

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique & Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur & de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE DJILLALI LIABES. SIDI BEL-ABBES

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour L'obtention Du Diplôme de MASTER en Biologie

Domaine : Sciences de la Nature & de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

Thème

Les hépatites auto-immunes : profil clinique et immuno-biologique

Présenté par : M^{elle} Bessini Sarra

M^{elle} Boudir Sara

Soutenu le : 27.09 .2020

Devant le jury d'évaluation composé de :

Président :

Mr ML. BENINE

Maître de Conférences "A" (Faculté S.N.V, Université de Sidi Bel-Abbès)

Examineur :

Mr Z. HAZEM

Maître de Conférences "B" (Faculté S.N.V, Université de Sidi Bel-Abbès)

Rapporteur :

Mr M. MISSOURI

Maître de Conférences "A" (Faculté S.N.V, Université de Sidi Bel-Abbès)

Invitée :

M^{me} D. Titsaoui

Professeure

(Faculté de Médecine, Université de Sidi Bel-Abbès)

DEDICACE

Notre travail est dédié à notre encadreur Mr M .Missouri qui a su guider nos pas dans l'immense océan du savoir.

A nos parents qui nous ont tenus la main et soufferts en silence.

A nos frères et sœurs qui nous ont donné le gout de ne pas flancher.

A nos amis qui étaient toujours présents dans les moments de désespoirs.

A tous nos enseignants qui nous ont prodigué tant de savoir.

M^{elle} Bessini Sarra

DEDICACE

Notre travail est dédié à notre encadreur Mr M .Missouri qui a su guider nos pas dans l'immense océan du savoir.

A nos parents qui nous ont tenus la main et soufferts en silence.

A nos frères et sœurs qui nous ont donné le gout de ne pas flancher.

A nos amis qui étaient toujours présents dans les moments de désespoirs.

A tous nos enseignants qui nous ont prodigué tant de savoir.

M^{elle} Boudir Sara

REMERCIEMENTS

Le travail qui a fait l'objet de ce mémoire, a été réalisé au service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U Hassani Abdelkader. Sidi Bel-Abbès, le laboratoire Centrale des analyses et le laboratoire de Physiologie & Nutrition (Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature & de la Vie. Université de Sidi Bel-Abbès).

Nos vifs remerciements vont :

A Mr M.MISSOURI Maître de conférences A, qui nous fait l'honneur de guider et orienter judicieusement ce travail. Nous tenons à le remercier pour ses précieux conseils et son aide efficace dans la réalisation de ce travail.

Au Maître de conférences A, Mr ML. BENINE, qui nous fait le grand honneur de bien vouloir présider ce jury.

A Mr Z. HAZEM Maître de conférences B, qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude, en acceptant de faire partie du jury.

Nous adressons nos vifs remerciements au Chef de service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès, la Professeure D. TITSAOUI qui d'une part, nous a accueillies, affectées au service et qui a mis à notre disposition tout le matériel nécessaire et d'autre part, pour sa précieuse collaboration et son attention constante dans la partie clinique.

Nous adressons également nos vifs remerciements au surveillant médical et tout le personnel pour leur contribution dans la réalisation de ce travail.

Nous remercions enfin tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire dans les meilleures conditions.

RESUME

Le but de ce travail est d'évaluer le profil clinique et immuno-biologique de cette affection chez l'adulte à travers une étude rétrospective. Un groupe de sujets adultes des deux sexes, atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) représentée par l'hépatite auto-immune (HAI) "17 sujets" et la cirrhose "53 sujets", est constitué à partir des critères objectifs d'inclusion et d'exclusion définis dans notre protocole : l'étude rétrospective a été menée sur un groupe de sujets adultes, des deux sexes formé de 70 sujets "43 femmes et 27 hommes", d'âge compris entre 17 et 88 ans ($59,41 \pm 2,16$ ans ; $\bar{X} \pm S.E$), diagnostiqués à leur admission dans le service d'Hépatogastroentérologie du C.H.U de Sidi Bel-Abbès. Une fiche de renseignements est utilisée pour le recueil des données pour chaque patient. Lors de la phase active de la maladie, des examens clinique et para-clinique ont été effectués chez ce groupe de patients adultes. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm erreur standard ($\bar{X} \pm S.E$).

Nos résultats ont été les suivants :

- L'hépatopathie auto-immune (HTAI) touche le plus souvent les adultes âgés entre (58 et 67 ans) suivie par la tranche d'âge (78 et 87 ans).
- La prédominance féminine est nette dans notre étude rétrospective.
- L'existence des sujets hépatopathiques auto-immunes défavorisés socialement et économiquement avec des niveaux culturels bon, moyen et médiocre.
- Des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à l'hépatopathie auto-immune (HTAI) de l'adulte.
- La présentation immunologique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) est dominée par une positivité d'IgM sériques révélée chez 3 patients (25% des cas). Les anticorps AAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA et AAM montrent une positivité révélée respectivement chez 2 et 1 patient (15,38% et 7,69% des cas).

En conclusion, des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les tranches d'âge les plus touchées, la prédominance du sexe féminin, les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à la maladie hépatopathie auto-immune (HTAI). Le diagnostic d'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques et l'exclusion d'autres causes. Il ne se résume pas à l'application aveugle et systématique d'un score. Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire et la cirrhose. L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) et dans certains cas permet d'éviter la ponction-biopsie hépatique.

Mots clés : Hépatopathie auto-immune ; Hépatite auto-immune ; Cirrhose ; Clinique ; Distension abdominale ; Paraclinique ; Cytolyse ; Immunologie ; Anticorps anti-nucléaires ; Anticorps anti-muscles lisses.

SUMMARY

The aim of this work is to assess the clinical and immuno-biological profile of this condition in adults through a retrospective study. A group of adult subjects of both sexes, suffering from autoimmune hepatopathy (HTAI) represented by autoimmune hepatitis (HAI) "17 subjects" and cirrhosis "53 subjects", is formed from the objective criteria of inclusion and exclusion defined in our protocol : the retrospective study was carried out on a group of adult subjects, both sexes, made up of 70 subjects "43 women and 27 men", aged between 17 and 88 years (59.41 ± 2.16 years ; $\bar{X} \pm SE$), diagnosed on admission to the Hepato-Gastroenterology department of the C.H-U of Sidi Bel-Abbès. An information sheet is used to collect data for each patient. During the active phase of the disease, clinical and para-clinical examinations were performed in this group of adult patients. Results are expressed as the mean \pm standard error ($\bar{X} \pm S.E$).

Our results were as follows :

- Autoimmune hepatopathy (AHTD) most commonly affects adults aged between (58 and 67 years) followed by the age group (78 and 87 years).
- The female predominance is clear in our retrospective study.
- The existence of socially and economically disadvantaged autoimmune hepatopathic subjects with good, average and poor cultural levels.
- Similarities were noted in our results with those of the data in the literature and other work of several authors concerning the clinical signs and pathologies and / or clinical signs associated with autoimmune hepatopathy (HTAI) in adults.
- The immunological presentation of autoimmune hepatopathy (HTAI) is dominated by a positivity of serum IgM revealed in 3 patients (25% of cases). The AAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA and AAM antibodies show a positivity revealed respectively in 2 and 1 patient (15.38% and 7.69% of cases).

In conclusion, similarities were noted in our results with those of the data in the literature and other work of several authors concerning the age groups most affected, the predominance of the female sex, clinical signs and pathologies and / or clinical signs associated with autoimmune liver disease (HTAI). The diagnosis of HAI is based on a set of clinical, biological, immunological and histological criteria and the exclusion of other causes. It's more than indiscriminate and systematic application of a score. Its spontaneous course in the absence of treatment is hepatocellular failure and cirrhosis. The serological examination occupies a very important place in the diagnostic process of autoimmune liver disease (HTAI) and in some cases makes it possible to avoid liver puncture-biopsy.

Key words : Autoimmune hepatopathy ; Autoimmune hepatitis ; Cirrhosis ; Clinic ; Abdominal distension ; Paraclinical ; Cytolysis ; Immunology ; Anti-nuclear antibodies ; Anti-smooth muscle antibodies.

ملخص

يهدف هذا العمل الى تقييم المظهر السريري و المناعي -البيولوجي لهذا الداء او المرض لدى البالغ من خلال دراسة بأثر رجعي . لقد تم تشكيل او تكوين مجموعة من افراد او اشخاص بالغين من كلا الجنسين ،مصابين باعتلال الكبد المناعي الذاتي (HTAI) ممثلة بالتهاب الكبد المناعي الذاتي (HAI) " 17 فرد او شخص " و تليف الكبد " 53 فرد او شخص " انطلاقا من معايير مستهدفة الشمول و الاقصاء المحددة في بروتوكولنا : اجريت الدراسة بأثر رجعي على مجموعة من الافراد او الاشخاص البالغين ،من كلا الجنسين ،تتكون من 70 فرد او شخص " 43 امرأة " و " 27 رجلا " ،تتراوح اعمارهم بين 17 و 88 عاما (59,41 ± 2,16 م±خ م) ،تم تشخيصها عند القبول في قسم امراض الكبد الجهاز الهضمي و الامعاء لمركز المستشفى الجامعي سيدي بلعباس . تم استخدام ورقة معلومات لجمع البيانات او المعطيات لكل مريض . خلال المرحلة النشطة للمرض ،اجريت فحوصات سريرية و شبه سريرية لهذه المجموعة من المرضى البالغين . يتم التعبير عن النتائج بالمعدل او المتوسط ± الخطأ المعياري (م±خ م) . كانت نتائجنا على النحو التالي :

- يصيب اعتلال الكبد المناعي الذاتي (HTAI) بشكل شائع البالغين الذين تتراوح اعمارهم بين (58 و 67 عاما) تليها الفئة العمرية (78 و 87 عاما) .
- غلبت الاناث او النساء واضحة في دراستنا بأثر رجعي .
- وجود افراد او اشخاص مصابين باعتلال الكبد المناعي الذاتي محرومين اجتماعيا و اقتصاديا مع مستويات ثقافية حسنة ،معتدلة ،ومتواضعة .
- لوحظت اوجه التشابه في نتائجنا مع تلك الخاصة بمعطيات البليوغرافية و غيرها من الاعمال التي قام بها العديد من المؤلفين شان او فيما يخص العلامات او المؤشرات السريرية و الامراض و/او العلامات او المؤشرات السريرية المرتبطة باعتلال الكبد المناعي الذاتي (HTAI) عند البالغ .
- يهيمن على العرض المناعي لمرض اعتلال الكبد المناعي الذاتي (HTAI) بايجابية المصل Igm الذي ظهر عند 3 مرضى (25 ٪ من الحالات) .
- اظهرت الاجسام المضادة AAN،AML، ضد LKM1، ضد LC1، ضد SLA و AAM ايجابية تم الكشف عنها على التوالي عند 2 و 1 مريض (15,38 ٪ و 7,69 ٪) من الحالات .
- و في الختام ،لوحظت اوجه التشابه في نتائجنا مع تلك الخاصة بمعطيات البليوغرافية و غيرها من الاعمال التي قام بها العديد من المؤلفين شان او فيما يخص الفئات العمرية الأكثر تضررا ،هيمنة الجنس الانثوي ،علامات او المؤشرات السريرية و الامراض و /او العلامات او المؤشرات السريرية المرتبطة بمرض اعتلال الكبد المناعي الذاتي . يستند او يعتمد او يرتكز التشخيص الايجابي لالتهاب الكبد المناعي الذاتي (HAI) على مجموعة من المعايير السريرية ،البيولوجية ،المناعية و النسيجية و استبعاد الاسباب الاخرى .انه اكثر من مجرد تطبيق عشوائي و منهجي للنتيجة مساره التلقائي في غياب العلاج هو فشل الخلايا الكبدية و تليف الكبد . يحتل الفحص المصلي مكانا مهما للغاية في الاجراء التشخيصي لمرض اعتلال الكبد المناعي الذاتي (HTAI) و في بعض الحالات يتجنب بضع او بزل -خزعة الكبد.

كلمات المفتاح: اعتلال الكبد المناعي الذاتي ;التهاب الكبد المناعي الذاتي ;التليف الكبدى ;سريري ;انتفاخ بطني ;شبه سريري ;ضمور او تلف الخلايا ;علم المناعة ;الاجسام المضادة للنواة ;الاجسام المضادة للعضلات الملساء .

ABREVIATIONS

HTAI	: Hépatopathie auto-immune.
HAI	: Hépatite auto-immune.
CSP	: Cholangite sclérosante primitive.
CAI	: Cholangite auto-immune.
CBP	: Cirrhose biliaire primitive.
PBH	: Ponction biopsie hépatique.
IAIHG	: International Auto-immune Hepatitis Group.
NASH	: Stéato-hépatite non alcoolique.
EPP	: Electrophorèse des protéines sériques.
IFI	: Immunofluorescence indirecte.
AAN	: Anticorps anti-noyaux ou antinucléaires.
AML	: Anticorps anti-muscles lisses.
C.H-U	: Centre Hospitalo-Universitaire.
Ac anti-LKM1	: Anticorps anti-liver-Kidney microsome.
Ac anti-LC1	: Anticorps anti-cytosol.
Ac anti-SLA	: Anticorps anti-Soluble Liver Antigen.
AAM	: Anticorps anti-mitochondries.
Ac anti-A	: Anticorps anti-actine.
AAN	: Anticorps anti-nucléaire.
ASMA	: Anticorps anti-muscles lisses.
ALAT	: Alanine amino-transférase.
ASAT	: Aspartate-amino-transférase.
PAL	: Phosphatases alcalines.
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidase.
MMF	: Mycophenolate mofetil.
MC	: Maladie cœliaque.
AAc	: Auto-anticorps.
HLA	: Human Leucocyte Antigen.
/	: Normale.
CYP2D6	: Cytochrome P450 2 D6.

HTA	: Hypertension artérielle.
TBC	: Tuberculose.
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs.
HE	: Hémalun éosine.
NSE	: Niveau socio-économique.
NC	: Niveau culturel.
ER	: Etude rétrospective.
H	: Hommes.
F	: Femmes.
n	: Nombre de sujets.
M	: Masculin.
F	: Féminin.
\bar{x}	: Moyenne
S.E	: Standard Erreur.
UI/L	: Unité Internationale/litre.
J	: Jour.
%	: Pourcentage.
kg	: Kilogramme.
Mg	: Milligramme.
ml	: Millilitre.
Hb	: Hémoglobine.
Fs	: Fer sérique.
CHT	: Cholestérol totale.
IgG	: Immunoglobuline de classe G.
IgA	: Immunoglobuline de classe A.
IgM	: Immunoglobuline de classe M.
BLB T	: Bilirubine totale.
BLB D	: Bilirubine direct.
BLB IND	: Bilirubine Indirect.
TP	: Taux de prothrombine.
Na ₊	: Sodium.
K ₊	: Potassium.
Cl ⁻	: Chlore.

mEq/l : Milliéquivalent/litre.
g/l : Gramme/litre
Mg/l : Milligramme/litre
Mg/dl : Milligramme/décilitre

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

	Page
1. <u>Liste des tableaux</u> :	
1. Principales maladies auto-immunes associées aux HAI.....	10
2. Diagnostic différentiel des HAI.....	14
3. Score révisé 1999 du groupe international d'HAI "IAIHG".....	15
4. Score « simplifié » 2008 de l'IAIHG.....	16
5. Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de l'activité des transaminases.....	18
6. Fréquence des signes cliniques des sujets adultes atteints d'hépatopathie auto- immune (HTAI) à l'admission.....	33
7. Association de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) avec d'autres maladies et / ou signes cliniques.....	34
8. Quelques paramètres biologiques recueillis de quelques cas d'hépatopathie auto- immune (HTAI).....	36
9. Quelques paramètres immunologiques recueillis de quelques cas d'hépatopathie auto- immune (HTAI).....	37
2. <u>Liste des figures</u> :	
1. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon leur provenance.....	29
2. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	29
3. Répartition selon l'âge des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	30
4. Répartition en fonction du sexe des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	30
5. Répartition en fonction de l'âge et du sexe des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).	31
6. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon le NSE	31
7. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon le NC.....	32

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION GENERALE	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	4
1. Introduction	4
2. Définition	5
3. Epidémiologie	6
3.1. Prévalence et incidence	6
3.2. Répartition selon le sexe	7
3.3. Répartition selon l'âge	7
4. Pathogenèse	7
5. Physiopathogénie	8
5.1. Facteurs déclenchant potentiels	8
5.2. Prédisposition génétique	8
5.3. La vitamine D	9
6. Diagnostic	9
6.1. Présentation clinique (Caractéristiques cliniques)	9
6.2. Maladies associées	9
6.3. Caractéristiques biologiques	11
6.3.1. Bilan hépatique	11
6.3.2. Bilan immunologique	11
6.4. Caractéristiques histologiques	12
7. Diagnostic des hépatites auto-immunes	13
7.1. Critères diagnostiques négatifs	13
7.2. Critères diagnostiques positifs	13
7.3. Score diagnostique de l'HAI	13
8. Diagnostic d'HAI en pratique	17
9. Classification des hépatites auto-immunes	17
9.1. HAI de type 1	17
9.2. HAI de type 2	17

9.3. HAI de type 3.....	17
9.4. Autres formes d'hépatite auto-immune.....	19
9.4.1. HAI « Séronégatives ».....	19
9.4.2. Formes mixtes ou « Overlap Syndromes ».....	19
10. Histoire naturelle et pronostic.....	19
11. Causes de l'hépatite auto-immune.....	20
12. Facteurs de risque.....	21
13. Complications.....	22
14. Traitement.....	23
15. Transplantation hépatique.....	24
MATERIELS & METHODES	25
1. Type et période d'étude.....	25
2. Population examinée.....	25
3. Collecte des données.....	25
4. Etude histopathologique (PBH).....	25
4.1. Technique de prélèvement et coloration.....	25
4.2. Chronologie des prélèvements des sujets adultes.....	26
5. Traitement.....	26
6. Analyses statistiques.....	26
RESULTATS	27
1. Provenance des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	27
2. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	27
3. Age.....	27
4. Sexe.....	27
5. Répartition d'hépatopathie auto-immune (HTAI) en fonction de l'âge et du sexe....	27
6. Niveau socio-économique et culturel des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).	28
7. Fréquence des principaux signes cliniques.....	28
8. Maladies associées.....	28
9. Examens complémentaires.....	35
9.1. Paramètres biologiques (dosage sanguin).....	35
a. Paramètres immunologiques.....	35

DISCUSSION	38
1. Caractéristiques générales et clinique des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) et maladies associées.....	38
2. Etude paraclinique des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI).....	40
2.1. Paramètres biologiques (dosage sanguin).....	40
a. Paramètres immunologiques.....	40
CONCLUSION GENERALE	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXE	



INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection inflammatoire chronique du foie liée à une réponse immunologique dirigée contre les hépatocytes ; maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour déclencher et faciliter le développement du processus inflammatoire. Elle est relativement **rare** et d'étiologie **inconnue**, qui **progresse spontanément** vers la **cirrhose** et l'insuffisance hépatique chez la plupart des patients (Lohse et *al.*, 2011 ; Levy, 2016).

L'HAI correspond à une maladie spécifique d'organe d'étiologie inconnue, aboutissant à une destruction du parenchyme hépatique soutenue par un mécanisme immunologique. La susceptibilité à l'auto-immunisation résulte de l'interaction de plusieurs facteurs incluant l'âge, le sexe, la prédisposition génétique et l'environnement (Alvarez Fernando, 2005 ; Liberal et *al.*, 2011).

Les HAI sont classées en 3 types selon le profil de certains auto-anticorps présents retrouvés avec une réactivité particulière dans le sérum des patients : type I (ANA, ASMA) : 80 % des cas ; type II (LKM1 et/ou LC1) : 10 % des cas ; type III (SLA) : 10 % des cas (assimilée par certains auteurs à l'HAI de type I). D'autres formes d'hépatites auto-immunes existent notamment : les HAI "séronégatives" (absence d'auto-anticorps) et les formes mixtes ou "overlap syndromes" : associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes (CSP=Cholangite Sclérosante Primitive) (Kchir et *al.*, 2010 ; Chaouali et *al.*, 2014).

La prévalence des HAI est de 0,1 à 1,2 cas pour 100 000 habitants ; elles représentent moins de 6 % des hépatites chroniques en France. Elles peuvent débuter à tout âge, prédominant ou affectant surtout les **filles** (sexe ratio : 4/1) et sont souvent associées à d'autres maladies auto-immunes (Bittencourt et *al.*, 2008 ; Debbeche et *al.*, 2010).

L'hépatite auto-immune de type 1 est observée avec une incidence similaire partout dans le monde ; l'hépatite auto-immune de type 2 est par contre plus fréquente en Europe. L'HAI de type III ne diffère pas des HAI de type I. La fréquence du sexe féminin est de 70% dans l'hépatite auto-immune de type 1 et de 90% dans l'hépatite auto-immune de type 2. Cette maladie est diagnostiquée surtout à l'âge pédiatrique ; dans le cas de l'hépatite auto-immune de type 1, 40% à 50% des patients commencent leur maladie avant l'âge de 20 ans, dans le cas de l'hépatite auto-immune de type 2, 90% des patients sont diagnostiqués à ce moment de leur vie. Par ailleurs, l'âge moyen

du diagnostic de l'hépatite auto-immune de type 1 en pédiatrie est de 10 ans 6 mois et pour l'hépatite auto-immune de type 2, de 6 ans et demie (Grønbaek et *al.*, 2014).

L'HAI est une affection chronique du foie de nature nécro-inflammatoire, 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) (Gleeson & Heneghan, 2011).

Les formes de présentation clinique de l'HAI sont multiples et sont : l'Hépatite aiguë (Asthénie, Ictère, Arthralgies ...); l'Hépatopathie chronique (Hépatomégalie ferme ou dure, Splénomégalie, Angiome stellaire, Érythème palmaire); Symptômes non-spécifiques (Forme asymptomatique): dans 10% des cas, les patients sont asymptomatiques. Dans ce cas, le diagnostic est évoqué soit devant : (Une augmentation isolée des transaminases ou autre anomalie du bilan hépatique, La découverte fortuite d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie, Fatigue intense, Arrêt des menstruations); Découverte fortuite (Augmentation des transaminases, Hépatomégalie (\pm splénomégalie) et enfin Maladie auto-immune extrahépatique (Nguyen et *al.*, 2010; Blachier et *al.*, 2013).

Le diagnostic de l'HAI se base à la fois sur la clinique, les marqueurs sérologiques, l'histologie et l'exclusion des autres maladies qui peuvent se manifester par une hépatite chronique ou une **cirrhose**. On pense notamment aux autres hépatopathies auto-immunes (CBP, CSP), aux hépatites virales, alcooliques, toxiques (médicamenteuses) ainsi qu'à certaines maladies héréditaires (maladie de Wilson, déficit en alpha-1 antitrypsine) (Manns et *al.*, 2010 a; Manns et *al.*, 2010 b).

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. De plus, le problème majeur dans la pratique clinique est le long délai entre les premiers symptômes et le moment où le diagnostic est posé. Il faut aussi rappeler que l'hépatite auto-immune est une maladie d'évolution fluctuante, ce qui probablement explique que le diagnostic soit très souvent posé tardivement. La seule façon d'éviter ce délai dans le diagnostic serait que tous les médecins pensent à cette maladie lorsqu'ils sont confrontés à plusieurs symptômes et signes (Hennes et *al.*, 2008; Czaja & Manns, 2010).

Le diagnostic et la classification des hépatites auto-immunes ont reposé jusqu'à présent essentiellement sur la mise en évidence **d'auto anticorps sériques** (Dehghani et *al.*, 2013).

Si de nombreux travaux sur les hépatites auto-immunes de l'adulte sont disponibles sur tous les aspects dans d'autres pays, en revanche, très peu ou pas de travaux (rares) sont colligés quant aux aspects cliniques, histologiques et évolutives, les méthodes diagnostiques et la classification selon les anticorps dans notre pays, notamment l'Algérie.

C'est donc pour cette raison que dans ce travail, nous nous sommes proposé d'évaluer ou d'analyser le profil clinique et immuno-biologique de cette affection chez l'adulte à travers une étude rétrospective.



RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. Introduction

Les hépatopathies auto-immunes (HTAI) représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cholangite auto-immune (CAI), sont des maladies inflammatoires chroniques du foie de cause inconnue (Luong Ba *et al.*, 2013).

Leur mécanisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs génétiques, immunologiques et des facteurs environnementaux 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 (Ben-Ari & Czaja, 2001 ; Manns & Strassburg, 2001).

Ces maladies sont caractérisées par un polymorphisme anatomo-clinique et immunobiologique, pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, donc de prise en charge médicale (Corpechot & Chazouillères, 2010).

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 (Reuben, 2003). 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 (Mackay *et al.*, 1959). Si l'atteinte hépatique spécifique au lupus érythémateux systémique est rare et peut être retrouvée dans 3 à 5% des cas (Chowdhary *et al.*, 2008), la dénomination des autres entités est unifiée en 1992 sous le terme d'hépatite auto-immune (HAI) (Johnson & Mc Farlane, 1993).

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 (Manns & Strasbourg, 2001).

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.

En raison de son hétérogénéité clinico-biologique, le diagnostic d'HAI peut être difficile. Le Groupe International de l'Hépatite Auto-Immune (IAHG) a établi un score

diagnostique en 1993, révisé en 1999 puis simplifié en 2008 pour une meilleure démarche diagnostique (Manns *et al.*, 2010 b).

Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire. Un traitement immunosuppresseur permet habituellement de contrôler l'évolution de la maladie (Manns *et al.*, 2010 a).

Il est important pour le clinicien de savoir en faire le diagnostic car l'HAI est une maladie dont l'évolution spontanée est potentiellement grave (cirrhose, décès ou transplantation hépatique) alors que l'évolution sous traitement est habituellement très favorable.

Les maladies hépatiques regroupent diverses affections du foie qui incluent les hépatites et les cirrhoses. Ces dernières sont des maladies chroniques du foie caractérisées par une diminution significative du nombre d'hépatocytes et par la présence de fibrose, résultant en une désorganisation importante et irréversible de l'architecture du tissu hépatique (Elkayam *et al.*, 1998).

L'étiologie de la maladie hépatique chronique (cirrhose) est multiple et inclut, entre autres, l'alcoolisme chronique, les hépatites auto-immunes, les troubles métaboliques (hémochromatose, maladie de Wilson,...), l'obstruction chronique des voies biliaires et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Un fait important à noter est qu'une forte association entre l'indice de masse corporelle et le NASH a été rapportée. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence d'obésité ne cesse de s'accroître, les cas de cirrhose induite par le NASH pourraient potentiellement augmenter dans les années à venir (Dumontier *et al.*, 2009).

2. Définition

L'hépatite auto-immune est une maladie nécrotico-inflammatoire du foie (lésions hépatocytaires) caractérisée par : la présence d'auto-anticorps sériques, une hypergammaglobulinémie polyclonale type IgG, une infiltration périportale lymphoplasmocytaire constituée principalement de cellules mononuclées qui n'est pas due à une autre cause et une grande sensibilité au traitement corticoïde (médicamenteuse, virale, toxique ou métabolique). Elle est définie lorsque deux des trois critères suivants sont présents :

- Taux d'alanine amino-transférase (ALAT) supérieur ou égal à 5 fois la valeur normale ;
- Taux pondéral des immunoglobulines G supérieur ou égal à 2 fois la valeur normale, ou titre d'auto-anticorps : anti-actine > à 1/80, anti-nucléaire > 1/40 ou anti-microsome de foie

et de rein (anti-liver-Kidney microsome type 1 ou anti-LKM 1) > 1/80 par immunofluorescence indirecte.

- Nécrose parcellaire d'intensité modérée (Duclos-Vallee et *al.*, 2001 ; Chazouillères, 2002).

3. Epidémiologie

3.1. Prévalence et incidence

L'HAI a été décrite dans tous les groupes ethniques et sur tous les continents (Krawitt, 2006). C'est une pathologie rare. Cependant, son incidence est en augmentation, sa prévalence diffère selon l'origine ethnique.

En Europe, la prévalence de l'HAI a été estimée à 15-25 cas/100 000 personnes, augmentant dans les deux sexes avec le temps (EASL, 2015). Une étude nationale récente au Danemark a rapportée une incidence annuelle de 1,68 cas/100 000 personnes (presque doublée au cours de la période d'étude : 1994-2012) et la prévalence est passée à 24 cas/100 000 personnes en 2012. Au même titre que la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primaire (CSP), l'HAI fait partie des hépatopathies auto-immunes (Grønbaek et *al.*, 2014).

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

En Asie, l'HAI en général est moins fréquente. Une étude de Singapour (Lee et *al.*, 2001) a rapportée que la prévalence globale de l'HAI était d'environ 4 cas/100 000 personnes (3,8 et 7 cas /100 000 populations Chinoise, Malaisie et Indienne respectivement).

En ce qui concerne les signalements d'autres régions géographiques, la prévalence la plus élevée d'HAI a été signalée en Alaska en Amérique du Nord (42,9 cas/100 000 personnes) (Hurlburt et *al.*, 2002).

L'HAI représente jusqu'à 20% des hépatites chroniques parmi la population caucasienne d'Amérique du Nord et d'Europe occidentale (Blachier et *al.*, 2013). L'expression clinique de l'HAI semble varier en fonction de l'origine ethnique. Des études antérieures ont montré que les patients noirs ont tendance à avoir une maladie plus agressive (Lim et *al.*, 2001) alors que les populations hispaniques avaient une prévalence plus élevée de la cirrhose. Les patients asiatiques développent la maladie plus tard dans la vie et ont une survie plus courte (Wong et *al.*, 2012) et les patients indigènes d'Alaska ont présenté plus fréquemment une HAI aiguë (Hurlburt et *al.*, 2002).

3.2. Répartition selon le sexe

Elle correspond à une maladie inflammatoire chronique qui peut apparaître à tout âge, chez les deux sexes de toutes origines ethniques, mais qui touche plus volontiers les femmes ; l'HAI est décrite comme une maladie des jeunes femmes. Une prédominance féminine a été confirmée dans presque toutes les études à travers le monde avec un ratio femmes/hommes d'environ (ratio F: H de 3 à 3,6 : 1) (Luong Ba et *al.*, 2013).

3.3. Répartition selon l'âge

Les premières manifestations de l'HAI peuvent être observées entre l'âge de 1an et la 8^{ème} décennie (Mieli-Vergani & Vergani, 2008) mais comme la plupart des affections auto-immunes, les âges moyen et médian se situent dans la 4^{ème} décennie (âge médian de 40 ans chez l'homme, 50 ans chez la femme). Chez les enfants, l'âge moyen d'apparition de l'HAI type 1 est compris entre 10 et 11 ans et pour l'HAI type 2 entre 6 et 7 ans.

4. Pathogénèse

La pathogénèse de l'HAI n'est pas complètement élucidée, mais l'hypothèse implique une prédisposition génétique incluant notamment les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) (Wies et *al.*, 2000) :

- HAI type 1 : associé au stéréotype HLA-DR₃ ou HLA-DR₄ (quand HLA-DR₃ est négatif).
- HLA-DR₃ est le principal facteur de risque pour l'HAI de type 1, car il est retrouvé chez 70% des malades (survenant chez les filles et jeunes femmes).
- HLA-DR₄ est plus fréquent chez les adultes, associé à une incidence accrue des manifestations extra-hépatiques, de maladies minimes et une meilleure réponse aux CTC (Obermayer-Straub et *al.*, 2000).
- HAI type 2 : associé aux allèles HLA-DRB₁ et HLA-DQB₁ (Djilali-Saiah et *al.*, 2004).

Toutefois, d'autres facteurs de prédisposition interviennent, en particulier le sexe et l'âge des patients (Mieli-Vergani & Vergani, 2008).

Au niveau environnemental, les facteurs déclencheurs potentiels ou bien une réponse immune à un déclencheur (*trigger*) constitué par un pathogène externe notamment les virus (infection virale), un médicament ou une toxine, pourrait prendre pour cible de manière erronée des composants internes structurellement similaires (mimétisme moléculaire). A cela, la prédisposition génétique est un facteur majeur dans le développement des HAI. Enfin, de plus en plus d'études évoquent le rôle de la vitamine D dans les HAI (Vento & Cainelli, 2004).

Les auto-anticorps recherchés pour le diagnostic de l'HAI ne semblent pas avoir de rôle pathogénique (Alvarez Fernando, 2005).

5. Physiopathogénie

Les HAI sont un groupe de maladies complexes dont la physiopathologie reste peu connue. Elles sont probablement causées par une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux ainsi qu'une insuffisance immunitaire. L'ensemble participerait à induire une attaque immunitaire médiée par les lymphocytes T contre des antigènes hépatiques, conduisant progressivement à une réaction nécrotico-inflammatoire et à une fibrose au niveau du foie (Czaja, 2013 ; Castiella et *al.*, 2014).

5.1. Facteurs déclenchant potentiels

• Des virus

L'hypothèse physiopathologique la plus fréquemment évoquée est celle du déclenchement de l'atteinte auto-immune par une infection virale. Dans cette hypothèse, la réponse immune est initialement dirigée contre un épitope viral montrant une similitude moléculaire avec une protéine du foie. Ainsi le mimétisme moléculaire serait responsable d'une réponse auto-immune inappropriée survenant chez un sujet génétiquement prédisposé (Chatrath et *al.*, 2014).

• Des médicaments

Plusieurs observations cliniques suggèrent que certains médicaments pourraient être des facteurs déclencheurs des HAI. Plusieurs médicaments ont été décrits comme possiblement responsables d'une HAI. Les mécanismes ne sont pas clairs, soit les médicaments démasquent ou induisent une HAI, soit ils déclenchent une hépatite médicamenteuse avec des caractéristiques auto-immunes associées. Les médicaments peuvent déclencher une HAI plusieurs années après leur introduction.

Les HAI induites par des médicaments présentent un tableau clinique, biologique et histologique similaire mais semblent avoir besoin d'un traitement immunosuppresseur plus court (Chen et *al.*, 2014).

5.2. Prédilection génétique

La prédisposition génétique est un facteur majeur dans le développement des HAI. Des études ont montré que de multiples gènes contribuent à cette susceptibilité avec notamment les gènes du système HLA (Human Leucocyte Antigen). Les personnes ayant l'haplotype HLA B8 DR3 ou DR4 semblent plus sensibles aux HAI. D'autres gènes n'appartenant pas

au système HLA semblent également avoir un rôle dans la susceptibilité aux HAI (Peng et *al.*, 2014).

5.3. La vitamine D

De plus en plus, plusieurs études évoquent le rôle de la vitamine dans les HAI. Les patients ayant une HAI auraient fréquemment un déficit en vitamine D. La vitamine D agirait avec les gènes du groupe HLA. Elle interviendrait donc dans les HAI via des facteurs génétiques mais également via des facteurs non génétiques en agissant sur le stress oxydatif. La vitamine D aurait un rôle bénéfique sur les fonctions hépatiques et son déficit participerait à l'apparition d'HAI (Luong & Nguyen, 2013).

6. Diagnostic

Le diagnostic de l'HAI se base à la fois sur la clinique, les marqueurs sérologiques, l'histologie et l'exclusion des autres maladies qui peuvent se manifester par une hépatite chronique ou une cirrhose. On pense notamment aux autres hépatopathies auto-immunes (CBP, CSP), aux hépatites virales, alcooliques, toxiques (médicamenteuses) ainsi qu'à certaines maladies héréditaires (maladie de Wilson, déficit en alpha-1 antitrypsine) (tableau 1) (Manns & Strassburg, 2001). L'HAI se classe en types 1 et 2 selon le profil des auto-anticorps retrouvés.

6.1. Présentation clinique (Caractéristiques cliniques)

Près d'un tiers des patients atteints d'HAI sont asymptomatiques, ce qui peut contribuer à une reconnaissance tardive de la maladie, au stade de cirrhose dans 25% des cas (Kogan et *al.*, 2002). Le début est souvent insidieux, avec la présence de symptômes et signes aspécifiques (asthénie, état fébrile, inappétence, nausées, aménorrhées, rash, arthralgies prédominant au niveau des petites articulations) ou lié à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie). Une perte pondérale et un prurit sont plutôt rares et parlent en défaveur d'une HAI. Fréquemment, c'est une élévation chronique (>3 à 6 mois) des transaminases (ASAT, ALAT) qui retient l'attention du médecin. Plus rarement, l'HAI peut se manifester par une hépatite fulminante (ictère, transaminases >1000 UI/l) (Krawitt, 2006).

6.2. Maladies associées

Dans plus d'un tiers des cas, d'autres maladies inflammatoires peuvent être associées à l'HAI, telles que les thyroïdites auto-immunes, la maladie cœliaque, la colite ulcéreuse et la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut aussi retrouver une association avec un

Tableau 1
Principales maladies auto-immunes associées aux HAI (d'après
Manns & Strassburg, 2001).

Fréquentes

Atteinte thyroïdienne auto-immune
maladie cœliaque
Colite ulcéreuse
Arthrites
Syndrome sec

Plus rares

Polyarthrite rhumatoïde
Lichen plan
Diabète
Purpura thrombopénique auto-immun
Anémie hémolytique
Vitiligo...

diabète de type 1, un lupus érythémateux systémique, une connectivite mixte, un syndrome de Sjögren, une sclérose systémique, une anémie hémolytique, un purpura thrombocytopénique idiopathique, un vitiligo ou un syndrome polyglandulaire auto-immun de type 1 (Werner et *al.*, 2008 ; Muratori et *al.*, 2009).

- Syndromes de chevauchement avec les autres hépatopathies auto-immunes

Certains patients se présentent avec des caractéristiques d'HAI et des signes d'une maladie cholestatique avec une augmentation de la phosphatase alcaline et/ou de la bilirubine. Inversement, on peut aussi avoir affaire à une clinique de cirrhose biliaire primitive (CBP) ou de cholangite sclérosante primaire (CSP) avec des éléments d'HAI. On parle alors dans les deux cas de syndrome de chevauchement. La biopsie hépatique ne permet pas toujours de différencier l'HAI des autres hépatopathies auto-immunes (Boberg et *al.*, 2011 ; Czaja, 2013).

6.3. Caractéristiques biologiques

6.3.1. Bilan hépatique

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

La PAL et la GGT sont souvent augmentées mais rarement de manière aussi marquée (Kriese & Heneghan, 2001).

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

Il existe des formes cholestatiques avec une élévation plus marquée des PAL et de la bilirubinémie qui doivent faire éliminer une autre cause de maladie cholestatique associée : cholangite sclérosante primitive (CSP), cirrhose biliaire primitive (CBP), obstruction des voies biliaires, etc...(Krawitt, 2006).

6.3.2. Bilan immunologique

• Electrophorèse des protéines sériques (EPP)

L'HAI est caractérisée par l'élévation polyclonale des gammaglobulines en particulier l'immunoglobuline G (IgG) située entre 1,2 et 3 fois la valeur supérieure de la normale (Krawitt, 2006).

Cette élévation est importante lors des périodes d'activité de la maladie et peut ensuite revenir à la normale spontanément. C'est pourquoi 5 à 10% des HAI ont un taux normal d'IgG au moment du diagnostic (Lohse & Mieli-Vergani, 2001).

• **Auto-anticorps**

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

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

Il est important de noter que l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus en France sont de 1/80 pour les AAN et de 1/40 pour les AML, les anti-LKM et les anti-LC. Les seuils de positivité sont plus bas chez l'enfant. En seconde intention, des techniques complémentaires (Western blot, Dot blot, Elisa) peuvent être utilisées pour mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres auto-anticorps, anti-SLA (Soluble Liver Antigen) en particulier. Les auto-anticorps anti cytoplasme de polynucléaire neutrophile (p-ANCA) sont recherchés par IFI sur polynucléaire (seuil de positivité au 1/20).

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

6.4. Caractéristiques histologiques

Bien qu'il n'existe pas de signes histologiques spécifiques, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée (Manns & Strassburg, 2001). Les HAI sont caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale (pièce-meal necrosis) d'intensité souvent marquée. Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire. L'existence de formes à nette prédominance centrolobulaire doit être connue (Pratt et al., 1997). L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes », peuvent être présents (Desmet et al., 1994). En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose peut être présente dès la première biopsie), 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 overlap syndrome).

7. Diagnostic des hépatites auto-immunes

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

7.1. Critères diagnostiques négatifs

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. En fonction de la présentation (aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique), il convient donc d'éliminer les diagnostics indiqués dans le (tableau 2). Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM (en l'absence d'anticorps anti-mitochondries) (Ben-Ari & Czaja, 2001 ; Manns & Strassburg, 2001).

7.2. 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, pris 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 2 fois la limite supérieure de la normale, la présence d'auto-anticorps, 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 (Ben-Ari & Czaja, 2001 ; Manns & Strassburg, 2001).

7.3. Score diagnostique de l'HAI

Depuis 1992, plusieurs versions de score diagnostique (original, «révisé», «simplifié») ont été successivement proposées par un groupe international "International Auto-immune Hepatitis Group" (IAIHG) (tableaux 3 et 4) (Alvarez et *al.*, 1999 ; Hennes et *al.*, 2008). La sensibilité globale du score «révisé» de certitude ou de probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible (voir plus bas) et surtout son utilisation est malaisée en raison de sa complexité. Le score «simplifié» est d'utilisation beaucoup plus facile et semble avoir une plus faible sensibilité mais une meilleure spécificité (EASL, 2015). Dans le cas particulier des formes (sub)fulminantes, la performance diagnostique de ces scores est médiocre. En pratique, ces scores (notamment le «simplifié») sont utiles, en particulier dans les formes atypiques, mais leurs résultats doivent toujours être confrontés au jugement clinique (EASL, 2015).

Tableau 2
Diagnostic différentiel des HAI (d'après Ben-Ari & Czaja, 2001 ; Manns & Strassburg, 2001).

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

Tableau 3

**Score révisé 1999 du groupe international d'HAI "IAIHG"
(d'après Ben-Ari & Czaja, 2001).**

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

Tableau 4Score « simplifié » 2008 de l'IAIHG (d'après Hennes *al.*, 2008).

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

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

8. Diagnostic d'HAI en pratique

Devant l'augmentation de l'activité des transaminases, les éléments essentiels en faveur du diagnostic d'HAI sont indiqués dans le (tableau 5). Si les éléments recueillis n'emportent pas la conviction (formes typiques), le score de l'IAIHG doit être utilisé (Czaja & Freese, 2002) sauf en cas de suspicion d'association à une CBP ou une CSP.

9. 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.

9.1. HAI de type 1

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (40-60 %) et surtout d'AML (> 80 %). Cependant, les AAN sont les anti-tissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : CBP, hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, NASH... La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine (Manns & Strassburg, 2001) (IFI sur cellules HEP-2 traitées à la colchicine) qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le type anti-vimentine est par contre peu spécifique (hépatites virales, maladies de système...). En association avec ces anticorps, des anti p-ANCA sont décrits dans 1/3 des cas et des anti-SLA dans 10-15 %.

9.2. HAI de type 2

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de 2 marqueurs plus spécifiques, les anti-LKM 1 et les anti-LC. Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM 1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2 D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du VHC. Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI-2 et des hépatites C sont différentes (Gueguen et *al.*, 1991). La recherche des anti-LC₁ est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM 1 (30 %), soit isolés (10 % des HAI-2) (Martini et *al.*, 1988). Leur cible est la formiminotransférase cyclodésaminase (Lapierre et *al.*, 1999). Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

9.3. HAI de type 3

L'HAI-3 est caractérisée par la présence d'anti-SLA, encore appelés anti SLA/LP (Wies et *al.*, 2000) détectés par une technique de type Elisa complexe. En fait, l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car celle-ci apparaît peu différente

Tableau 5

Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de l'activité des transaminases (d'après Czaja & Freese, 2002).

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

de l'HAI-1. 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 20 % des hépatites « cryptogénétiques » qu'ils permettent de reclasser en HAI (Ballot et *al.*, 2000).

9.4. Autres formes d'hépatite auto-immune

9.4.1. HAI « Séronégatives »

Dans un pourcentage de cas difficile à préciser, des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI, mais sans auto-anticorps identifiés (Ben-Ari & Czaja, 2001 ; Manns & Strassburg, 2001). Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. Cela indique qu'il existe très probablement d'autres formes d'HAI dont les auto-anticorps ne sont pas encore caractérisés.

9.4.2. Formes mixtes ou « Overlap Syndromes »

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile. L'utilisation du score de l'IAIHG est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic d'overlap syndrome car ne permet de diagnostiquer que les formes caricaturales (Chazouillères, 2000). En pratique, en cas de maladie cholestatique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont : 1) une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N, 2) une élévation des IgG supérieure à 2 N ou la présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine, 3) des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées. Le diagnostic d'overlap syndrome CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsqu'au moins 2 des critères de CBP ou CSP et 2 des critères de HAI sont présents (Chazouillères et *al.*, 1998). Sa prévalence est d'environ 10% dans les CBP. Un traitement combiné acide rsodésoxycholique-corticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire (Chazouillères et *al.*, 1998 ; Gregorio et *al.*, 2001).

10. Histoire naturelle et pronostic

Il est important de noter que l'évolution est fluctuante et en conséquence, une amélioration biologique spontanée peut être observée transitoirement. Globalement, le pronostic à long terme dépend largement des degrés d'inflammation et de fibrose. Lorsqu'il y a augmentation des transaminases et des gammaglobulines sériques, la

mortalité sans traitement est de l'ordre de 90 % à 10 ans (Soloway *et al.*, 1972). En cas de cirrhose, le risque de mortalité spontanée est d'environ 60% en 5 ans. Cependant, même au stade de cirrhose, l'HAI reste très sensible au traitement corticoïde, et le pronostic sous traitement (à condition que la cirrhose ne soit pas décompensée) est comparable à celui des formes sans cirrhose). Globalement, le pronostic à long terme dépend largement des degrés d'inflammation et de fibrose. Cependant, même au stade de cirrhose, l'HAI reste très sensible au traitement corticoïde, et le pronostic sous traitement (à condition que la cirrhose ne soit pas décompensée) est comparable à celui des formes sans cirrhose) (Roberts *et al.*, 1996). L'évolution de l'HAI est aussi influencée par les facteurs immunogénétiques. La présence de HLA B8 est associée à une plus grande sévérité dans le degré d'inflammation à la découverte diagnostique et à un plus grand risque de rechute après traitement. Les patients avec HLA DR3 ont une plus faible probabilité de rémission sous 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 (Donaldson *et al.*, 1991).

11. Causes de l'hépatite auto-immune

Le scientifique pense que les causes de l'hépatite auto-immune est le système immunitaire qui ne peut pas différencier 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 prédisposée déclenchant le corps pour lancer une attaque auto-immune contre le foie. Cette attaque 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, l'hépatite auto-immune est rarement présent chez plus d'un membre de la même famille. On pense aussi que pour certaines maladies ; les toxines et les médicaments peuvent déclencher des hépatites auto-immunes chez les personnes sensibles, en particulier les femmes.

Le mécanisme exacte par lequel le corps avec son propre système immunitaire attaque le foie n'est pas encore connue, mais les chercheurs pensent que l'hépatite auto-immune pourrait être causée 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 atteints d'hépatite auto-immune. Certains médicaments, tels que la minocycline et l'atorvastatine médicaments contre le cholestérol (Lipitor) ont été liés à l'hépatite auto-immune (Strasbourg *et al.*, 2000).

Plusieurs facteurs semblent augmenter le risque de développer une hépatite auto-immune. Vous pouvez être avec 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 augmenté 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 patients atteints d'hépatite auto-immune qui peuvent être à risque légèrement accru de développer des maladies auto-immunes de la thyroïde, le foie ou l'arthrite (Wies *et al.*, 2000).

12. 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 la 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 susceptible de développer une hépatite auto-immune (Omagari et *al.*, 1999 ; Obermayer-Straub et *al.*, 2000).

13. Complications

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

- **L'anémie pernicieuse**

Associée à un certain nombre de maladies auto-immunes, l'anémie pernicieuse se produit quand un manque de vitamine B₁₂ interfère avec la capacité de votre corps à la formation des globules rouges.

- **Une anémie hémolytique**

Dans ce type d'anémie, votre système immunitaire attaque et décompose les globules rouges plus vite que votre moelle osseuse qui 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 (Wang et *al.*, 1989).

- **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 circulent 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 ont de minces parois et parce qu'ils sont remplis de plus de sang qu'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 que votre foie fonctionne correctement. À ce stade, une greffe du foie est la seule option.

- Cancer du foie

Des personnes atteintes de cirrhose ont un risque accru de cancer du foie (Roberts et *al.*, 2001).

14. Traitement

Le choix d'un traitement immunosuppresseur doit être dicté par une série de faits bien établis, à savoir :

- 1) le processus inflammatoire doit être contrôlé le plus rapidement possible ;
- 2) la fibrose hépatique peut régresser si l'inflammation est contrôlée ;
- 3) les effets secondaires de la médication doivent être limités autant que possible pour s'assurer de la fidélité des patients au long traitement ;
- 4) l'âge et le sexe des patients peuvent influencer l'apparition et les conséquences de certains effets secondaires ;
- 5) certaines maladies auto-immunes extra-hépatiques co-existantes avec l'hépatite auto-immune, peuvent être aggravées par les médicaments immunosuppresseurs (Schramm et *al.*, 2010 ; EASL, 2015).

Le traitement habituel de l'hépatite auto-immune consiste en l'administration de **prednisone** (2mg/kg/j, jusqu'à 60mg/jour) associée à **l'azathioprine** (1,5–2mg/kg/j). Ce traitement permet la rémission complète (normalisation des transaminases) chez plus de

85% des patients. Malheureusement, les effets secondaires des corticostéroïdes, surtout chez les jeunes filles (la majorité des patients) sont responsables de l'abandon du traitement avec des conséquences néfastes pour les patients (Veram et *al.*, 2004 ; Manns et *al.*, 2010 a).

Récemment, un traitement d'induction de la rémission par l'utilisation de la **cyclosporine** a été mis en place. Ce médicament immunosuppresseur a changé l'histoire de la transplantation hépatique par la diminution de l'incidence et l'intensité des rejets des foies transplantés. La cyclosporine est un inhibiteur de la calcineurine menant à une diminution de la sécrétion, de l'interleukine 2. Cette cytokine stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T. L'administration de cyclosporine en quantité suffisante pour maintenir des taux dans le sang total d'environ 250mg/ml, permet une rémission complète chez > 95% des patients à la fin de la première année de traitement (Ichai et *al.*, 2007 ; Manns et *al.*, 2010 b).

D'autres immunosuppresseurs ont été proposés pour le traitement d'une hépatite auto-immune, comme le **mycophenolate** mofetil (MMF) et le **tacrolimus**. L'expérience avec ces médicaments est très limitée et ils ne semblent pas offrir des avantages majeurs par rapport à ceux déjà utilisés sur un grand nombre de patients. Néanmoins, ils peuvent être considérés dans les cas d'intolérance ou non réponse aux traitements décrits précédemment (Czaja et *al.*, 1981 ; Roberts et *al.*, 1996).

15. Transplantation hépatique

En pédiatrie, 4% de toutes les transplantations hépatiques sont réalisées chez des patients avec une hépatite auto-immune. L'indication plus fréquente est celle d'une insuffisance hépatique chez des enfants avec une cirrhose (~3.5%). Moins souvent, une présentation en forme d'hépatite fulminante ou subfulminante qui ne répond pas au traitement immunosuppresseur mène à la transplantation (~0.6%) (Czaja et *al.*, 1984 ; Romanque et *al.*, 2008).



MATERIELS & METHODES

MATERIELS & METHODES

Cette étude est réalisée en collaboration entre le service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès (Pr D. Titsaoui) et le Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature & de la Vie. Université de Sidi Bel-Abbès (Dr M. Missouri).

1. Type et période d'étude

Notre thème de recherche s'articule sur une étude rétrospective de l'hépatite auto-immune (HAI), réalisée au niveau du service d'Hépatogastroentérologie et s'étalant entre Janvier et Mars 2020. Elle inclut des patients adultes dont la plupart d'entre eux venant de la wilaya de Sidi Bel-Abbès, tandis qu'une minorité viennent d'autres wilayas. Ces malades sont pris en charge au service sus-cité pour évaluer le profil clinique et immuno-biologique de cette affection.

2. Population examinée

Un groupe de sujets adultes des deux sexes, atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) représentée par l'hépatite auto-immune (HAI) "17 sujets" et la cirrhose "53 sujets", est constitué à partir des critères objectifs d'inclusion et d'exclusion définis dans notre protocole :

- L'étude rétrospective a été menée sur un groupe de sujets adultes, des deux sexes "43 femmes et 27 hommes" formé de 70 sujets, d'âge compris entre 17 et 88 ans ($59,41 \pm 2,16$ ans ; $X \pm S.E$), diagnostiqués à leur admission dans le service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès.

3. Collecte des données

Une fiche de renseignements est utilisée pour le recueil des données pour chaque patient (annexe 1). Lors de la phase active de la maladie, des examens clinique, para-clinique et histologique ont été effectués chez ce groupe de patients adultes.

4. Etude histopathologique (PBH)

4.1. Technique de prélèvement et coloration

Après accord des patients et dans un but diagnostique, une ponction-biopsie hépatique est réalisée à l'aide d'une aiguille par voie transjugulaire (Meijer et *al.*, 2003). Cette ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel qui consiste à prélever à l'aide d'une aiguille un fragment de foie afin de l'analyser au microscope. Cependant c'est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques. Elle est pratiquée par un trajet dans le foie avec une aiguille permettant de prélever par aspiration un échantillon de foie. La Biopsie Transjugulaire La PBH par voie transjugulaire est une méthode permettant de prélever un

fragment de foie à travers une veine à l'intérieur du foie sans traverser la paroi abdominale et la capsule du foie ce qui permet de diminuer le risque hémorragique.

Cette biopsie destinée à l'étude histologique est fixée au Bouin aqueux puis inclus dans la paraffine. Des coupes longitudinales de 3 à 5 μm sont faites au microtome, déparaffinées et colorées à l'hémalum éosine (Chevreau *et al.*, 1977 ; René, 1984 ; Drut & Rua, 2001).

4.2. Chronologie des prélèvements des sujets adultes

Les ponctions-biopsies hépatiques sont effectuées en phase active de la maladie.

5. Traitement

Après réalisation de la ponction-biopsie hépatique chez ces patients adultes, un traitement immunosuppresseur de l'hépatite auto-immune est institué chez ce groupe jusqu'à une date de guérison définitive.

Le principe de ce traitement consiste en l'administration de **prednisone** (2mg/kg/j, jusqu'à 60mg/jour) associée à **l'azathioprine** (1,5–2mg/kg/j). Ce traitement permet la rémission complète (normalisation des transaminases) chez plus de 85% des patients.

6. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm erreur standard ($\bar{X} \pm \text{S.E.}$).



RESULTATS

RESULTATS

1. Provenance des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI)

Notre étude rétrospective réalisée au niveau du service d'Hépto-Gastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès inclut 70 patients adultes atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI), dont la plupart d'entre eux (74,29%) sont d'origine de la wilaya de Sidi Bel-Abbès (28,84% rurale et 71,15% urbaine), tandis que le reste (25,71%) viennent d'autres wilayas (figure 1).

2. Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI)

Lors de notre étude rétrospective, nous notons que la fréquence des différentes hépatopathies auto-immunes (HTAI) des sujets adultes à l'admission est dominée par 53 sujets atteints de cirrhose (75,71%) suivis par 17 sujets atteints d'hépatite auto-immune (HAI) (24,29%) (figure 2).

3. Age

Notre étude rétrospective montre que l'âge moyen des patients adultes atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) est de 59,41 ans avec des extrêmes de 17 à 88 ans. Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge comprise entre 58 et 67 ans, suivi d'un 2^{ème} pic dans la tranche d'âge des 78 - 87 ans. Plus de 2/3 (71,43%) des patients ont plus de 48 ans. 20 patients (soit 28,57%) ont moins de 48 ans (figure 3).

4. Sexe

Notre étude rétrospective montre que notre série de 70 patients comporte 27 hommes (38,57%) et 43 femmes (61,43%) avec un sexe ratio de 1,59. La prédominance féminine est nette (figure 4).

5. Répartition d'hépatopathie auto-immune (HTAI) en fonction de l'âge et du sexe

Dans notre étude rétrospective, nous notons que 2 pics de fréquence d'hépatopathie auto-immune (HTAI) sont notés chez l'homme à 42 et 72 ans. Quant à la femme, 2 pics de fréquence d'hépatopathie auto-immune (HTAI) se situent entre 62 et 82 ans (figure 5).

6. Niveau socio-économique et culturel des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI)

Dans notre étude rétrospective, nous notons que 52 patients (74,28%) ont un niveau socio-économique moyen alors que le niveau bas est observé seulement chez 18 patients (25,72%) (figure 6).

A cela, nous notons que le niveau culturel bon, moyen et médiocre est retrouvé respectivement chez 14 patients (20%), 6 patients (8,57%) et 50 patients (71,43%) (figure 7).

7. Fréquence des principaux signes cliniques

Le tableau 1 résume lors de notre étude rétrospective, la fréquence des principaux signes cliniques des sujets adultes atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'admission.

La présentation clinique de l'HTAI est dominée par la distension abdominale, la décompensation ascitique, le syndrome hémorragique, l'ictère, méléna et l'hématémèse révélés respectivement chez (75,71% ; 37,14% ; 35,71% ; 31,43% et 30,00% des cas). La décompensation hémorragique, l'asthénie, les œdèmes des membres inférieurs, les douleurs abdominales, le sub-ictère conjonctivale, le tympanisme abdominale, la dyspnée et la toux occupent respectivement la deuxième, la troisième, la quatrième et la cinquième place (27,14% ; 25,71% ; 20,00% et 17,14% des cas). La réctorragie, l'encéphalopathie hépatique, l'arthralgie, la décompensation neurologique et la fièvre s'observent respectivement chez 15,71%, 14,28%, 12,86% et 10,01% des cas. Enfin, les autres signes cliniques restants oscillent respectivement entre 08,58% et 01,43% des cas.

8. Maladies associées

Lors de notre étude rétrospective, l'association de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) avec d'autres pathologies et / ou signes cliniques est résumée sur le tableau 2.

Parmi les maladies qui sont retrouvées en association avec l'hépatopathie auto-immune (HTAI), nous notons que 34,32% et 32,89% des cas ont respectivement un diabète sucré et une HTA. Le tabagisme et l'alcoolisme sont retrouvés respectivement dans 11,44% et 08,58% de l'ensemble des cas. L'asthme bronchique, la cholécystectomie, la maladie cœliaque et l'hypothyroïdie s'observent respectivement chez 07,15% et 05,72%. Enfin, pour les autres signes cliniques restants, la fréquence d'association varie respectivement entre 04,29% et 01,43% des cas.

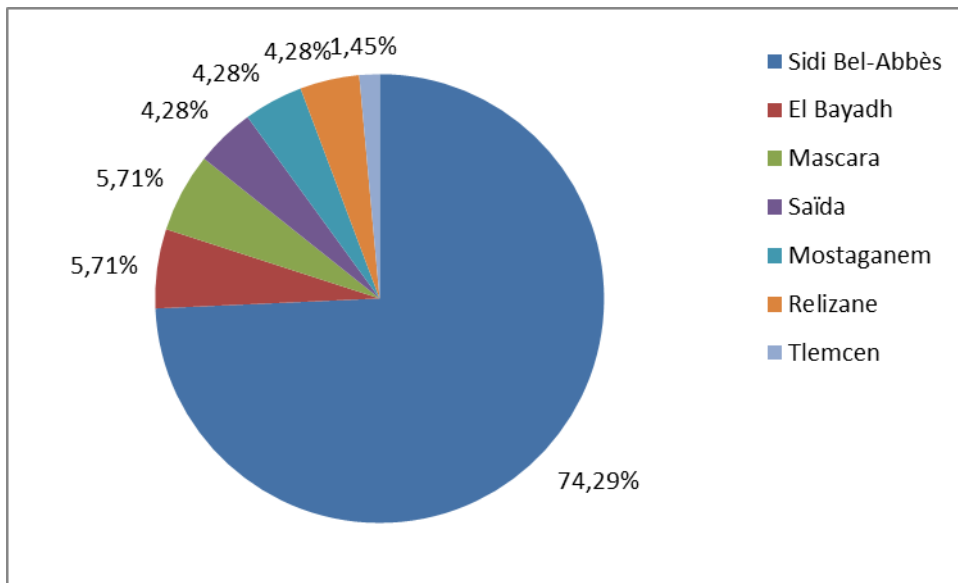


Figure 1 : Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon leur provenance (ER ; n = 70).

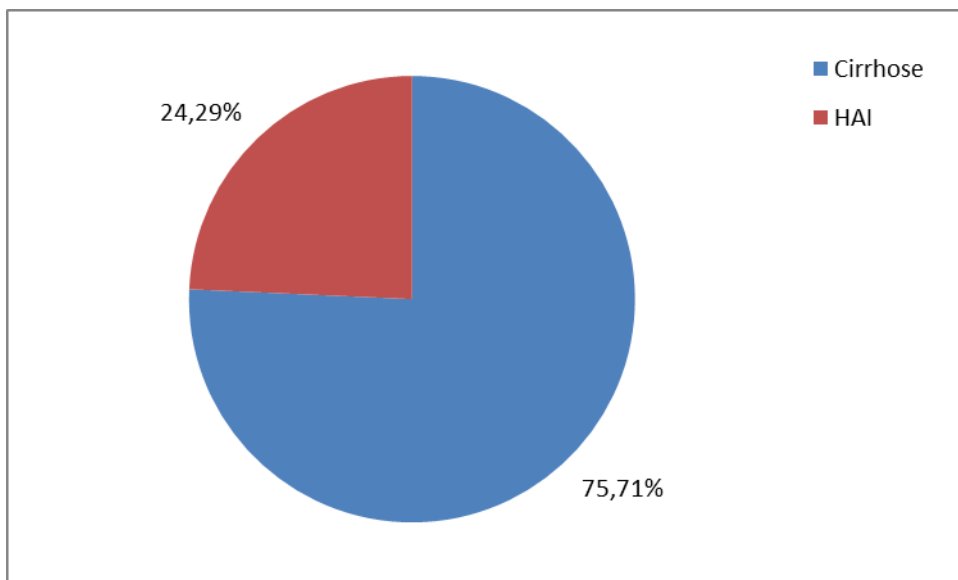


Figure 2 : Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (ER ; n = 70).

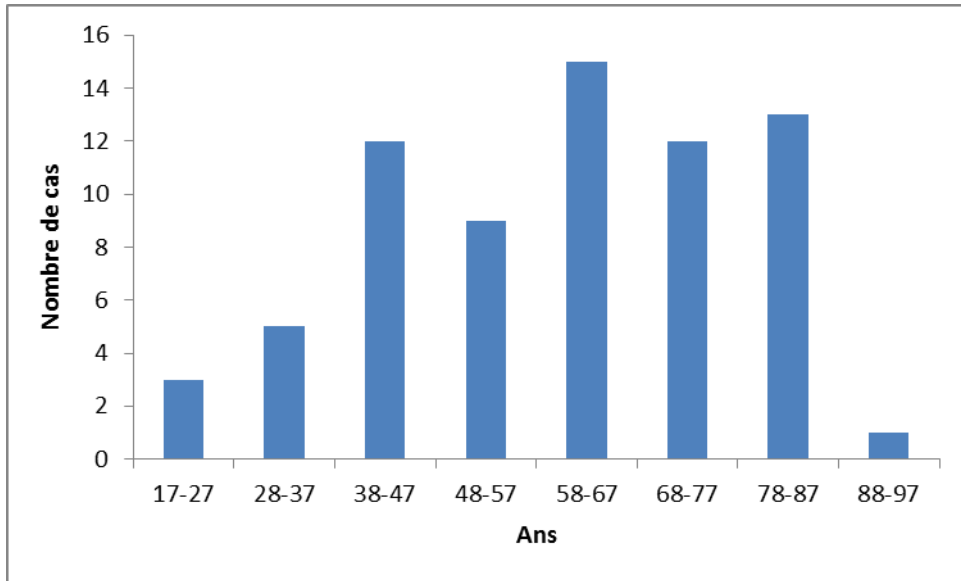


Figure 3 : Répartition selon l'âge des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (ER ; n = 70).

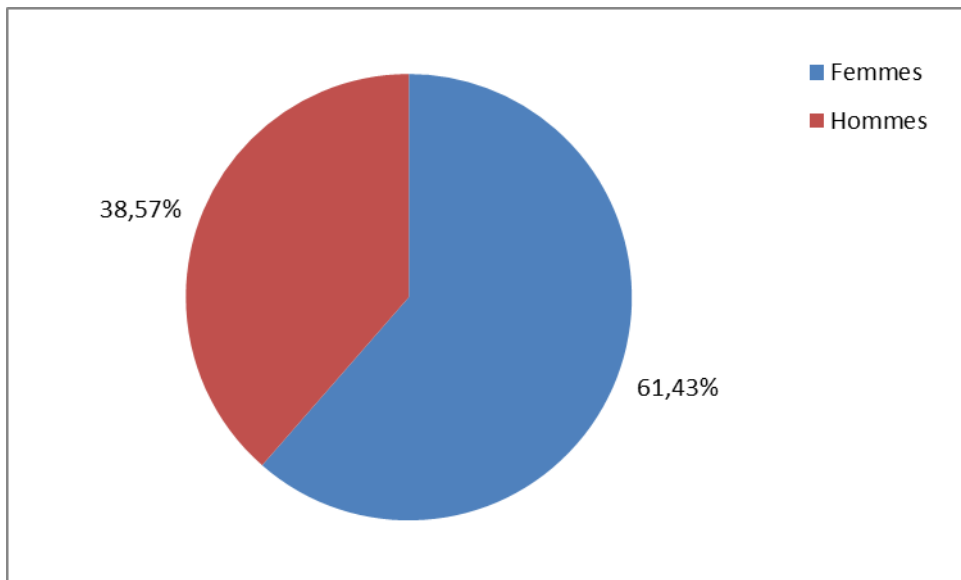


Figure 4 : Répartition en fonction du sexe des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (ER ; n = 70).

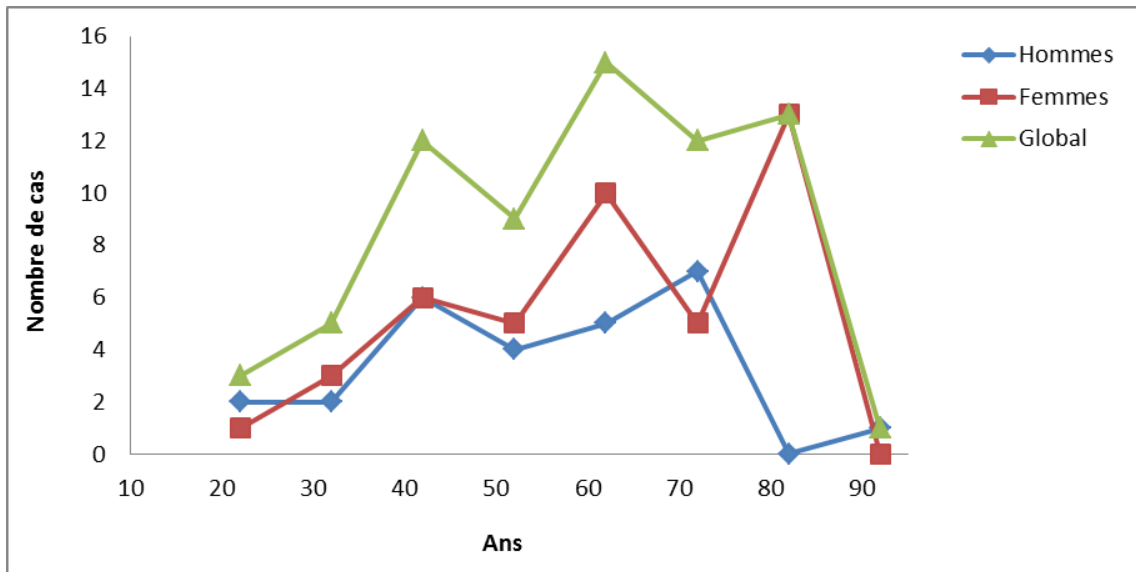


Figure 5 : Répartition en fonction de l'âge et du sexe des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (ER ; n = 70).

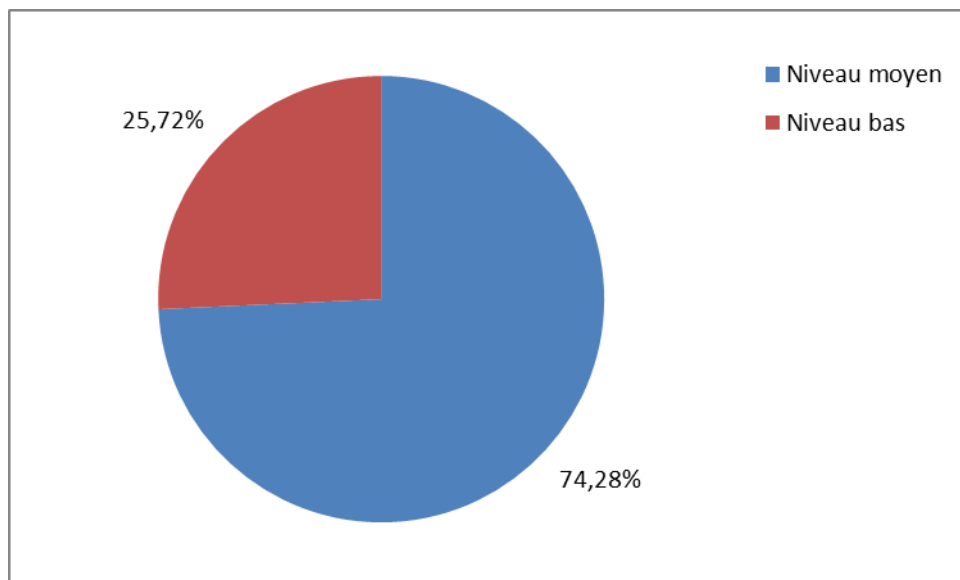


Figure 6 : Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon le NSE (ER ; n = 70).

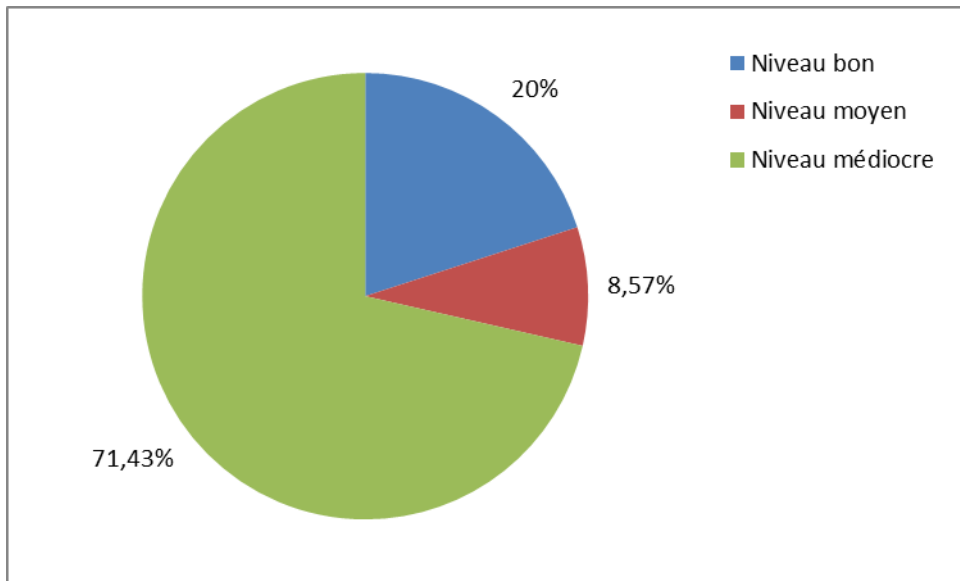


Figure 7 : Répartition des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) selon le NC (ER ; n = 70).

Tableau 1 : Fréquence des signes cliniques des sujets adultes atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'admission (n = 70 ; ER).

Symptômes	(%)	Symptômes	(%)
Distension abdominale	75,71	Dyspnée	17,14
Douleurs abdominales	17,14	Toux	17,14
Douleurs épigastriques	5,72	Fièvre	10,01
Décompensation ascitique	37,14	Anémie	5,72
Décompensation hémorragique	27,14	Astérixis	4,29
Décompensation neurologique	10,01	Hémoptysie	4,29
Encéphalopathie hépatique	14,28	Déshydratation	1,43
Ictère	31,43	Gargouillement intestinale	2,86
Sub-ictère conjonctivale	17,14	Pâleur	2,86
Syndrome hémorragique	35,71	Hémoptysie ampnéique	4,29
Réctorragie	15,71	Céphalée	1,43
Hématémèse	30,00	Troubles de sommeil	1,43
Méléna	31,43	Erythème noueux	1,43
Arthralgie	12,86	Douleurs thoraciques	1,43
Prurit	7,15	Troubles de conscience	1,43
Diarrhée	4,29	Apigastralgie	1,43
Vomissements	8,58	Hernie ombilicale	1,43
Tympanisme abdominale	17,14	Adénopathie axillaire	1,43
Hémorroïdes	7,15	Lombalgie	1,43
OMI	20,00	Caries dentaires	1,43
Asthénie	25,71		

ER : Etude rétrospective ; n : Nombre de sujets ; % : Pourcentage ; OMI : Œdèmes des membres inférieurs.

Tableau 2 : Association de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) avec d'autres maladies et / ou signes cliniques (n = 70 ; ER).

Maladies ou signes associés	(%)	Maladies ou signes associés	(%)
Diabète sucré	34,32	Dyslipidémie	1,43
HTA	32,89	Maladie de Parkinson	1,43
Tabagisme	11,44	Hyperthyroïdie	1,43
Alcoolisme	8,58	Adénocarcinome sigmoïdien	1,43
Asthme bronchique	7,15	Adénocarcinome antrale	1,43
Cholécystectomie	7,15	Appendicectomie	1,43
Maladie cœliaque	5,72	Mammectomie gauche	1,43
Hypothyroïdie	5,72	Maladie d'Alzheimer	1,43
Anémie chronique	4,29	Polykystose rénale	1,43
Dysthroïdie	4,29	Pollakiurie	1,43
Notion de tatouage	4,29	Calcul urétrales	1,43
Bronchite chronique	4,29	Brucellose	1,43
Obésité	2,86	Gonarthrose bilatérale	1,43
Syndrome hémorragique	2,86	Sinusite chronique	1,43
Hémorroïdes	2,86	Cécité bilatérale	1,43
Caries dentaires	2,86	TBC	1,43
Cataracte	2,86	Cytolytrique	1,43
Notion de dialyse	2,86	Laparoscopie	1,43
Cardiopathie	1,43	Fracture du bassin	1,43
Polyarthrite	1,43		

ER : Etude rétrospective ; n : Nombre de sujets ; % : Pourcentage ; HTA : Hypertension artérielle ; TBC : Tuberculose.

9. Examens complémentaires

9.1. Paramètres biologiques (dosage sanguin)

Lors de notre étude rétrospective, nous notons que les paramètres biologiques sont dominés par une positivité du bilan cytolytique (ALAT, ASAT) révélée respectivement chez 26 et 41 patients (46,43% et 73,21% des cas). Il en est de même pour le bilan cholestatique (BLB T, GGT, BLB D, PAL, BLB IND) retrouvée respectivement chez (60,71%, 58,93%, 50% et 34,28% des cas). Nous notons une négativité des paramètres de la fonction hépatique (taux de prothrombine, taux d'albumine) révélée respectivement chez 43 et 53 patients (61,43% et 75,71% des cas). L'anémie microcytaire ferriprive (hyposidérémie) est retrouvée dans 70% des cas (49 patients). A cela, nous notons que l'ionogramme sanguin exprimé en mEq/l montre une positivité des ions Na⁺, K⁺ et Cl⁻ révélée respectivement chez 2, 10 et 3 patients (3,22%, 16,13% et 4,84% des cas). Quant au bilan rénale, nous constatons une positivité des paramètres urée et créatinine retrouvée respectivement chez 28 et 24 patients (43,08% et 36,92% des cas) (tableau 3).

a. Paramètres immunologiques

Le tableau 4 résume quelques paramètres immunologiques recueillis de quelques cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'admission. Dans cette étude rétrospective, nous constatons une positivité d'IgM sériques révélée chez 3 patients (25% des cas). Les anticorps AAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA et AAM montrent une positivité révélée respectivement chez 2 et 1 patient (15,38% et 7,69% des cas).

Tableau 3 : Quelques paramètres biologiques recueillis de quelques cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (n = 70 ; ER).

		Valeur normale		< à la norme usuelle (n)	> à la norme usuelle (n)
		Unités traditionnellement utilisées			
		Homme	Femme		
Bilan de cytolyse (n=56)	ALAT	8-35 UI/L	8-25 UI/L	/	26
	ASAT	8-30 UI/L	8-25 UI/L	/	41
Bilan de cholestase (n=56)	BLB T	<10 mg/l	2-12 mg/l	/	34
	BLB D	<6 mg/l	0-3 mg/l	/	33
	BLB IND	<2 mg/l	0-9 mg/l	/	24
	PAL	40-130 UI/L	35-105 UI/L	1	28
	GGT	<50 UI/L	<38 UI/L	1	34
Fonction hépatique (n=70)	TP	70-100 %		43	/
	Albumine	35-50 g/l		53	/
Hémogramme (n=70)	Hb	(13-18) g/dl	(11-16) g/dl	49	/
Ionogramme (mEq/l) (n=62)	Na⁺	(135-145)		19	2
	K⁺	(3,5-4,8)	(3,2-5,2)	2	10
	Cl⁻	(95-105)	(98-108)	4	3
Bilan rénale (n=65)	Urée	(0,1-0,5) g/l	(0,15-0,45) g/l	1	28
	Créat	(4-12) mg/l	(4-12) mg/l	2	24

ER : Etude rétrospective ; n : Nombre de sujets ; ALAT : Alanine amino-transférase ; ASAT : Aspartate-amino-transférase ; BLB T : Bilirubine totale ; BLB D : Bilirubine directe ; BLB IND : Bilirubine indirecte ; PAL : Phosphatases alcalines ; GGT : Gamma-glutamyl transpeptidase ; TP : Taux de prothrombine ; Hb : Hémoglobine ; Na⁺ : Sodium ; K⁺ : Potassium ; Cl⁻ : Chlore.

Tableau 4 : Quelques paramètres immunologiques recueillis de quelques cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) (n = 70 ; ER).

Paramètres		Valeur normale Unités traditionnellement utilisées		< à la norme usuelle (n)	> à la norme usuelle (n)
		Homme	Femme		
Dosage des immunoglobulines (g/l ou mg/dl) (n=12)	IgA	0,7 – 4,0		/	/
	IgG	7,0 – 16,0		/	/
	IgM	0,4 – 2,3		1	3
Bilan immunologique (n=13)	AAN	>1/80		/	2
	AML	>1/40		/	2
	Anti-LKM1			/	1
	Anti-LC1			/	1
	Anti-SLA			/	1
	AAM			/	1

ER : Etude rétrospective ; n : Nombre de sujets ; / : Normale ; IgA : Immunoglobulines de classe A ; IgG : Immunoglobulines de classe G ; IgM : Immunoglobulines de classe M ; AAN : Ac anti-nucléaires ; AML : Ac anti-muscles lisses ; Anti-LKM1 : Ac anti-microsomes ; Anti-LC1 : Ac anti-cytosol ; Anti-SLA : Ac anti-SLA ; AAM : Ac Anti-Mitochondries.



DISCUSSION

DISCUSSION

Ce travail a été entrepris dans le but d'évaluer le profil clinique et immuno-biologique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) chez l'adulte au niveau du service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès.

1. Caractéristiques générales et clinique des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) et maladies associées

Notre étude rétrospective montre 2 pics de fréquence qui se situent dans la tranche d'âge comprise entre 58 et 67 ans, suivi d'un 2^{ème} pic dans la tranche d'âge des 78 - 87 ans. De telles conclusions ont été signalées dans des études récentes citées par (Hakem et *al.*, 2005 ; Nguyen et *al.*, 2010) qui rapportent que l'HAI est une affection qui peut se voir à tout âge mais particulièrement chez l'adulte jeune. De plus, deux études menées en Algérie et en France concluent respectivement que l'âge moyen au diagnostic était de 38 ans avec des extrêmes d'âge allant de 17 ans à 73 ans et de 43 ans avec des extrêmes d'âge qui varie entre 16 ans et 75 ans.

Dans notre étude rétrospective, nous notons que notre série de 70 patients comporte 27 hommes et 43 femmes avec un sexe ratio (F/H) de 1,59. La prédominance féminine est nette dans notre étude, ce qui confirme des données de la littérature et d'autres travaux comme ceux de (Hakem et *al.*, 2005) qui montrent que l'HAI est décrite comme une maladie de jeunes femmes. Une prédominance féminine a été confirmée dans presque toutes les études. De plus, lors d'une étude réalisée par l'auteur sus-cité, 80% des patients étaient des femmes, avec un sex-ratio de 4F/1H.

Notre étude rétrospective montre que 52 patients ont un niveau socio-économique moyen alors que le niveau bas est observé seulement chez 18 patients. Quant au niveau culturel indiqué dans l'étude rétrospective, nous notons que le niveau bon, moyen et médiocre est retrouvé respectivement chez 14, 6 et 50 patients. Ces résultats font état des mêmes observations citées par des auteurs comme (Gleeson & Heneghan, 2011 ; Blachier et *al.*, 2013) qui montrent l'existence des sujets hépatopathiques auto-immunes (HTAI) vivants dans des zones les plus défavorisées socialement et économiquement en Afrique du Nord sont plus susceptibles d'être diagnostiqués avec la maladie c'est-à-dire qu'il existe un lien entre maladie hépatopathie auto-immune (HTAI) et statut socio-économique.

Concernant notre étude clinique, le délai moyen entre le début des symptômes et la consultation était de 1 à 4 mois en moyenne dans notre série. Par ailleurs, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4 mois dans la majorité des cas et de 1 an et plus

dans 40% des cas (28 cas), ce qui confirme les données de quelques travaux selon lesquels une étude menée par Gregorio rapporte un délai diagnostique de 1 à 5 mois (Gregorio et *al.*, 1997) à cela, une série indienne de Gourdas rapporte un délai long qui est de 6 mois en moyenne (Gourdas et *al.*, 2005). Le retard du diagnostic est expliqué par le caractère insidieux, fluctuant et non spécifiques des troubles. Par contre, le diagnostic précoce permet de découvrir la maladie à un stade avancé et d'en arrêter la progression par le traitement médicamenteux immunosuppresseur.

Lors de notre étude rétrospective, la fréquence des principaux signes cliniques des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'admission se résume comme suit : la distension abdominale, la décompensation ascitique, le syndrome hémorragique, l'ictère, méléna et l'hématémèse révélés respectivement chez (75,71% ; 37,14% ; 35,71% ; 31,43% et 30,00% des cas). La décompensation hémorragique, l'asthénie, les œdèmes des membres inférieurs, les douleurs abdominales, le sub-ictère conjonctivale, le tympanisme abdominale, la dyspnée et la toux occupent respectivement la deuxième, la troisième, la quatrième et la cinquième place (27,14% ; 25,71% ; 20,00% et 17,14% des cas).

Nos résultats confirment les données de la littérature et d'autres travaux selon lesquelles, la symptomatologie clinique de l'HAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable et plusieurs tableaux cliniques principaux peuvent être observés : un tableau d'hépatite aiguë ictérique, un tableau d'une hépatopathie chronique parfois diagnostiquée au stade de cirrhose et un tableau insidieux (Cynthia, 2016).

Lors de notre étude rétrospective, l'association de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'admission avec d'autres pathologies et / ou signes cliniques se résume comme suit : 34,32% et 32,89% des cas ont respectivement un diabète sucré et une HTA. Le tabagisme et l'alcoolisme sont retrouvés respectivement dans 11,44% et 08,58% de l'ensemble des cas. L'asthme bronchique, la cholécystectomie, la maladie cœliaque et l'hypothyroïdie s'observent respectivement chez 07,15% et 05,72%.

Nos résultats sont en accord avec les travaux de beaucoup d'auteurs qui rapportent que l'HAI peut être associé à d'autres maladies auto-immunes ainsi qu'à des maladies de système. Cette association a souvent été rapportée dans la littérature avec une fréquence qui varie de 26 à 40 % telles que la thyroïdite auto-immune, la maladie cœliaque, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète insulino-dépendant (Boberg et *al.*, 2011). La coexistence de manifestations auto-immunes constitue un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoigne de l'existence d'un terrain génétique prédisposant commun (Liberal et *al.*, 2011). Une étude tunisienne menée par (Chaouali et *al.*, 2014) a montré que 15 sur 30 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatopathie, soit 50% des cas. Ces maladies étaient

dominées par le diabète de type 1 et l'anémie hémolytique auto-immune. L'étude de (Debbeche et *al.*, 2010) a montré que 27 patients (31 %) sur un total de 87 patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatite auto-immune principalement le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune.

2. Etude paraclinique des cas d'hépatopathie auto-immune (HTAI)

2.1. Paramètres biologiques (dosage sanguin)

Lors de notre étude rétrospective, nous notons que les paramètres biologiques sont dominés par une positivité du bilan cytolytique (ALAT, ASAT). Il en est de même pour le bilan cholestasique (BLB T, GGT, BLB D, PAL, BLB IND). Nous notons une négativité des paramètres de la fonction hépatique (taux de prothrombine, taux d'albumine). L'anémie microcytaire ferriprive (hyposidérémie) est retrouvée dans 70% des cas (49 patients). A cela, nous notons que l'ionogramme sanguin exprimé en mEq/l montre une positivité des ions Na⁺, K⁺ et Cl⁻. Quant au bilan rénal, nous constatons une positivité des paramètres urée et créatinine.

Résultats concordants avec les données de quelques auteurs selon lesquels comme dans toute hépatite, il existe une augmentation de l'activité des transaminases d'intensité très variable, les valeurs sont situées entre 1,5 et 30 fois la limite supérieure de la normale. Dans notre série, la cytolyse est retrouvée presque chez tous nos patients, c'est le cas dans presque toutes les études. L'étude Algérienne de (Hakem et *al.*, 2005) révèlent une cytolyse intense dans 68 % des cas.

a. Paramètres immunologiques

La sérologie doit être demandée en première intention car elle utilise des marqueurs très performants permettant de porter un diagnostic fiable.

L'exploration de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) à l'aide de paramètres immunologiques (marqueurs sérologiques) cherchant la présence de certains auto-anticorps est l'un des éléments essentiels du diagnostic dont l'association à la pathologie a été démontrée. Ces tests permettant de mieux cibler les indications de ponction-biopsie hépatique ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de l'HTAI proposés par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Walker Smith et *al.*, 1990).

Le dépistage de l'HTAI, avant tout sérologique, est basé essentiellement sur la recherche des auto-anticorps ; il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol (anti-LC). D'autres auto-anticorps comme : anti-SLA (Soluble Liver Antigen) et AAM : anticorps anti-mitochondries sont recherchés (Manns et *al.*, 2010).

Dans notre étude rétrospective, nous constatons une positivité d'IgM sériques révélée chez 3 patients (25% des cas). Les anticorps AAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA et AAM montrent une positivité révélée respectivement chez 2 et 1 patient (15,38% et 7,69% des cas).

Nos résultats sont en accord avec des travaux selon lesquels la recherche de certains auto-anticorps est l'un des éléments essentiels du diagnostic de l'HAI. Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti muscles lisses (AML) (AAN et AML : auto-Ac définissant l'HAI type 1) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti cytosol (anti-LC) (anti-LKM1 et anti-LC : auto-Ac définissant l'HAI type 2). Ces résultats rejoignent ceux trouvés dans la littérature.

De l'ensemble des résultats que nous venons d'analyser, il est important de conclure :

- Des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les tranches d'âge les plus touchées, la prédominance du sexe féminin, les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à la maladie hépatopathie auto-immune (HTAI).
- La symptomatologie clinique de l'HAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable et plusieurs tableaux cliniques principaux peuvent être observés : un tableau d'hépatite aiguë ictérique, un tableau d'une hépatopathie chronique parfois diagnostiquée au stade de cirrhose et un tableau insidieux
- Son association avec d'autres pathologies et / ou signes cliniques et le risque de dégénérescence cancéreuse sont en faveur de son dépistage, ou plutôt son diagnostic ciblé au moins dans la population à risque.
- L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) et dans certains cas permet d'éviter la ponction-biopsie hépatique.



CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a été entrepris dans le but d'évaluer le profil clinique et immuno-biologique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) chez l'adulte au niveau du service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès.

L'hépatite auto-immune est une maladie relativement rare dont l'étiologie reste imprécise, grave par son potentiel cirrhogène. Il faut penser au diagnostic devant toute hépatite aiguë ou chronique sans étiologies évidentes, particulièrement chez la femme.

Le diagnostic d'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques et l'exclusion d'autres causes. Il ne se résume pas à l'application aveugle et systématique d'un score. Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire et la cirrhose.

Des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les tranches d'âge les plus touchées, la prédominance du sexe féminin, les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à la maladie hépatopathie auto-immune (HTAI).

La symptomatologie clinique de l'HTAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable et plusieurs tableaux cliniques principaux peuvent être observés : un tableau d'hépatite aiguë ictérique, un tableau d'une hépatopathie chronique parfois diagnostiquée au stade de cirrhose et un tableau insidieux.

Son association avec d'autres pathologies et / ou signes cliniques et le risque de dégénérescence cancéreuse sont en faveur de son dépistage, ou plutôt son diagnostic ciblé au moins dans la population à risque.

L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) et dans certains cas permet d'éviter la ponction-biopsie hépatique. Elle doit être demandée en première intention car elle utilise des marqueurs très performants permettant de porter un diagnostic fiable.

Le dépistage de l'HTAI, avant tout sérologique, est basé essentiellement sur la mise en évidence ou la recherche de six (06) catégories d'auto-anticorps qui est l'un des éléments essentiels du diagnostic de l'HTAI ; il s'agit essentiellement des anticorps anti-noyaux (AAN), anti-muscles lisses (AML) et moins souvent anti-microsomes de type 1 (anti-LKM1) et anti-cytosol (anti-LC). D'autres auto-anticorps comme : anti-SLA (Soluble Liver Antigen) et AAM : anticorps anti-mitochondries sont recherchés.

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

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



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ALVAREZ F., BERG PA., BIANCHI FB., et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **1999** ; 31 : 929-38.

ALVAREZ FERNANDO MD. L'hépatite auto-immune. *Paediatrica Fortbildung/Formation continue Montréal* **2005** ; 16 (N° 6) : 20-24.

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.

BEN-ARI Z., CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* **2001** ; 49 : 589-94.

BITTENCOURT PL., FARIAS AQ., PORTA G., et al. Frequency of concurrent auto-immune disorders in patients with auto-immune hepatitis : effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* **2008** ; 42 : 300-305.

BLACHIER M., et al. The burden of liver disease in Europe : a review of available epidemiological data. *J Hepatol* **2013** ; 58 (3) : p. 593-608.

BOBERG KM., CHAPMAN RW., HIRSCHFIELD GM., et al. Overlap syndromes : The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* **2011** ; 54 : 374-85.

CASTIELLA A., ZAPATA E., LUCENA MI., ANDRADE RJ. Drug-induced autoimmune liver disease : A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* **2014** ; 6 (4) : 160-8.

CHAOUALI M., KOCHKAR R., TEZEGHDENTI A., MESSADI A., BEN AZAIEZ M., LAGH A., GHAZOUANI E., BEN ABDALLAH H., ABDELLI MN., YACOUBI-OUESLATI B. Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens **2014** : 60-66.

CHATRATH H., ALLEN L., BOYER TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* **2014** ; 50 (5) : 550-60.

CHAZOUILLÈRES O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis - autoimmune hepatitis overlap syndrome : to score or not to score ? *J Hepatol* **2000** ; 33 : 661-3.

CHAZOUILLÈRES O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome : to score or not to score ? *J Hepatol* **2002** ; 33 : 661-3.

CHAZOUILLÈRES O., WENDUM D., SERFATY L., MONTEBAULT S., ROSMORDUC O., POUPON R. Primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* **1998** ; 28 : 296-301.

CHEN J., ESLICK GD., WELTMAN M. Systematic review with meta-analysis : clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* **2014** ; 39 (2) : 117-24.

CHOWDHARY VR., CROWSON CS., POTERUCHA JJ., et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus : Case review of 40 patients. *J Rheumatol* **2008** ; 35 : 2159-64.

CORPECHOT C., CHAZOILLERES O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Med Interne* **2010** ; 31 : 606-14.

CYNTHIA L. Advances in Cholestatic Liver Diseases, An issue of Clinics in Liver Disease, dans Clinics in Liver disease. Ed Elsevier Health Sciences **2016** : 106-109.

CZAJA AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* **2013** ; 58 (2) : 326-43.

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.

CZAJA AJ., FREESE DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2002** ; 36 : 479-97.

CZAJA AJ., MANNS MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **2010** ; 139 : 58-72.

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.

DEBBECHE R., MAAMOURI N., AJMI S., et al. L'hépatite auto-immune en Tunisie. Étude multicentrique rétrospective de 83 cas. *La Tunisie Médicale* **2010** ; 11 : 834-840.

DEGHANI S-M., HAGHIGHAT M., MANIEH M-H., HONAR N., NEGARESTANI A-M., MALEK A., ZADEH MH., DARA N. Autoimmune Hepatitis in Children : Experiences in a Tertiary Center. *Iranian Journal of Pediatrics* **2013** ; 23 (N° 3) : 302-308.

DESMET VJ., GERBER M., HOOFNAGLE JH., MANNS M., SCHEUER PJ. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology* **1994** ; 19 : 1513-20.

DJILALI-SAIAH I., RENOUS R., CAILLAT-ZUCMAN S., DEBRAY D., ALVAREZ F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J Hepatol* **2004** ; 40 : 904-9.

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 independent risk factors. *Hepatology* **1991** ; 13 : 701-6.

DUCLOS-VALLEE JC., JOHANET C., SEBAGH M., SAMUEL D., YAMAMOTO AM. Hépatites auto-immunes : aspects physiopathologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques. *Annales de médecine interne* **2001** ; 152 : 371-382.

DUMORTIER J., TORRES ARITA C., et al. Long term treatment reduction and steroid withdrawal in children with autoimmune hepatitis. A single centre experience on 55 children. *Eur J GastroenterolHepatol* **2009** (Sous presse).

ELKAYAM O., LEVARTOVSKY D., BRAUTBAR C., et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. *Am J Med* **1998** ; 105 : 484-7.

European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **2015** ; 63 : 971-1004.

GLEESON D., HENEGHAN MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* **2011** ; 60 : 1611-29.

GOURDAS CH., SANJAY K., SOMANI CH., BABA S., and GEORGE A. Autoimmune hepatitis in India : profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology* **2005** ; 5 : 27.

GREGORIO GV., PORTMAN B., Mc CARTNEY M., MOWAT AP., VERGANI D. Autoimmune hepatitis in childhood : a 20 years experience. *Hepatology* **1997** ; 25 ; 541-7.

GREGORIO GV., PORTMANN B., KARANI J., HARRISON P., DONALDSON PT., VERGANI D., et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* **2001** ; 33 : 544-53.

GRØNBÆK L., VILSTRUP H., JEPSEN P. Autoimmune hepatitis in Denmark : incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* **2014** ; 60 : 612-617.

GUEGUEN M., BONIFACE O., BERNARD O., CLERC F., CARTWRIGHT T., ALVAREZ F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun* **1991** ; 4 : 60715.

HAKEM D., BERRAH A., BERKANE S., et al. Auto-immune chronic active hepatitis : anatomoclinic's study of 50 patients. *Rev Med Interne* **2005** ; 26 : 858-865.

HENNES EM., ZENIYA M., CZAJA AJ., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2008** ; 48 : 169-76.

HURLBURT KJ., MCMAHON BJ., DEUBNER H., HSU-TRAWINSKI B., WILLIAMS JL., KOWDLEY KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* **2002** ; 97(9) : 2402-2407.

ICHAH P., DUCLOS-VALLEE JC., GUETTIER C., et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* **2007** ; 13 : 996-1003.

JOHNSON PJ., MC FARLANE IG. Meeting report : International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* **1993** ; 18 : 998-1005.

KCHIR H., MAAMOURI N., BELKAHLA N., OUERGHI H., BEN HARIZ F., CHOUAIB S., CHAABOUNIA H., BEN MAMI N. Les hépatites auto-immunes de l'adulte : a propos de 32 cas. *Revue de médecine interne Tunisie* **2010** : S166-S167.

KOGAN J., SAFADI R., ASHUR Y., et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis : A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* **2002** ; 35 : 75-81.

KRAWITT EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* **2006** ; 354 : 54-66.

KRIESE S., HENEGHAN MA. Autoimmune hepatitis. *Medicine* **2011** ; 39 : 580-4.

LAPIERRE P., HAJOUÏ O., HOMBERG JC., ALVAREZ F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1999** ; 11 : 643-49.

LEE YM., TEO EK., NG TM., KHOR C., FOCK KM. Autoimmune hepatitis in Singapore : a rare syndrome affecting middle-aged women. *J GastroenterolHepatol* **2001** ; 16 :1384-138.

LEVY CYNTHIA. Advances in Cholestatic Liver Diseases, An issue of Clinics in Liver Disease. Health Sciences Ed Elsevier **2016** : 106-109.

LIBERAL R, LONGHI MS, MIELI-VERGANI G., et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **2011**: 653-664.

LIM K.N., et al. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* **2001** ; 96 (12) : 3390-3394.

LOHSE AW., MIELI-VERGANI G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* **2011** ; 55 : 171-82.

LUONG BA K., et al. Hépatite auto-immune. *Rev Med Suisse* **2013** ; 9 : 831-5.

LUONG KVQ., NGUYEN LTH. The role of vitamin D in autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res* **2013** ; 5 (6) : 407-15.

MACKAY IR., TAFT LI., COWLING DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* **1959** ; 7063 : 65-9.

MANNS MP., CZAJA AJ., FREESE DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2010 a** ; 132 : 1-107.

MANNS MP., CZAJA AJ., GORHAM JD., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **2010 b** ; 51 : 2193-213.

MANNS MP., STRASBOURG CP. Auto-immunes hepatitis : clinicat challenges. *Gastroenterology* **2001** ; 120 : 1502-1517.

MANNS MP., WOYNAROWSKI M., KREISEL W., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **2010** ; 139 : 1198-206.

MARTINI E., ABUAF N., CAVALLI F., DURAND V., JOHANET C., HOMBERG JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* **1988** ; 8 : 1662-6.

MIELI-VERGANI G., VERGANI D. Autoimmunepaediatic liver disease. *World J Gastroenterol* **2008** ; 14 : 3360-3367.

NGUYEN Y., HILLAIRE S., MARROUN I., ROUMIER M., SENÉ T., PIETTE A-M., D. CAZALS-HATEM D., MORCELET M., KAHN J-E. Hépatite auto-immune : série monocentrique de 23 cas suivis en médecine interne. *Revue de médecine interne France* **2010** : A52.

OBERMAYER-STRAUB P., STRASSBURG CP., MANNS MP. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* **2000** ; 18 : 167-183.

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.

PENG M., LI Y., ZHANG M., JIANG Y., XU Y., TIAN Y., et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* **2014** ; 7 (1) : 145-8.

PRATT DS., FAWAZ KA., RABSON A., DELLELIS R., KAPLAN MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* **1997** ; 113 : 664-8.

REUBEN A. A sheep in wolf's clothing. *Hepatology* **2003** ; 38 : 1596-601.

ROBERTS SK., THERNEAU T., CZAJA AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Presse Médicale* **2001** ; 30 : 25-27.

ROBERTS SK., THERNEAU TM., CZAJA AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **1996** ; 110 : 848-57.

ROMANQUE P., STICKEL F., DUFOUR JF. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* **2008** ; 28 : 1177-8.

SCHRAMM C., KANZLER S., ZUM BUSCHENFELDE KH., GALLE PR., LOHSE AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* **2001** ; 96 : 1587-91.

SOLOWAY RD., SUMMERSKILL WHJ., BAGGENSTOSS AH., GEALL MG., GITNICK GL., ELVEBACK LR., et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease : a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* **1972** ; 63 : 820-33.

STRASBOURG CP., OBERMAYER-STAUB P., MANNS MP. Autoimmunity in liver diseases. Clin Rev Allergy Immunol **2000** ; 18 : 127-139.

VENTO S., CAINELLI F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis ? Autoimmun Rev **2004** ; 3 (1) : 61-9.

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.

WALKER-SMITH J., GUANDALINI S., SCHMITZ J., SHMERLING D., VISACORPI J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working group of European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child **1990** ; 65 : 909-11.

WANG KK., CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis : pathogenesis, diagnosis and treatment. Gastroenterol Clin Biol **1989** ; 13 : 916 – 912.

WIES I., BRUNNER S., HENNIGER J., HERKEL J., KANZIER S., MEYER ZU M., BUSCHENFELDE KH., LOHSE AW. Identification of target for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet **2000** ; 355 : 1510-5.

WONG RJ. et al. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol **2012** ; 46 (2) : 155-61.

• **Sites d'Internet consultés :**

<http://www.urpsml-centre.org/>

<http://www.sfed.org/>

<http://www.snfge.asso.fr/>

<http://www.afdiag.org/>

<http://www.hnpcc-lynch.com/>

<http://www.afa.asso.fr/>

<https://www.fsk.fr/>

<http://hepatoweb.com/>



ANNEXE

ANNEXE 1

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Utilisée pour le recueil des données pour chaque patient

(LES HEPATITES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ADULTE)

Identité

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

Antécédents

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

Etude clinique

- ❖ Identification :
- ❖ Motifs de consultation :
- ❖ Signes généraux :
- ❖ Examen clinique :
 - Examen général :
 - Examen cutané :
- ❖ N° d'ordre :
- ❖ Date de début :
- ❖ Signes fonctionnels :
 - Examen abdominal :
 - Examen des autres appareils :
- ❖ N° du dossier :
- ❖ Mode d'installation :

Etude paraclinique

- ❖ Biologie :
 - Bilan de cytolyse :
 - Hémogramme :
 - Bilan immunologique :
 - o Ac antinucléaires (AAN) :
 - o Ac anti-microsomes (Anti-LKM1) :
 - o Ac anti-SLA :
- Bilan de cholestase :
- Ionogramme complet :
- Fonction hépatique :
- Sérologies virales :
- o Ac anti-muscles lisses (AML) :
- o Ac anti-cytosol (Anti-LC1) :
- o Ac anti-mitochondries :

- ❖ Radiologie :
- ❖ Anatomopathologie :
- ❖ Endoscopie :
- ❖ Score diagnostique :

Date du diagnostic

Traitement

- ❖ Traitement immunosuppresseur :
 - Indications :
- ❖ Traitement associé :
 - Schéma thérapeutique :

Evolution

- ❖ Sous traitement :
 - Rémission complète :
 - Autres :
 - Evolution vers une cirrhose :
 - Effet indésirable du traitement :
- Réponse incomplète :
- Echec :
 - Décompensation d'une cirrhose préexistante :
 - Décès :
- ❖ Après l'arrêt du traitement :
 - Modalité d'arrêt du traitement :
 - Durée totale du traitement :
 - Evolution favorable :
- Rechute :

RESUME

Le but de ce travail est d'évaluer le profil clinique et immuno-biologique de cette affection chez l'adulte à travers une étude rétrospective. Un groupe de sujets adultes des deux sexes, atteints d'hépatopathie auto-immune (HTAI) représentée par l'hépatite auto-immune (HAI) "17 sujets" et la cirrhose "53 sujets", est constitué à partir des critères objectifs d'inclusion et d'exclusion définis dans notre protocole : l'étude rétrospective a été menée sur un groupe de sujets adultes, des deux sexes formé de 70 sujets "43 femmes et 27 hommes", d'âge compris entre 17 et 88 ans ($59,41 \pm 2,16$ ans ; $\bar{x} \pm S.E$), diagnostiqués à leur admission dans le service d'Hépatogastroentérologie du C.H-U de Sidi Bel-Abbès. Une fiche de renseignements est utilisée pour le recueil des données pour chaque patient. Lors de la phase active de la maladie, des examens clinique et para-clinique ont été effectués chez ce groupe de patients adultes. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm erreur standard ($\bar{x} \pm S.E$).

Nos résultats ont été les suivants :

- L'hépatopathie auto-immune (HTAI) touche le plus souvent les adultes âgés entre (58 et 67 ans) suivie par la tranche d'âge (78 et 87 ans).
- La prédominance féminine est nette dans notre étude rétrospective.
- L'existence des sujets hépatopathiques auto-immunes défavorisés socialement et économiquement avec des niveaux culturels bon, moyen et médiocre.
- Des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à l'hépatopathie auto-immune (HTAI) de l'adulte.
- La présentation immunologique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) est dominée par une positivité d'IgM sériques révélée chez 3 patients (25% des cas). Les anticorps AAN, AML, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA et AAM montrent une positivité révélée respectivement chez 2 et 1 patient (15,38% et 7,69% des cas).

En conclusion, des similitudes ont été notées dans nos résultats avec ceux des données de la littérature et d'autres travaux de plusieurs auteurs concernant les tranches d'âge les plus touchées, la prédominance du sexe féminin, les signes cliniques et pathologies et / ou signes cliniques associées à la maladie hépatopathie auto-immune (HTAI). Le diagnostic d'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques et l'exclusion d'autres causes. Il ne se résume pas à l'application aveugle et systématique d'un score. Son évolution spontanée en l'absence de traitement se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire et la cirrhose. L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique de l'hépatopathie auto-immune (HTAI) et dans certains cas permet d'éviter la ponction-biopsie hépatique.

Mots clés : Hépatopathie auto-immune ; Hépatite auto-immune ; Cirrhose ; Clinique ;
Distension abdominale ; Paraclinique ; Cytolyse ; Immunologie ; Anticorps
anti-nucléaires ; Anticorps anti-muscles lisses.