatoire [20]. Des clones T CD4⁺/CD8⁻ spécifiques du récepteur de l'asialoglycoprotéine obtenus à

partir de biopsies hépatiques sont capables d'induire une prolifération B et une réponse anticorps [21].

Les résultats qui indiquent, dans les hépatites auto-immunes de type 2, que les lymphocytes T sont capables, comme les anticorps anti-LKM1, de reconnaître certains épitopes linéaires (séquence d'acides aminés 262-285) sont des arguments très importants quant au rôle de cet auto-antigène dans l'activation lymphocytaire T [22].

Une rupture de l'équilibre TH1/TH2 pourrait participer au développement des phénomènes d'auto-immunité : dans les hépatites auto-immunes de type 2, le profil de sécrétion de cytokines de type TH1 [23] (*encadré 1*) des lymphocytes T intra-hépatiques est un argument supplémentaire en faveur du rôle de l'immunité à médiation cellulaire.

○ *Cellules suppressives :*

L'activation du système effecteur est sous le contrôle de cellules T régulatrices. Le rôle des cellules T suppressives dans le déclenchement de nombreuses maladies auto-immunes est établi chez la souris par le modèle de thymectomie néonatale qui prévient la migration de cellules suppressives CD4⁺ du thymus vers la périphérie. L'induction d'une hépatite auto-immune dans ce modèle rend compte de l'importance de ce type de sous-population lymphocytaire. [24]

Malgré la caractérisation des différents auto-antigènes, de nombreux progrès restent à réaliser dans la compréhension de la pathogénie des hépatites auto-immunes. Définir le rôle exact des auto-anticorps et les mécanismes qui conduisent à l'activation de l'immunité cellulaire et humorale reste essentiel. Ces avancées sont indispensables à l'obtention de thérapeutiques mieux ciblées.

14-EVOLUTION :

Elle dépend du degré d'inflammation et de dépôt de fibrose. Lorsque l'augmentation des transaminases est de l'ordre de 5 à 10 fois la limite de la normale, que les gammaglobulines sériques sont à 2 fois la normale ou plus, la mortalité sans traitement est de l'ordre de 90 % en 10 ans.

Une cirrhose survient chez environ 20 % des cas en 5 ans lorsqu'il existe une simple inflammation péri-portale. La cirrhose est beaucoup plus fréquente, de l'ordre de 80 %, lorsqu'il existe une nécrose en pont ou une nécrose lobulaire associée. En cas de cirrhose, le risque de mortalité est d'environ 60 % en 5 ans.

L'évolution de l'hépatite auto-immunes est influencée par les facteurs immunogénétiques (6, 7). La présence d'HLA B8 est associée à une plus grande sévérité dans le degré d'inflammation à la découverte diagnostique et à un plus grand risque de rechute après traitement (7).

Les patients avec HLA DR3 ont une plus faible probabilité de rémission avec traitement et des rechutes plus fréquentes. Ils constituent plus souvent des indications de transplantation hépatique.

Le type HLA DR4 constitue un groupe caractérisé par un âge plus élevé et un meilleur pronostic. Lorsqu'une cirrhose est constituée, il existe un risque de survenue de cancer qui est plus faible que dans d'autres hépatopathies chroniques telles que les causes virales, l'alcool ou l'hémochromatose.

15-Diagnostic des hépatites auto-immunes :

- Critères négatifs diagnostiques :

Il s'agit en grande partie d'un diagnostic d'exclusion comme le montre le tableau 2. La discussion diagnostique varie selon le type d'atteinte au moment de la découverte de la maladie.

En particulier il convient d'éliminer dans les formes chroniques les infections virales B, B-D et C et dans les révélations sous forme aiguë les mêmes virus avec en plus les hépatites A, E, infections dues au virus d'Epstein-Barr, herpès simplex, cytomégalovirus.

Il faut également éliminer une hépatite aiguë ou chronique due à un médicament, une hémochromatose, une maladie de Wilson chez un sujet jeune et un déficit en alpha-antitrypsine. Enfin, il faut éliminer une cirrhose biliaire primitive en s'aidant de la recherche d'anticorps anti-mitochondries de type 2 et de l'examen histologique et une cholangite sclérosante avec l'examen histologique et une exploration du système biliaire par l'échographie et l'imagerie à résonance magnétique, et une cholangite auto-immune avec l'examen histologique et l'absence d'anticorps anti-mitochondries.

- Critères diagnostiques positifs :

Devant une hépatite chronique, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques ou immunologiques en faveur d'une hépatite auto-immune. Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, pris collectivement, cela leur donne une très valeur prédictive positive pour le diagnostic.

Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant alors qu'il est rare qu'une hépatite auto-immune survienne chez un homme. Dans cette situation, les caractères cliniques de la maladie sont semblables mais il sera très important de rechercher d'autres causes confondantes.

Parmi les critères biologiques, on notera une élévation concomitante des transaminases et des phosphatases alcalines. Le rapport des deux paramètres en nombre de fois la normale inférieure à trois est plus en faveur du diagnostic.

La concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IGG est un critère diagnostique important d'autant que celle-ci dépasse 2 fois la limite supérieure de la normale.

La présence d'auto-anticorps est un critère diagnostique essentiel avec pour les adultes essentiellement la présence d'anticorps anti-noyau, d'anticorps anti-muscles lisses et moins souvent d'anticorps anti-mitosomes de type 1 (anti LKM1) et anti-cytosol. Les deux premiers anticorps sont souvent associés.

Les anticorps anti LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. La forte élévation du titre des

anticorps, quel que soit leur type, est un élément qui augmente leur valeur diagnostique

Il faut y ajouter des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplo type HLA B8 DR3 ou DR4. L'association à d'autres manifestations auto-immunes chez le patient, comme indiqué dans le tableau 1 et les antécédents dans les familles de maladie auto-immune renforcent le diagnostic.

16-FORMES CLINIQUES :

1-Formes évolutives :

- Hépatite aigue et fulminante.
- Cirrhose

2- MAI associées à HAI :

- Plus fréquentes dans HAI – 1.
- La fréquence : 15 – 50%. Les principales sont :
 - *Fréquentes* : thyroïdite AI, RCH, Arthrites, Sd sec.

- *Plus rares* : PR, Lichen plan, Diabète, Purpura thrombopénique AI, vitiligo, ... etc.

3- Formes selon le terrain :

HAI chez l'homme :

HAI de l'enfant :

4- Formes selon les différents AAc :

4.1 L'HAI de type 1 (HAI-1) : 80%.

- Caractérisée par la présence AAN (50%) et/ou AML de spécificité antiactine (>80%).
- 2/3 des patients sont des femmes avec un âge de survenue entre 16 et 30 ans

4.2 L'HAI de type 2 (HAI-2) :

Touche le plus fréquemment les jeunes patients d'un âge inférieur à 20 ans.

- Définie par la présence d'anti-LKM-1.
- Dans 30 % des cas, associées à la présence d'anticorps anti-LC1, Dans 10 % des cas, les anticorps anti-LC1 représentent le seul Marqueur immunologique des HAI-2.

- Souvent mode de révélation par une hépatite aigue, voire une hépatite fulminante.
- L'évolution vers la cirrhose est élevée

4.3 L'HAI de type 3 :

- Caractérisée par la présence d'anticorps SLA.
- Aujourd'hui abandonnée ; en effet, ces anticorps sont désormais considérés comme un marqueur très spécifique des HAI-1.

Leur prévalence est de 15 % dans les HAI-1. Et de 20 % dans les hépatites cryptogénétiques qu'ils permettent de reclasser en HAI-1 .

5. Formes particulières :

5.1 HAI séronégative :

S'apparentent aux HAI-1 avec bonne réponse au TRT IS.

5.2 Formes frontières, overlap syndromes ou formes de chevauchement :

- Ture overlap : association de 2 maladies

- HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une CBP ou CSP.
- Selon les études et les critères diagnostiques utilisés, 9 a 19% des patients atteints de CBP et 1 a 5% des patients atteints d'HAI ont un overlap syndrome CBP-HAI.
- Van Buuren et al ont rapporté chez 113 patients atteints de CSP, une prévalence de ce type de Syndrome de 22 % (HAI certaine ou probable)

17-Score diagnostique d'hépatite auto-immune (1, 8, 9) :

En 1992, un groupe international (International Auto-immune Hépatites Group, [IAIHG]) a établi un score dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées [9]. 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'HAI. Chacun des paramètres est affecté d'un score.

Le score total donne une évaluation sur 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 [10] (Tableau III).

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 (voir plus bas). En outre, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui sont très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun.

TABLEAU III SCORE MODIFIÉ DE L'IAIHG (1999)

Sexe masculin	0	>	Auto-Ac (AAN,
féminin + 2	1/80	+	AML, ALKM)
M. auto-immune associée (1)	3		(5)
Prise de médicament (2) + 2	1/40	<	Diagnostic :
1	0		

oui 4 Anticorps anti-mitochondries +
4

non + 1

Histologie :

Alcool nécrose parcellaire + 3

> 60 g/j 2 infil. lympho-
plasmocytaire + 1

< 25 g/j + 2 rosettes + 1

Marqueurs viraux (3) absents + 3

aucun de ces signes « signes biliaires
» (6) autres signes (7) 5 3 3

positifs ?-globulines 3 Autres

marqueurs (8) autre auto anticorps +
2

> 20 g/l + 3 HLA DR3 ou DR4 + 1

15-20 g/l + 2

10-15 g/l + 1 Diagnostic : CERTAIN
: > 15

< 10 g/l 0 PROBABLE : 10 à 15

Pal/ALAT ou ASAT (4) Traitement
(9)

< 1,5 N + 2 réponse complète + 2

1,5-3 N 0 rechute à l'arrêt + 3

> 3 N

CERTAIN : > 17

PROBABLE : 12
à 17

- Notes explicatives :

1. Présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré (voir tableau I).

2. Prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.
3. Marqueurs des virus A, B, et C. En cas de doute, les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.
4. PAL et transaminases ALAT ou ASAT exprimées en multiples de la valeur supérieure de la normale.
5. Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs, ou sur cellules Hep2 pour les AAN.

2.

6. « Signes biliaires » : signes évidents de CSP ou de CBP, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

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

8. Les points pour la présence d'une autre auto anticorps connu pour être associé à l'HAI (2 points) ou celle du marqueur HLA-DR3 ou DR4 (si ce marqueur est disponible) (1 point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels. Ces anticorps comportent les PANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-asialoglycoprotéines, anti-LP et anti-sulfatide

. Un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l'HAI dans des ethnies particulières.

9. Réponse au traitement

. • Complète : l'un ou les 2 paramètres suivants : Amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des γ -globulines, et de la bilirubine, dans l'année suivant la mise en route du traitement, et durant au moins 6 mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minime ou l'un ou les 2 paramètres suivants :

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

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

18-Classification des hépatites auto-immunes :

Celle-ci repose de façon pratique mais un peu artificiel sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Ceux-ci continuent à être analysés par une immunofluorescence indirecte sur des coupes de tissus de rongeurs comprenant le foie, l'estomac et le rein. La première série de tests comprend habituellement les anticorps anti-noyau, anticorps anti-muscles lisses, anticorps anti-microsomes et anticorps anti-mitochondries. Lorsque ces auto-

Anticorps ne sont pas détectables et qu'il persiste une forte suspicion d'hépatite auto-immunes, il est recommandé de faire la recherche d'anticorps contre les antigènes cytosoliques qui peuvent être analysés par tests radio-immunologiques ou tests Elisa.

- Hépatite auto-immune de type 1 :

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti -noyau et/ou d'anticorps anti-muscles lisses. Elle en représente la forme principale d'hépatite auto-immune avec 80 % des cas. Soixante et dix pour cent des patients sont des femmes avec un âge de survenue le plus fréquent compris entre 16 et 30 ans. Néanmoins, la moitié des patients ont plus de 30 ans à la

découverte de la maladie. Il existe des formes extra-hépatiques d'auto-immunité dans la moitié des cas. Environ 25 % des patients ont une cirrhose au moment du diagnostic.

- Hépatite auto-immune de type 2 :

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-microsomes de type 1 dont la cible moléculaire est le cytochrome P450 2D6 (7, 10). Il peut s'y associer un anticorps anticytosolique particulier appelé anti-LC1 dirigé contre une formiminotransférase (11). Cette forme constitue 20 % des hépatites auto-immune en Europe et seulement 4 % aux Etats-Unis. Il existe également une prédominance féminine. C'est la forme qu'on observe plus particulièrement chez les enfants ou les adultes jeunes.

L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 10 ans, mais l'atteinte de l'hépatite auto-immune de type 2 peut être aussi observée chez l'adulte, notamment en Europe. L'association a des manifestations extra-hépatiques auto-immunes comme un diabète, un vitiligo ou une atteinte thyroïdienne plus fréquente que dans l'hépatite auto-immune de type 1. Le taux de concentration des gammaglobulines sériques est souvent modéré avec une réduction des immunoglobulines de type A. Il existe plus souvent un mode de révélation par une hépatite aiguë, voire une hépatite fulminante. L'évolution vers la cirrhose est élevée (6).

- Hépatite auto-immune de type 3 :

Ce sous-groupe est le plus controversé. Il est caractérisé par la présence d'un anticorps anti-cytosol [anti SLA (Soluble Liver Antigène) / LP (Liver Pancréas Antigène)]. La cible antigène a été récemment contestée. Il semble qu'il s'agisse de la protéine associée à l'ARN de transfert de l'UGA et non d'autres candidats comme les cytokératines 8 et 18 ou les glutathion S-transférases (1, 12).

La prévalence de cette forme est rare. Plus de 90 % atteints sont des femmes et l'âge de découverte est principalement compris entre 20 et 40 ans. Cette forme ressemble à l'hépatite auto-immune de type 1 sur le plan clinique et immunologique et sur la réponse au traitement.

- Autres formes d'hépatite auto-immune :

Un syndrome d'atteinte hépatique associée avec une auto-immunité atteignant de nombreux organes a été décrit chez un très petit nombre de patients et associé à la présence d'anticorps microsomes dirigés contre le cytochrome P450 1A2 comme dans les hépatites induites par la dihydralazine (13, 14). Dans ce syndrome, on peut retrouver également des anticorps anti-microsomes dirigés contre le cytochrome P450 2A6 (1).

Enfin, il existe des patients chez qui on retrouve les critères diagnostiques d'une hépatite auto-immune, c'est-à-dire une

hépatite chronique avec une cholestase, une analyse histologique compatible, le sexe féminin, une forte augmentation des gammaglobulines et l'exclusion d'autres causes d'hépatopathies chroniques mais sans auto anticorps sérique identifiés (1-3).

Chez certains de ces patients, un test thérapeutique avec des immunosuppresseurs montre une bonne réponse comme pour les autres formes d'hépatites auto-immunes. Cela indique qu'il existe très probablement d'autres formes d'hépatites auto-immunes dont les marqueurs par des auto anticorps ne sont pas encore caractérisés (1-3).

19-Syndrome apparenté, encore appelé variant syndrome ou overlap syndrome (en français, syndrome de chevauchement) :

10 à 15% des cirrhoses biliaires primitives sont associées à des signes évidents d'hépatite auto-immune.

La reconnaissance de ces formes est essentielle car leur traitement repose à la fois sur le traitement de la cirrhose biliaire primitive par l'acide ursodésoxycholique et par le

traitement de l'hépatite auto-immune par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs.

Les critères diagnostiques de cette variante sont les suivants :

1. en premier lieu, il s'agit des critères principaux d'hépatite auto-immune, à savoir 1°) élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale, et ceci malgré un traitement continu par l'acide ursodésoxycholique ;
2. élévation des immunoglobulines supérieure à 20 g/l ou la présence d'anticorps anti-muscle lisse sous la forme d'anticorps antiactines ou d'anticorps antiSLA ;
3. existence d'une hépatite interface caractéristique de l'hépatite auto-immune.

Tous les critères de cirrhose biliaire primitive doivent être réunis, à savoir :

1. un syndrome biochimique de cholestase (élévation des phosphatases alcalines supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale) ;
2. la présence d'anticorps anti mitochondries ;

3. l'existence d'une cholangite destructrice lymphocytaire lors d'examen histopathologie du foie.

Le plus souvent, les deux maladies s'expriment en même temps. Plus rarement, l'hépatite auto-immune survient quelques mois à plusieurs années après le diagnostic de cirrhose biliaire primitive. Dans ce cas, le diagnostic d'hépatite auto-immune est souvent méconnu, l'évolution étant considérée comme une aggravation de la cirrhose biliaire primitive, justifiable de transplantation hépatique

L'hépatite auto-immune est associée à une cholangite sclérosante primitive dans 10 à 20% des cas. Cette situation est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Le diagnostic ne peut être porté que s'il existe, lors de la cholangiographie ou lors de l'IRM des voies biliaires, des lésions fibro-oblitératives visibles. Cela implique que toute hépatite auto-immune doit avoir dans son bilan initial et lors de son suivi une IRM des voies biliaires. Cette notion est récente. L'attitude est justifiée car l'IRM des voies biliaires est un examen simple et non invasif, contrairement à la cholangiographie per-endoscopique qui était le seul possible il y a quelques temps.

20-TRAITEMENT :

Il a été décrit également une hépatite auto-immune avec présence d'anticorps anti-microsomes de type 3 dirigés contre une forme d'UDP-glucuronosyltransférase qu'on retrouve parfois au cours des hépatites virales D (15).

L'hépatite auto-immune est une maladie sévère du foie de mauvais pronostic

En cas de non traitement. En cas de non traitement, le taux de mortalité peut

Dépasser 80%, en particulier chez les patients avec un taux de transaminases à

Plus de 5 fois la normale et des IgG à plus de 2 fois la normale.

Le but du traitement est de limiter l'activité de la maladie et les rechutes

Ultérieures de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses

Complications.

Un traitement est nécessaire en cas :

- ✓ De forme fulminante qui est une urgence thérapeutique représentée
Par la transplantation
- ✓ D'hépatite subaigüe avec un taux de transaminases ente 5 et 10 fois la Normale et des gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale ;
- ✓ De signes cliniques invalidants ;
- ✓ Une atteinte histologique modérée à sévère (définie par le degré de
L'atteinte inflammatoire et de la nécrose)

- Une activité histologique minime peut ne pas justifier de traitement car
Celui-ci, dans cette indication, n'a pas prouvé son efficacité sur la survie à long
Terme.

En cas de non traitement, le taux de mortalité peut dépasser 80%, en particulier chez les patients avec un taux de transaminase supérieur à 5 fois la valeur normale et un taux d'IGG supérieur à 2 fois la normale. Les facteurs de mauvais pronostic sont : le jeune âge, la positivité des anticorps anti-LKM1, l'allongement de l'INR, un taux élevé de bilirubine et une activité histologique importante.

Les différents types de formes frontières et leurs caractéristiques cliniques et biologiques

Type de forme frontière	Caractéristiques
Hépatite autoimmune - Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries positifs Cholestase biologique Augmentation IgM + IgG Lésions histologiques de cholangite
Hépatite autoimmune - Cholangite sclérosante primitive	Présence d'une colite ulcéreuse Cholestase biologique Anomalies cholangiographiques
Cholangite autoimmune	Fatigue Prurit Association d'une cholestase et d'une cytolyse Ac anti-mitochondries négatifs Ac anti-nucléaires et/ ou anti-muscle lisse positifs Cholangiogramme normale

- Les modalités thérapeutiques :

La corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace Dans le traitement des HAI.

Les patients sous ce traitement immunosuppresseur Ont une réponse complète > 80% avec toutefois la présence d'effets secondaires Qui peuvent être très importants. La combinaison

prednisone–azathioprine est Préférée du fait de la moindre fréquence des effets secondaires de la Corticothérapie. Trop souvent les effets secondaires peuvent amener à l'abandon Du traitement par le patient.

Modalités thérapeutiques Le choix des options	
Traitement combiné	Monotherapie
Post-ménopause Ostéopénie Obésité Hypertension Diabète Psy...	Cytopénie Grossesse Désir grossesse Cancer

- **Traitement Initial :**

La corticothérapie associée à l'azathioprine (prednisone: 1mg/kg/jour maximum 60 -mg/jour-azathioprine (Imurel *) : 50 à 100 mg/jour) constitue le traitement De choix. Le but d'une bithérapie est de diminuer rapidement les doses de Corticoïdes, une fois la normalisation des transaminases obtenue.

La baisse des doses s'effectue par paliers de 5 mg toutes les 2 semaines lorsque le taux de

Transaminases est $<$ à 2 fois la normale. Les candidats à une bithérapie sont des Femmes ménopausées, des patientes avec une ostéoporose ou une ostéomalacie, Ou présentant une obésité, un diabète ou une hypertension artérielle.

Les candidats à une monothérapie par corticoïdes sont les patients qui Présentent une cytopénie et les patientes qui désirent ou qui sont en cours de Grossesse.

Modalités thérapeutiques

Protocole	Traitement combiné		Prednisone
	(mg/l)		seule (mg/l)
	Prednisone	Azathioprine	
Sem 1	30	50	60
Sem 2	20	50	40
Sem 3	15	50	30
Sem 4	15	50	30
=> fin de Tt	10	50	20

- **Traitement d'entretien :**

La baisse des doses de corticoïdes s'effectue par paliers successifs, de Façon à donner la dose de Cortancyl* ou de Solupred* minimum pour maintenir la Normalisation des transaminases ; généralement entre 5 et 15 mg de corticoïdes Par jour. Ce traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années (5 à 10 ans En moyenne) jusqu'à ce que l'interruption des corticoïdes n'entraîne pas de Rechute.

Celle-ci se produit dans environ 50% des cas. C'est pourquoi, chez ces Malades, le traitement corticoïde doit être maintenu indéfiniment afin de Prévenir une rechute.

Dans le cas où l'interruption du traitement par corticoïdes est possible, il Est préférable de maintenir l'azathioprine seul pendant 1 ou 2 ans car ceci Permet une interruption avec un taux de rechute moindre.

Une biopsie de contrôle doit être réalisée à la fin du traitement dans le But d'apprécier l'amélioration histologique

voire la réponse histologique. Le Problème est de définir la « fin du traitement ». Selon une étude récente, au Moins deux ans de normalisation complète du bilan hépatique sont nécessaires Avant d'envisager un arrêt du traitement. La persistance d'une inflammation, Malgré une normalisation des transaminases sériques est une contre-indication à L'arrêt du traitement.

En cas de grossesse, lorsque la bithérapie est déjà instituée, il est Conseillé de ne pas arrêter l'azathioprine sous réserve d'une surveillance très Rigoureuse

- En cas de non réponse ou de complications sévères :

20% des malades ne répondent pas au traitement et l'absence de bénéfice Thérapeutique s'observe habituellement dans les 3 premiers mois. D'autres Alternatives thérapeutiques doivent être proposées après l'essai d'une Augmentation des doses de corticoïdes et d'azathioprine.

D'autres immunosuppresseurs tels que 6-mercaptopurine, cyclosporine, Tacrolimus et mycépholate mofétil (MMF) peuvent être utilisés en deuxième Intention.

Le MMF paraît très efficace en terme de réponses biologique et Histologique, chez des patients en rechute après l'association corticoïdesazathioprine.

L'acide ursodesoxycholique associée à la corticothérapie, apporte un Bénéfice au moins biologique à des doses de 750 mg/j. Ce traitement est bien Sur conseillé dans les formes frontières.

Les autres immunosuppresseurs

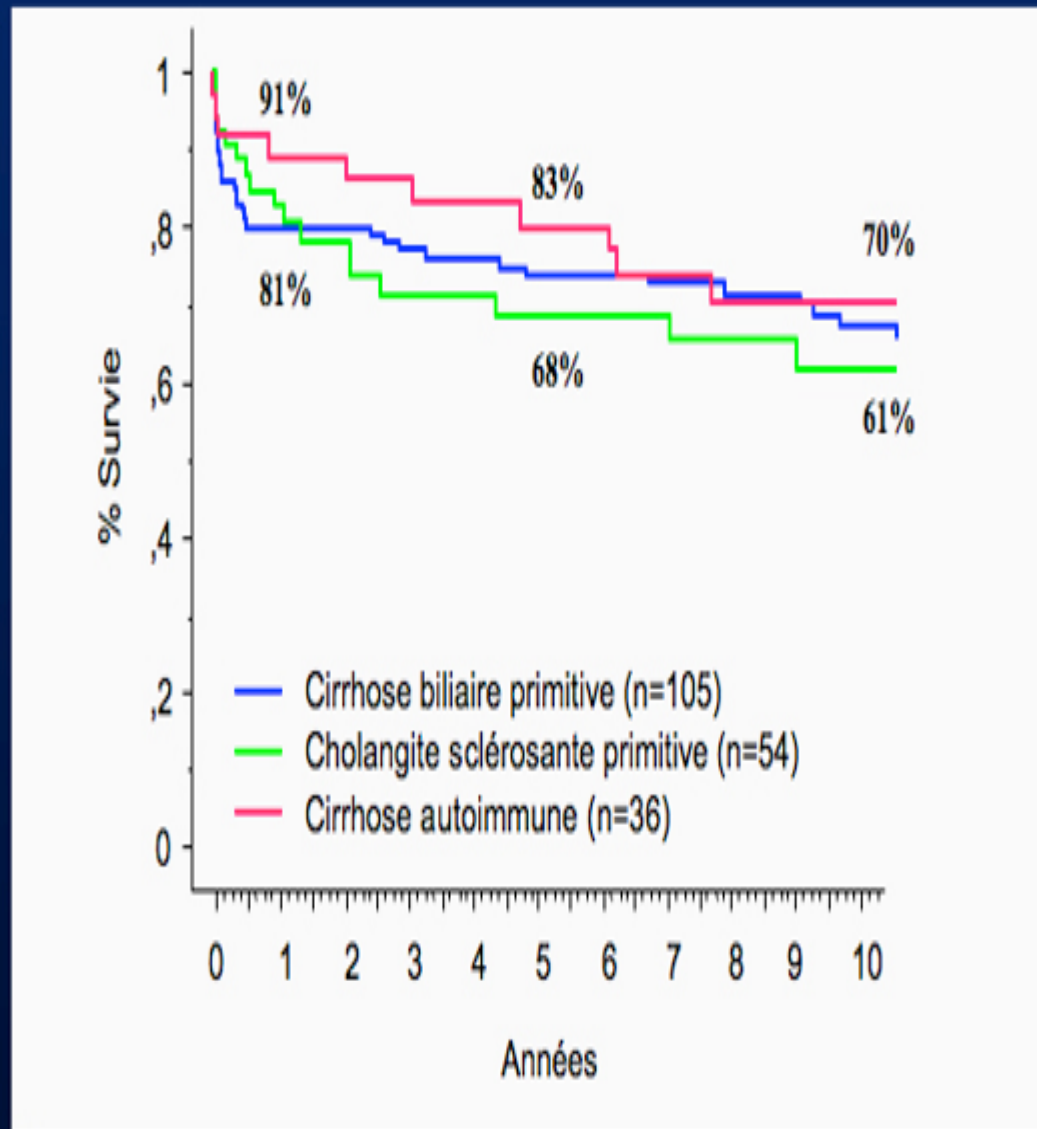
Type d'immunosuppresseur	Dose	Indication
Mycophénolate Mofétil	2g/j	Echec de traitement Intolérance
Tacrolimus	4 mg X2/J	Echec de traitement Intolérance
Cyclosporine	5-6 mg/kg/J	Echec de traitement Intolérance
Acide ursodésoxycholique	13-15 mg/kg/j	Activité très modérée Réponse incomplète à un traitement par corticoïdes-azathioprine Forme frontière
Budésonide	3 mg X2/J	Réponse incomplète à un traitement par corticoïdes-azathioprine
6-mercaptopurine	1.5 mg/kg/j	Echec de traitement

- La transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est actuellement indiquée en cas d'hépatite (Sub) fulminante résistant à un traitement à fortes doses par corticoïdes ou en Cas de cirrhose accompagnée de complications sévères.

L'hépatite auto-immune représente environ 5% des indications de transplantation pour cirrhose. Le taux de survie est de 80% en moyenne à 2 ans. La maladie peut récidiver jusque dans 40% des cas ; cette récurrence, qui peut se manifester sous différentes formes (Parfois sévères), serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou Par un greffon présentant l'haplotype HLA DR3.

Survie chez les patients transplantés pour cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune et cholangite sclérosante



- Indications :

Les indications du traitement selon l'AASLD sont détaillées dans le tableau V. Les indications dites « absolues » correspondent aux patients inclus dans les 3 grands essais thérapeutiques historiques menés dans les années 1960-70 (Royal Free Hôpital [21, 22], Mayo Clinique [6, 23] et King's College Hospital [24]), et ayant montré l'effet bénéfique majeur du traitement. Dans les formes moins sévères, en particulier celles caractérisées par une activité des transaminases peu élevée, les indications sont moins claires car l'histoire naturelle de ces formes est très mal connue, d'autant plus que les rares séries publiées comportaient très probablement des hépatites chroniques C.

TABLEAU V INDICATIONS DU TRAITEMENT

(recommandations de l'AASLD, [20] :

Absolues

Transaminases ≥ 10 N
ou
Transaminases ≥ 5 N et
Gamma globulines ≥ 2 N
ou
Nécrose en pont ou

Relatives

Symptômes (fatigue,
arthralgies, ictère)

Augmentation Transaminases
et/ou Gamma globulines
moindre que dans les critères

multiloculaire

absolus

Hépatite d'interface.

Les auteurs favorables au traitement [25] soulignent la mauvaise corrélation entre la biologie et l'histologie (hépatite histologiquement active avec transaminases normales ou peu élevées),

le caractère spontanément fluctuant de l'HAI (rémission spontanée souvent suivie d'une aggravation («flare-up ») pouvant être méconnue) et le pourcentage élevé de cirrhose (environ 1/3) au moment du diagnostic d'HAI suggérant que ces patients asymptomatiques auraient très probablement bénéficié d'un traitement institué précocement.

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

En pratique, l'association d'une augmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2 N et d'une hépatite d'interface d'activité intermédiaire ou sévère fait habituellement indiquer

le traitement [2]. Par contre, une cirrhose inactive ne constitue pas une indication pour la plupart des auteurs.

20-CONCLUSION :

Les hépatites auto-immunes constituent un groupe hétérogène d'hépatites chroniques. Le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, histologiques et immunologiques et l'exclusion d'autres causes.

La classification actuelle des différents types repose sur le type d'auto anticorps détectés. Ceci reste artificiel et d'autres orientations de classifications se font maintenant vers des marqueurs génétiques avec différents haplo types du système HLA.

Tableau 1 : Manifestations extra-hépatiques des hépatites auto-immunes

- Fréquente :

- Atteinte thyroïdienne auto-immunitaire avec auto anticorps
 - Colite ulcéreuse
 - Arthrites
 - Syndrome sec
-

- **Plus rares :**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lichen plan
- Diabète
- Purpura thrombopénique auto- immun
- Vitiligo

Tableau 2 : Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes sous forme chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
Hépatite B	Hépatite A
Hépatite B et D	Hépatite B, B-D
Hépatite C	Hépatite C
Hépatites médicamenteuses	Hépatite E
Maladie de Wilson	Virus d'Epstein-Barr
Hémochromatose	Virus herpès simplex
Déficit en alpha-antitrypsine	Cytomégalovirus
Alcoolisme chronique	Hépatites
Cirrhose biliaire primitive	

Cholangite sclérosante Cholangite auto-immune	médicamenteuses Maladie de Wilson
--	--------------------------------------

Tableau 3 : Critères internationaux de diagnostic d'hépatite auto-immune Paramètres	Score
Sexe	+ 2
Féminin	0
Masculin	- 2
Biochimie	
Taux d'élévation des phosphatases alcalines (x N)* vs.	
Tableau 3 : Critères internationaux de diagnostic d'hépatite auto-immune Paramètres	Score
Sexe	+ 2
Féminin	0
Masculin	- 2
Biochimie	
Taux d'élévation des phosphatases	
aminotransférases	0
>3,0	+ 2
1,5-3	+3

<1,5	+2
Gammaglobulines sériques, ou IgG (x N)*	+1
	0
>2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Auto anticorps (titres par immunofluorescence sur des tissus de rongeurs)	-4
	0
ANA, AML, SMA, ou LKM-1	+3
	-3
>1:80	-4
1:80	+1
1:40	+2
<1:40	-2
Anticorps anti mitochondries	+1
	+2
Positifs	+2
Négatifs	+3
Marqueurs viraux d'hépatite	+3

Négatifs	
Positifs	
Autres facteurs étiologiques	
Antécédents d'usage de médicaments	
Oui	
Non	+1
Alcool (consommation moyenne)	+1
<25 g/jour	-5
>60 g/jour	-3
Facteurs génétiques : HLA DR3 ou DR4	+2
Autres maladies auto-immunes	
Réponse au traitement	
Complète	
Rechute	
Histologie hépatique	
Hépatite chronique	
Infiltrat lymphocytaire	

<p>prédominant</p> <p>Cellules hépatiques en rosette</p> <p>Aucun de ces caractères</p> <p>Modifications biliaires</p> <p>Autres modifications</p> <p>Séropositivité pour d'autres auto anticorps définis</p>	
---	--

N : Nombre de fois la limite supérieure de la normale

** ANA : anticorps anti-noyau ; AML : anticorps anti muscle lisse ; LKM1 : anticorps anti-microsomes de type 1 (anti Liver / Kidney microsomes) (d'après ref. 1, 8, 9)

Tableau 4 : Principales caractéristiques des trois types d'hépatites auto-immunes Caractères	Type 1	Type 2	Type 3

Types d'auto-anticorps	Anticorps anti-noyau, anti-muscles lisses	Anti-LKM1	Anti SLA/LP
Identification de l'auto-antigène	Actine	Cytochrome P450 2D6	Protéine associée à l'ARNT
suppresseur d'UGA			
Profil clinique	Prédominance féminine adulte, cirrhose dans 25 % au moment de la découverte, en général bonne réponse au traitement	Survenue surtout chez l'enfant, taux de concentration de gammaglobulines modéré, parfois baisse des IGA, manifestations auto-immunes extra-hépatiques plus fréquente	Adulte, prédominance féminine (20 à 40 ans), adulte, cirrhose dans 25 % au moment de la découverte, bonne réponse au premier traitement

		S	
Prédisposition génétique	HLA A1, B8, DR3 et DR4	HLA B14, DR3 et C4A-Q0, DRB, 0701	
Fréquence	80 %	5 à 20 %	< 5%

✚ Adaptation et soutien :

Vivre avec une maladie chronique du foie peut être frustrant. Chaque personne trouve des façons de composer avec le stress d'une maladie chronique. Au fil du temps, vous trouverez ce qui fonctionne pour vous. Jusque-là, envisager d'essayer de:

- ✓ **Renseignez-vous sur votre état de santé.** Découvrez tout ce que vous voulez savoir sur l'hépatite auto-immune. Le plus vous comprendrez ce qui se passe dans votre corps, plus actif, vous pouvez être dans vos propres soins. En plus de parler avec votre médecin, chercher de l'information à votre bibliothèque locale et sur les sites affiliés à des organisations de renom, tels que l'American Liver Foundation.

- ✓ **Prenez soin de vous.** Bien manger, l'exercice et se reposer suffisamment peut aider à vous sentir mieux. Évitez de boire de l'alcool, et de vérifier avec votre médecin avant de prendre de nouveaux médicaments.

- ✓ **Obtenez de l'aide.** Si vous avez des amis ou de la famille qui veulent aider, prenez sur leurs offres et leur faire savoir ce qui serait le plus utile pour vous.

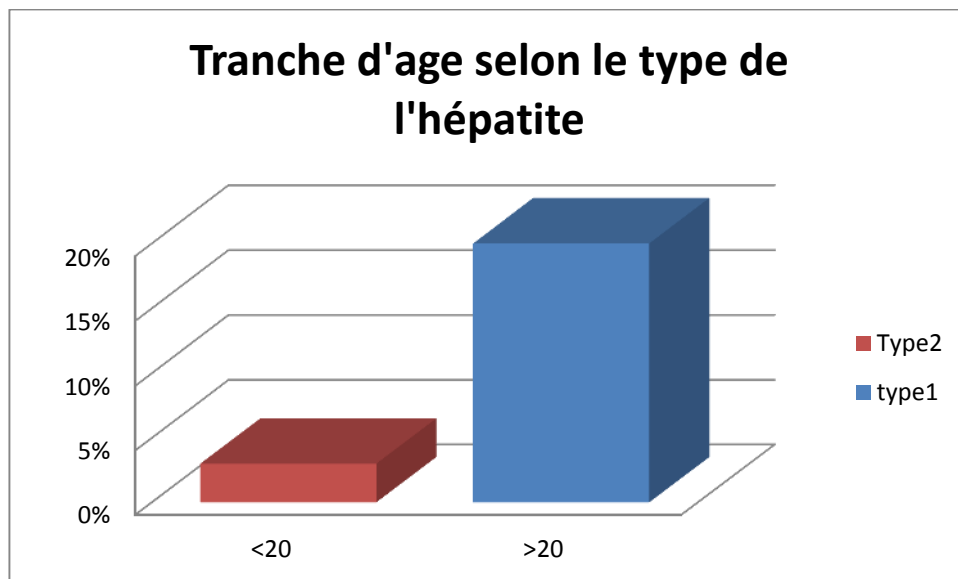
- ✓ **Solliciter l'appui.** relations solides peuvent jouer un rôle important en aidant à maintenir une attitude positive. Vous pouvez trouver un groupe de soutien peut être utile.

Partie pratique

Les hépatites auto immun sont des rares affections dont incidence annuelles est 0.7/100000 habitant.

Dans notre travail nous avons colligé 53 cas ; 2 dossiers ont été éliminés par manque des données.

1-Age :

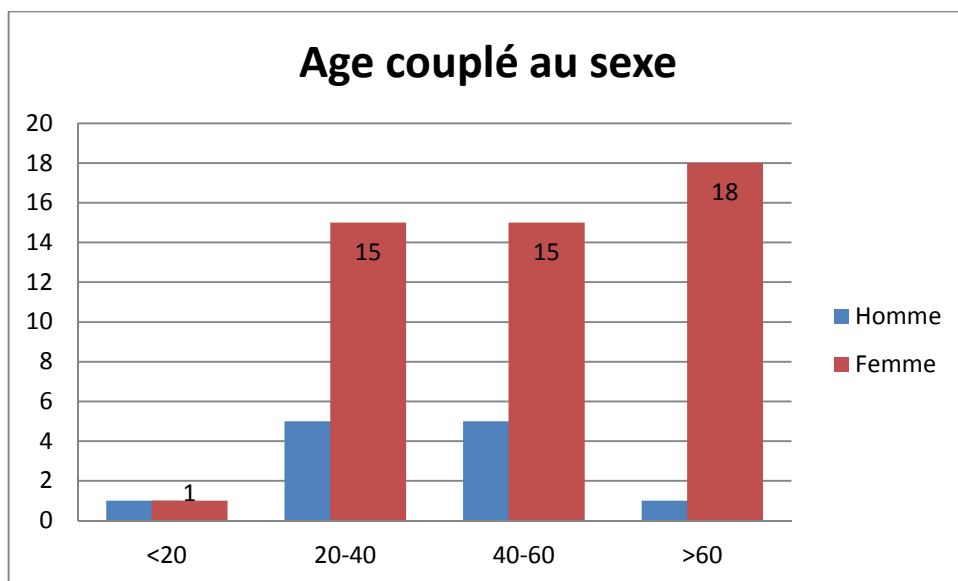


Le type 1 est la forme la plus fréquente et caractérisé par présence d'anticorps anti muscle lisse ou anticorps antinucléaire dont l'Age de survenue est au-delà de 20 ans pour type 1 et type 2 moins de 20 ans.

2-AGE COUPLE AU SEXE :

Dans notre observation l'Age de patients est compris entre 20 et 40 avec un Age moyen de survenue estimé à 30 ans.

Ce résultat correspond à ceux décrits dans la littérature

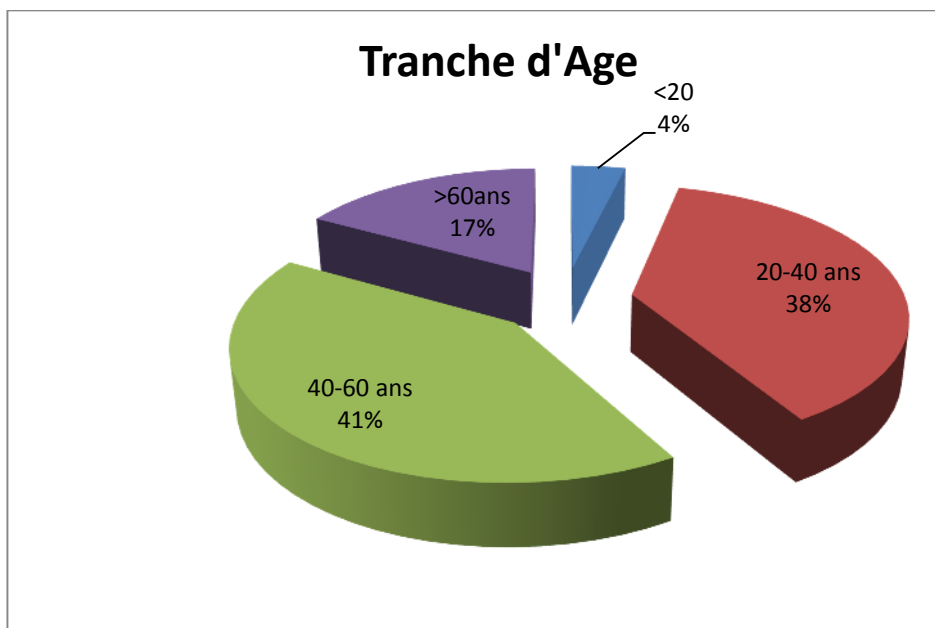


Dans notre étude le pic de fréquence entre 20 -40et40-60 et au delà de 60ans, il y'a 15 de nos patients qui ont un Age entre 20 et 40 et 18 patients ont un Age plus de 60 ans

Ces résultats montrent que le taux d'hépatite augmente avec l'âge et qu'elle est plus fréquente chez les sujets plus de 60 ans.

3-TRANCHE D'AGE :

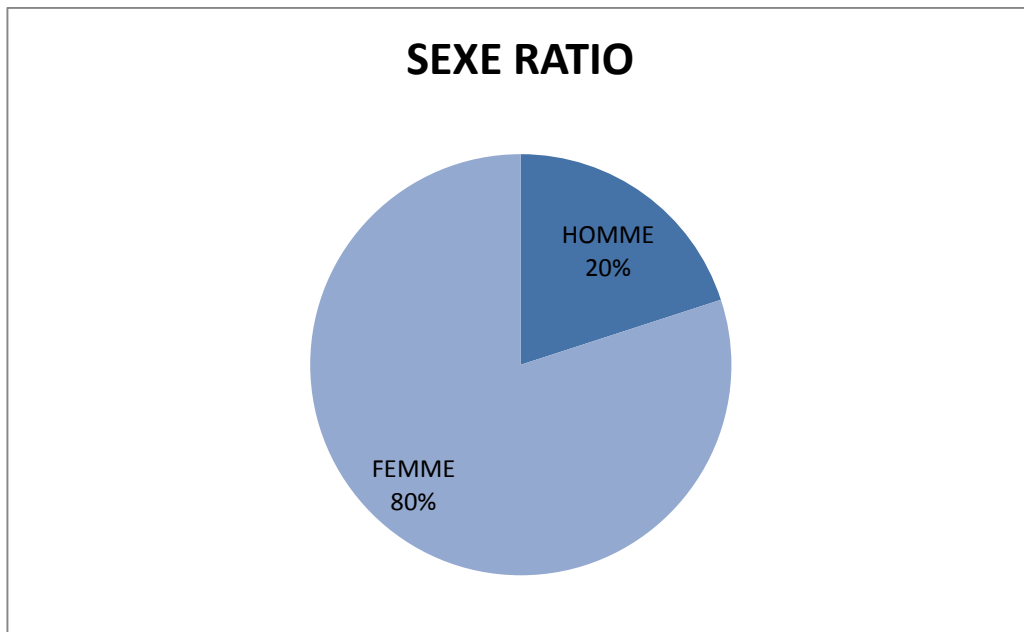
L'hépatite auto-immune peut débuter à tout âge mais il existe deux pics de fréquence entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans mais dans notre étude on a un pic élevé de fréquence entre 40 et 60 ans.



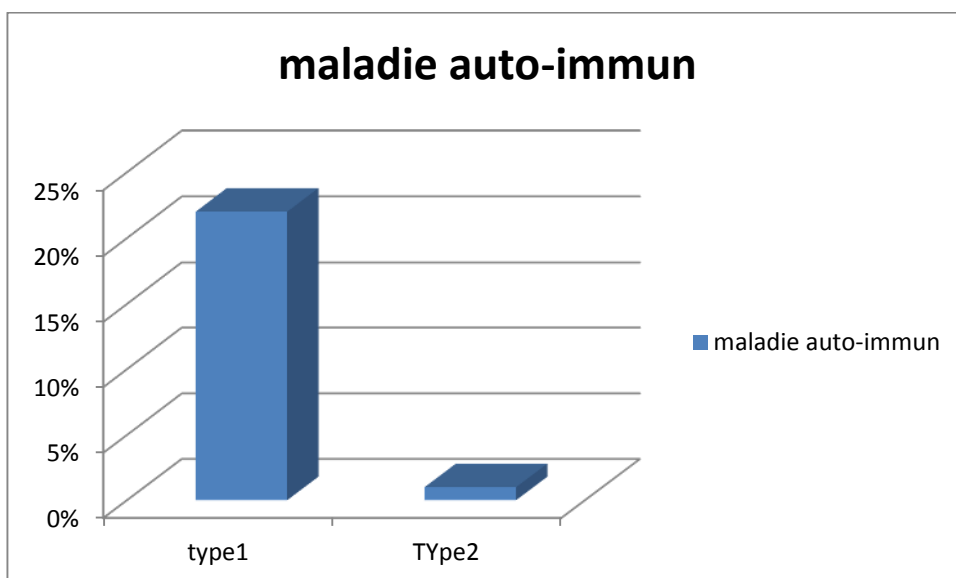
4-SEXE :

Dans nos observations nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.25, cette prédominance féminine est retrouvée dans beaucoup d'études. Les hépatites auto

immuns sont des affections survenant avec prédilection chez la femme.



5-ASSOCIATION AU MALADIES AUTO IMMUN :



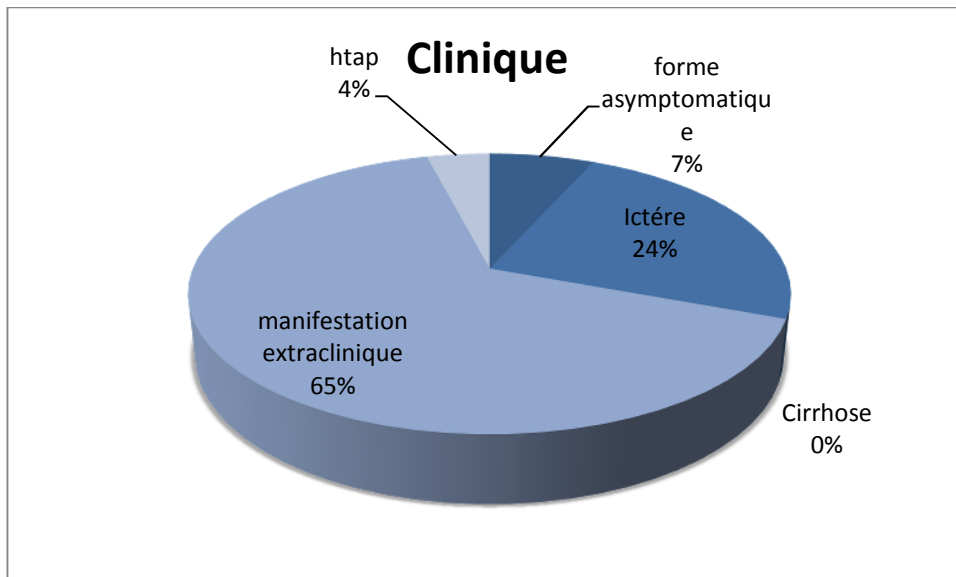
Les maladies auto-immun sont fréquentes chez sujets types 1 ; parmi les manifestations extra hépatique qui peuvent s'associé à l'hépatite auto immun nous avons noté diabète insulino- dépendant et dysthyroïdie, auto immun et polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique ; si diabète et dysthyroïdie, sont fréquemment décrites au cours de l'hépatite auto immun surtout type 1 ; la rectocolite et polyarthrite rhumatoïde sont moins fréquentes.

6-CLINIQUE:

Le diagnostic d'hépatite auto immun repose sur plusieurs arguments : la survenue chez la femme jeune ; le taux d'AlAt 50 fois la normale hyper gamma globulinémie polyclonale ; manifestation extra hépatique positivité anticorps anti- muscle lisse 1/640. La présence au biopsie hépatique d'une nécrose en pont sus hépatique et Centro sus hépatique avec foyer de collapsus hépato-cytaire associé à infiltrat lympho- plasmocytaire modéré et fibrose A2F2. le score est évalué à 20.

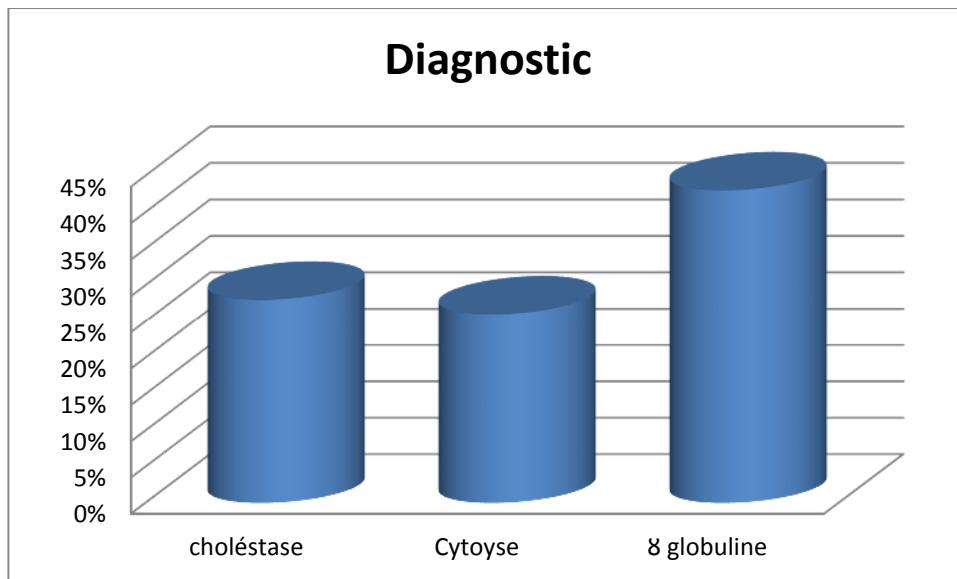
Dans notre études les manifestations extra clinique sont plus fréquente tel que anémie, Dysthyroïde.....par contre d'autre

manifestations cliniques sont présentes 24% tel ictère et asthénie ; il s'agit d'un ictère à bilirubine conjugué ; dans la littérature 80% des patient présent un ictère au moment de diagnostic.

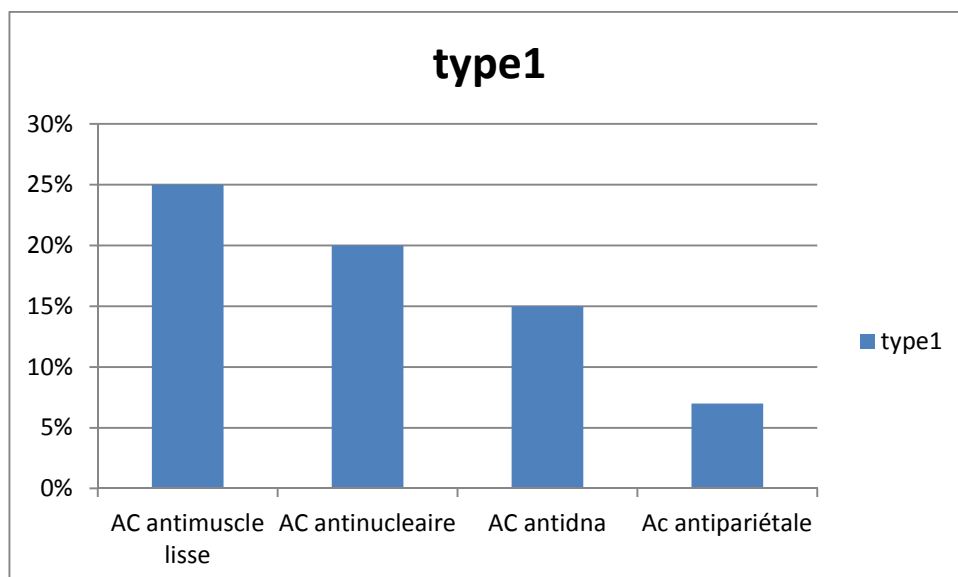


7-diagnostic :

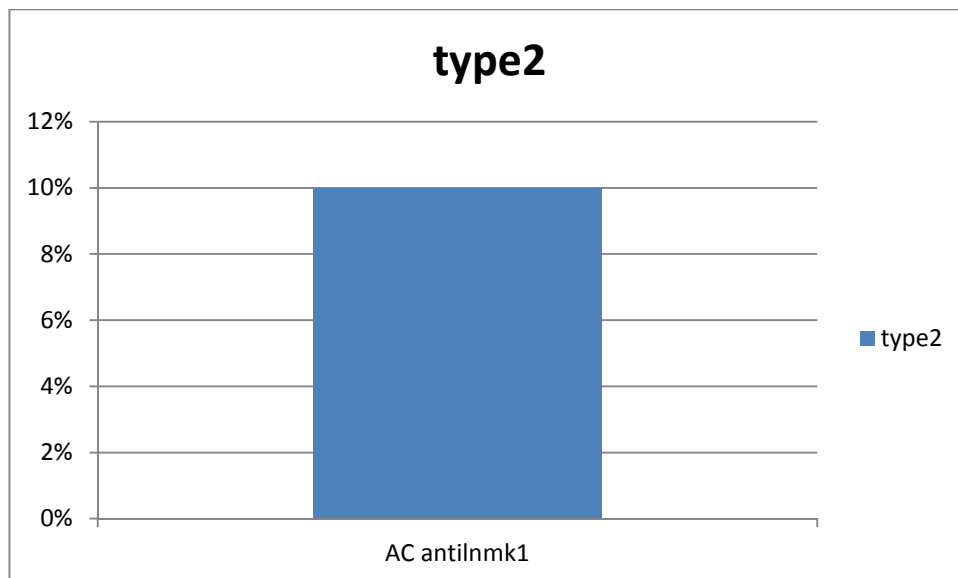
L'analyse des résultats de l'exploration fonctionnelle montre hypertransaminasémie avec prédominance ALAT 50% la normale avec nette élévation de phosphatase alcaline et GGT ; en générale il existe une nette corrélation satisfaisante ente le taux de ALAT et activité de maladie ; ce qui n'est pas toujours vrai au stade tardif de la maladie ; 30% des patient ont cholestase et 25% ont cytolyse



Les anticorps muscle lisse sont plus fréquent chez type 1 (25%) et anticorps antinucléaire 20% par contre nous avons noté 15% de patients ont ANTIDNA et anticorps anti pariétale ont 7%.



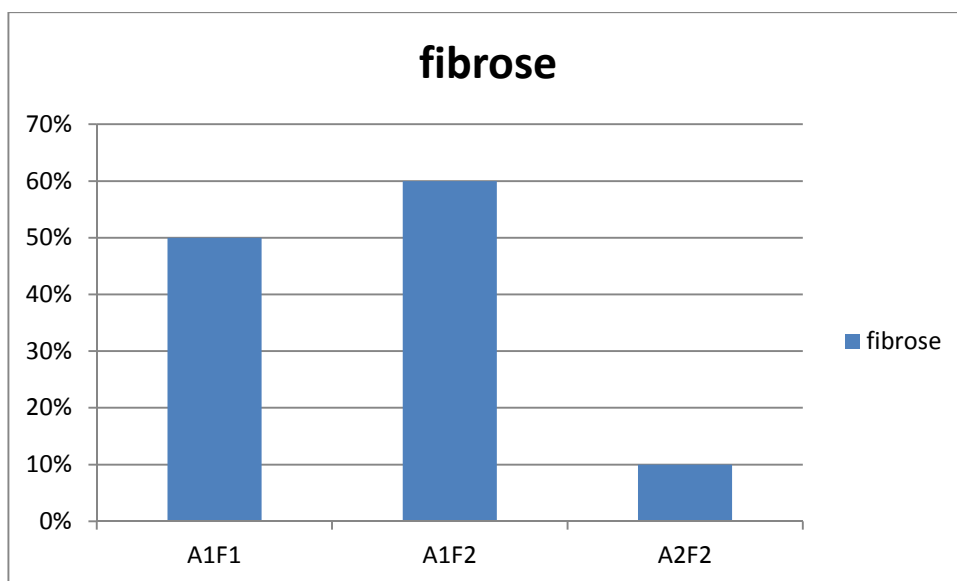
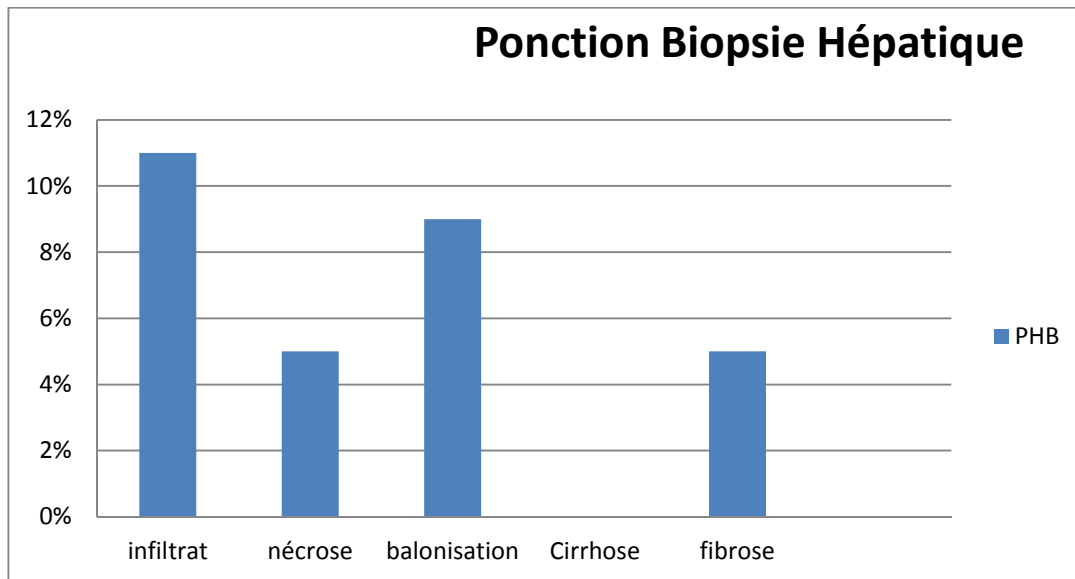
Par ailleurs le nombre limite de nos patients peut être pas permis de retrouver une hépatite auto immun type 2 même si elle demeure moins fréquente que type 1 avec 3% des anticorps anti LMNK1.



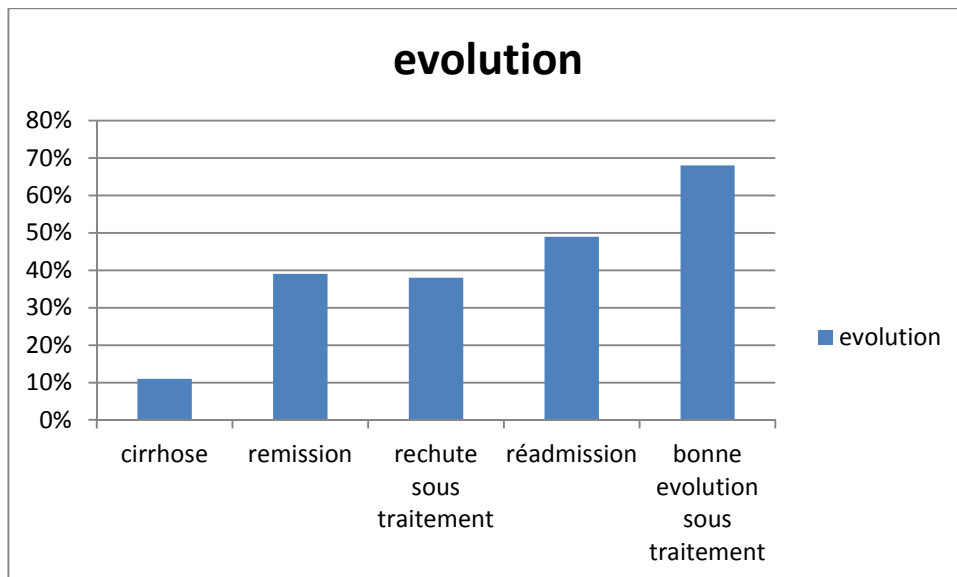
8-PONCTION BIOPSIE HEPATITE :

Sur plan histologique il y'avait 11% des patients qui ont infiltrat 12%et balonisation moins que nécrose et fibrose ; il

faut noter il y'a pas de signe spécifique qui différencie hépatite auto immun d'autres hépatites.



9-evolution :



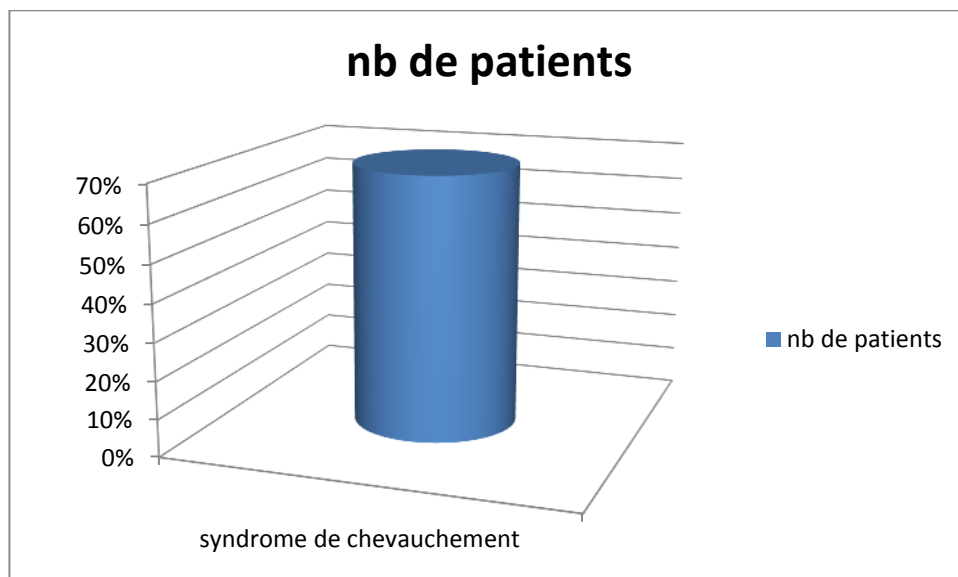
L'évolution était favorable sous traitement chez 70% des patients par contre les rechute était 40%et 38% des patient ont rémission clinique.

10-SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT OU « OVERLAP »SYNDROME :

Les hépatites auto-immunes peuvent s'associer à une cirrhose biliaire primitive ou associé à Cholangite sclérosante primitive constituant ainsi syndrome de chevauchement.

Cette forme mixte est d'ordre de 8 à 20% avec la cirrhose biliaire primitive et 10 A 20% avec Cholangite sclérosante primitive.

Ainsi 70% de nos patient ont présenté syndrome de chevauchement ; la recherche anticorps anti-mitochondries était positif chez 40% des patients ; en effet 50% des patients qui ont représenté cirrhose biliaires primitive ,80% de cholangite sclérosante primitive sont associé à rectocolite hémorragique.



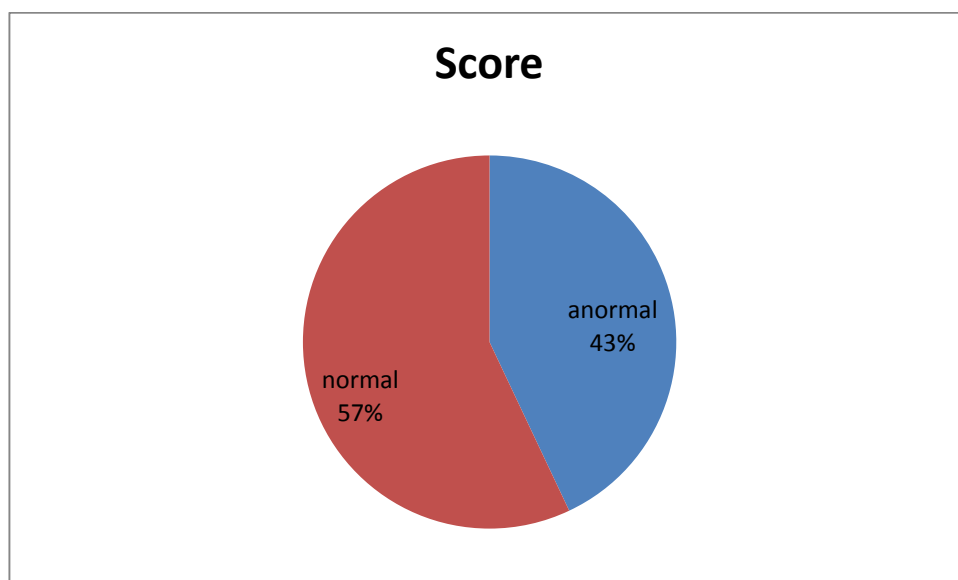
11-score :

Dans certain formes le diagnostic de hépatite est plus difficile ;

Avec un score >15 avant traitement et >17 après traitement le diagnostic est considéré comme certain.

Avec un score >10 et <15 avant traitement et >12 et <17 après traitement est considéré comme probable ; bon notre étude on a 23% des patients ont un score considéré comme certain et 20% des patient ont score probable donc une bonne partie de

Patients ont répondu au traitement



12-CIRRHOSE AUTO-IMMUN :

Si les données clinique, biologique et imagerie permettent souvent d'évoquer avec fort probabilité le diagnostic de cirrhose, seul l'examen anatomopathologique ont autorisé affirmation.

Ainsi les données clinique et para clinique nous ont permis d'évoquer diagnostic de cirrhose auto-immun chez 40% des patients parmi eux 30% des patients ont bénéficié ponction biopsie hépatique.

Les autre cause de cirrhose notamment virale ; médicamenteuse ; alcoolique ont été éliminé chez nos patients.

Les cirrhoses secondaire à l'hépatite auto immun chronique atteignant essentiellement la femme jeune(31), dans la littérature le diagnostic de cirrhose est porté 25% des malades et le diagnostic est porté presque chez tous les patients au stade de cirrhose et de hépatite chronique .

13-classificassion de child-pugh :

Il est difficile d'établir un pronostic chez un cirrhotique, l'évolution est variables dépendant en partie de

l'étiologie, toutefois, on accorde une valeur très péjorative à l'existence :

-d'une hémorragie digestive chez un cirrhotique déjà ascitique.

-d'une ascite résistante à un traitement diurétique correct .surtout s'il existe une hyponatrémie importante ($<120\text{mq/l}$) ou une insuffisance rénale associée.

-d'une encéphalopathie spontanée.

-d'une septicémie et /ou d'une infection d'ascite.

-d'un hématome.

La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child :

	A	B	C
Etat nutritionnel	bon	moyen	mauvais
ascite	absente	contrôlée	Non contrôlée
encéphalopathies	absente	discrète	coma

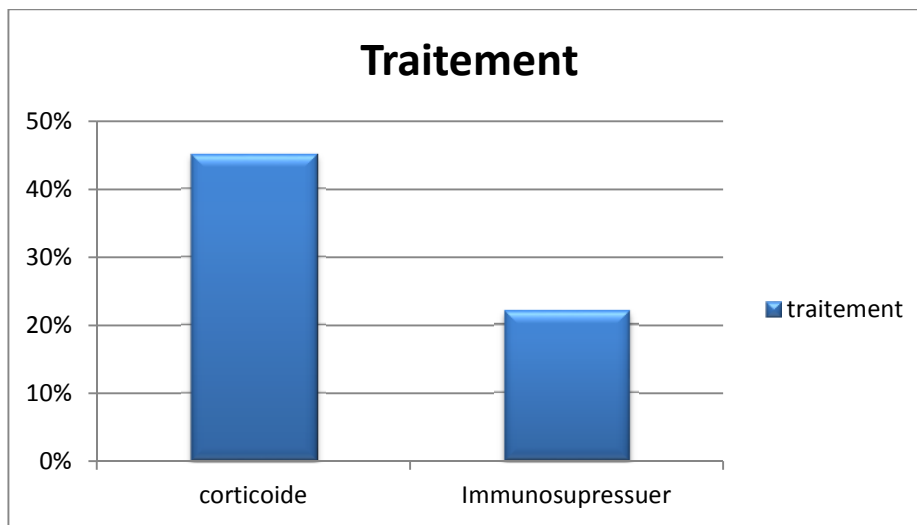
bilirubine	<20	20-30	<30
albumine	>35	30 -35	>30

Les études statistiques sur la survie des cirrhotique font apparaitre un pronostic grave, six mois après le début de la première hospitalisation (pour hémorragie digestive ou ascite) plus de la moitié des malades sont morts.

-passé ces délais, la mortalité diminue nettement environ 15 à 20% des cirrhotique sont encore en vie 5 ans après l'apparition d'une complication précédentes.

D'une manière générale il est souvent impossible pour malade donné d'établir un pronostic définitif et valable.

14-traitement



Le traitement médicamenteux est indiqué dans les formes fulminante sont des urgences thérapeutique ; les hépatites subaiguë avec transaminase 5 et 10 fois la normale et gamma globuline supérieur à 2 fois la normale.

Dans notre étude 45% personnes ont subi des corticoïdes et 20% subissons immunosuppresseur avec bonne réponse au traitement

15-conclusion :

Les hépatites auto –immun sont d'une atteinte inflammatoire aigu ou chronique du foie caractérisé par réaction immunitaire dirigé contre un antigène de hôte .il en existe deux types :

- ✓ Hépatite auto immun type 1 : caractérisé par présence d'auto anticorps anti muscle lisse de spécificité anti-actine, anticorps anti nucléaires.

- ✓ Type 2 caractérisé par présence d'auto anticorps anti microsome de foie et de rein (anti LMNK1).

Leur étiologies est multifactoriel ; impliquant des facteurs génétiques ; environemateux ; et infectieux à l' origine de l'activation des cellules auto-réactives.

Elles constitues une affection rare ;prédominant chez la femme jeune avec âge moyen 30 ans ;elle prédomine souvent sous forme d'hépatite aigu ;hépatite chronique ou de complication à type de cirrhose plus rarement carcinome hépato cellulaire .elles peuvent s'associer à autre maladies auto-immunes telles recto colites hémorragique ;la polyarthrite rhumatoïde , dysthyroïdie de même peuvent s'associer à cirrhose biliaire primitive et a la Cholangite sclérosante primitive constituant ainsi le syndrome de chevauchement ou « overlap syndrome » .

Le traitement immunosuppresseurs constitue thérapeutique de
Choix quel que soit le stage de dépistage. L'évolution peut se
Faire vers les complications malgré un traitement
Immunosuppresseur efficace, de nombreux interrogatoires
Subsistent : nature des auto-antigènes, nature des mécanismes
Effecteurs, compréhension des formes frontières.

Au cours de notre étude nous avons effectué une étude
Rétrospective sur 53 cas, l'âge de nos patient varie entre 20 et
40et 60 ans avec un âge moyen 30 ans avec sexe ratio 0,25.

Presque tous les patients sont classé type1 dont la
Manifestation sont extra clinique et icter, la biopsie hépatique
Montrait une nécrose en pont porto-sus- hépatique et Centro –
Sus-hépatique avec des foyers de collapsus hépato cellulaire
Associé à infiltrat lympho-plasmocytire modéré des espaces
portes, une fibrose porte et nodule de régénération .

Dans nos observation nous avons noté le syndrome de chevauchement avec des manifestations extra hépatique auto-immun a type diabète insulino-dépendants et poly arthrite rhumatoïde.

L'évolution été favorable pour la plus part des patients sous traitement et autres ont une rémission clinique par contre autre ont rechuté sous traitement dont on a 4 décès d'une hémorragie digestive et encéphalopathies hépatique les patients ont bénéficié corticoïde à base de prédnisone et solupred et immunosuppresseur à base de immurel dont on a remarqué que la plus part des patients ont répondu au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1- Manns MP, Strasbourg CP. Auto-immunes hépatites : clinicat challenges. Gastroentérologie 2001 ; 120 : 1502-1517

2- Ben-Ari Z, Cajal AJ. Autoimmune hépatites and its variant syndromes. Gut 2001 ; 49 : 589-594

3 - Strasburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. Cline Rev Allergy Immunol 2000; 18: 127-139

4- Manns MP, Kruger M. Genetics in liver diseases. Gastroenterology 1994 ; 106 : 1676-1697

5- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19: 1513-1520

6- Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996; 110: 848-857

7 - Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leucocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are dependent risk factors. Hepatology 1991; 13: 701-706

8 - Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. Hepatology 1993; 18: 998-1005

9 - Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle HH, Kajumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büscchenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938

10- Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-1528

11 - Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Fomiminotransferase cyclodeaminase is an organ specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 643-649

12 - Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büchenfelde KH, Lohse AW. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1510-1515

13 - Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 167-183

14 - Bourdi M, Larrey D, Nataf J, Bernau J, Pessayre D, Iwasaki M, Guengerich FP, Beaune Ph. Anti-liver endoplasmic reticulum antibodies are directed against human

cytochrome P450 I A2. A specific marker of dihydrallazine hepatitis. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 1697-1973

15 - Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, Alex B, Straub P, Lamb JG, Johnson EF, Tukey RH, Manns MP. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 autoantibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994 ; 344 : 58-581

16-International Autoimmune Hepatitis Group report : Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.

J Hepatol 1999 ; 31 : 929 – 38.

17-ASVAT M.S., HODKINSON H.J.

Chronic active hepatitis at Baragwanath hospital.

S Afr Med J 1983 ; 63 : 602 – 604.

18-BARIN F., PERRIN J., CHOTARD J.

Cross sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal

Prog Med Virol 1981; 27: 148-162

19-BIANCHI F.B., CASSANI F., LENZI M., BALLARDINI G.

20-Impact of InternInternational Autoimmune Hepatitis Group report : Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis.

J Hepatol 1999 ; 31 : 929 – 38.

- 21-ASVAT M.S., HODKINSON H.J.
Chronic active hepatitis at Baragwanath hospital.
S Afr Med J 1983 ; 63 : 602 – 604.
- 22-BARIN F., PERRIN J., CHOTARD J.
Cross sectional and longitudinal epidemiology of
hepatitis B in Senegal
Prog Med Virol 1981; 27: 148-162
- 23-EBIANCHI F.B., CASSANI F., LENZI M.,
BALLARDINI G.
Impact of InternInternational Autoimmune Hepatitis
Group scoring system in definition of
autoimmune hepatitis : an Italian experience.
Dig Dis Sci 1996 ; 41 : 166 – 171.
- 24-BISMUTH H., SAMUEL D., CASTAING D., ADAMS
R., SALIBAT F., JOHANN M.
Orthotopic liver transplantation in fulminant and
subfuminant hepatitisRev Prat 1994 ; 44 : 75 – 9.
- 25-MAVIER P., DHUMEAUX D.
Hépatite chronique active auto-immune.
In hépatologie, Michel Bourel, Ellipses Ed., Paris, 1991 :
137 – 141.
- 26-MBAYE P.S., RENAUDINEAUX Y., DIALLO A.,
HAUDRECHY D., SANE M., Michel G.,
RAPHENON G., KLOTZ F.
- 27-Virus de l'hépatite C et hépatopathies chroniques à
Dakar : étude cas – témoins.
Med trop 2000 ; 60 : 47 – 52.
- 28-MICHEL H., BLANC P.
Cirrhoses secondaires aux hépatites chroniques auto-
immunes.
- 29-Rev Prat 1991 ; 41 : 1157-60
MURAKAMI C., HINO K., OKAZAKI M.

Hepatitis B virus carrier status linked to autoimmune hepatitis.

30-Internal Medicine 1996 ; 35 : 468-471.

NISHIOKA M.

Management of autoimmune hepatitis

Tropical Gastroenterology 1997 ; 18 : 3 – 6.

31-OMAGARI K., KINOSHITA H., KATO Y., NAKATA K.

Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan.

J Gastroenterol 1999 ; 34 : 221 – 6.

32-«PAUWELS A., DESAINT B., LEGENDRE C.

Carcinome hépatocellulaire et hépatite chronique active auto-immune.

Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 432 – 433.

POUPON R.

33-«Les over lap » syndromes : hépatites auto-immunes-cirrhose biliaire primitive ; Hépatites auto-immunes-cholangite sclérosante primitive.

34-« Presse Médicale 2001 ; 30 : 25 – 27.

ROBERTS S.K., THERNEAU T., CZAJA A.J.

Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis.

35-Gastroenterology 1996; 110: 848 – 857.

SHERON N., EDDLESTON A.

36-Hépatite chronique active auto-immune.

In Benhamou J.P., Bircher J., Mc Intyre M., Rizette M., Rodes J., eds.

37-«Hépatologie clinique, Paris, Flammarion, 1993 : 758 – 757.

VAN DEN BERG A.P.

38-Autoimmune hépatites : pathogenesis, diagnosis and treatment Aspects immunologiques de la physiopathologie des hépatites virales.

Gastroenterol Clin Biol 1989 ; 13 : 916 – 912.

WANG K.K., CZAJA A.J.

39-Hepatocellular carcinoma in corticosteroid treated severe autoimmune chronic active hepatitis.

Hepatology 1988 ; 6 : 1679 – 83.