



Journal Homepage : -www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI :10.21474/IJAR01/19549

DOI URL : <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/19549>



RESEARCH ARTICLE

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINICO-BIOLOGIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DES HEPATITES AUTO-IMMUNES (HAI) : A PROPOS DE 42 CAS

Abdesslam Salih, Abdelali El Kharrazi, Maria Lahlali, Asmae Lamine, Nada Lahmidani, Amine Mekkaoui, Mounia Elyousfi, Dafr-Allah Benajah, Mohammed El Abkari, Adil Ibrahim and Hakima Abid
Service de Gastroentérologie de CHU de Fès., Faculté de Médecine de Pharmacie et de Médecine dentaire,
Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 28 July 2024

Final Accepted: 30 August 2024

Published: September 2024

Key words:-

Hépatite Auto-Immune (HAI), Auto-Anticorps, Hépatite d'interface, Corticoïdes, Overlap Syndrome

Abstract

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie rare, très hétérogène, de cause inconnue. L'objectif est de déterminer le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif des hépatites auto-immunes dans notre contexte à travers une étude rétrospective descriptive réalisée au sein du service de gastroentérologie du CHU de Fès incluant les patients atteints d'une hépatite auto-immune colligés dans notre service entre janvier 2012 et juillet 2021. On a inclus 42 patients atteints d'HAI. Le sex ratio homme (2) / (40) femme était de 0,05 avec une moyenne d'âge de 51,04 (23-76). La maladie était asymptomatique chez deux cas (4,7 %), dix cas (24%) admis sous forme d'un tableau de décompensation d'un foie de cirrhose, sept patients (16.6%) sous forme d'une hépatite aiguë. Par ailleurs, 23 cas (54,76 %) se sont présentés sous forme d'une hépatite chronique. Les signes fonctionnels étaient dominés par l'asthénie chez 30 cas (71,42%). Le taux des transaminases (ASAT, ALAT) était élevé chez 40 patients (95,2%), l'EPP a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale chez 29 cas (69%). L'échographie abdominale a objectivé un foie d'hépatopathie chronique avec signes d'HTP chez 34 cas (81%), le bilan immunologique a objectivé des AAN positifs chez 19 patients, des Ac anti mitochondries chez 16 patients, des Anti-muscle lisse positifs chez 4 cas, des anti-SLA positifs chez 3 cas, Les moyens thérapeutiques étaient dominés par les corticoïdes, prescrits chez 100% des patients, suivis par l'azathioprine chez 23 patients (54,7%). Une bonne réponse thérapeutique a été observée chez 71,4 % de nos patients, cinq cas ont rechuté, cinq malades perdus de vue et 2 patientes décédées.

Copyright, IJAR, 2024. All rights reserved.

Introduction:-

L'HAI est une maladie inflammatoire du foie à médiation immunitaire de cause incertaine qui touche tous les âges, les deux sexes et toutes les ethnies. Les patients peuvent être asymptomatiques, être atteints d'une maladie chronique ou présenter une insuffisance hépatique aiguë (IFA) ; et le diagnostic doit être envisagé chez tous les patients présentant une inflammation hépatique aiguë ou chronique ; c'est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps (AAc) sériques, d'une hyperglobulinémie polyclonale, d'une infiltration lymphocytaire

Corresponding Author:- Abdesslam Salih

Address:- Service de Gastroentérologie de CHU de Fès., Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah de Fès.

périportale et une forte activité nécrotico-inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable [1]. La prévalence de l'AIH varie entre 15 et 25 cas pour 100 000 habitants en Europe et augmente tant chez les femmes que chez les hommes [2,3]. L'étiopathogénie de l'HAI est multifactorielle et mal connue, faisant intervenir des facteurs immunologiques, génétiques et des facteurs de l'environnement. Ces différents facteurs interagissent entre eux pour déclencher et faciliter le développement de la réponse auto-immune [4]. Devant l'absence de signes spécifiques, le diagnostic de l'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques, comme cela a été proposé par le groupe international de l'hépatite auto-immune de 1992 et modifié en 1999 [5]. La nature des auto-anticorps permet d'individualiser l'HAI en 2 formes, le type 1 caractérisé par la présence d'anticorps antinucléaires (ANN) et/ou d'anti-muscles lisses (AML) de spécificité anti-actine à 85 % des cas, des anticorps dirigés contre l'antigène soluble du foie ou anti-SLA peuvent aussi être retrouvés dans 6 % à 32 % des cas et le type 2 est caractérisé par la présence d'anticorps anti-microsomes de foie et de reins de type 1 (LKM1) ou d'anticorps anti-cytosol du foie de type 1 ou AntiLC1 dirigés contre la formimino-transférase cyclodésaminase (FTCD) [4]. L'HAI peut être souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, telles que la thyroïdite, le diabète de type 1, le vitiligo et la maladie cœliaque. L'hépatite auto-immune peut être également associée à une cholangite sclérosante primitive ou à une cirrhose biliaire primitive réalisant un " syndrome de chevauchement " caractérisé par des lésions des voies biliaires et d'hépatite d'interface [6]. Le but de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutifs des hépatites auto-immunes dans notre contexte.

Matériels et Méthodes:-

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, portant sur des patients admis pour une hépatite auto-immune au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès. L'étude a porté sur 42 patients recrutés sur 12 ans, allant de janvier 2010 au février 2022. Ont été inclus dans notre étude les patients dont l'âge supérieur à 16 ans et dont le diagnostic de l'HAI a été retenu en se basant sur le Score diagnostique du Groupe international sur l'HAI (1999) et Critères diagnostiques simplifiés du Groupe international de l'hépatite auto-immune (2008). On a exclu les patients dont le diagnostic d'HAI a été posé avant l'âge de 16 ans vu le manque de données ; et les patients ayant les dossiers incomplets. Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie à partir du système HOSIX, en mentionnant les données sociodémographiques (âge, sexe, origine) ; les données cliniques et paracliniques ; le traitement ainsi que l'évolution et les complications. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un tableau Excel avec analyse analytique à l'aide du logiciel SPSS.

Résultats:-

Notre étude comprend 42 malades dont la moyenne d'âge était de 51,04 ans, avec un âge médian à 52 ans et des extrêmes entre 23 ans et 76 ans. La catégorie d'âge entre 40 et 59 ans représente 54,7%. Une nette prédominance féminine a été observée avec 40 femmes (95,2 %) et 2 hommes (4,8%), avec un sex ratio homme/femme de 0.05. Six patients (14,48%) avaient comme antécédent une HTA ; quatre patients (9,5%) étaient diabétiques ; deux patients (4,7%) étaient suivis pour un asthme ; deux cas (4,7%) avaient une tuberculose (1 cas Tb ganglionnaire ; 1 cas Tb intestinale). L'ensemble des antécédents est rapporté dans le tableau suivant. (Tableau 1).

Type d'antécédents	Nombre de patients	Pourcentage %
Hypertension artérielle	6	14.3%
Diabète type 2	3	7.14%
Asthme	2	4.76%
Tuberculose (ganglionnaire, intestinale)	2	4.76%
Syphilis	1	2.4%
HVC	1	2.4%
Diabète type 1	1	2.4%
Maladie de Crohn	1	2.4%
Rectocolite hémorragique	1	2.4%
Syndrome sec	2	4.76%
Vitiligo	1	2.4%
Psoriasis	2	4.76%
Lupus	1	2.4%
Pemphigus vulgaire	1	2.4%

Anémie hémolytique	1	2.4%
Thrombopénie auto-immune	1	2.4%
Prise de toxiques		
Tabac	1	2.4%
Alcool	1	2.4%
ATCDs chirurgicaux		
Cholécystectomie	4	9.5%
Hernie ombilicale	1	2.4%
Méningiome opéré	1	2.4%
Kyste de l'ovaire	1	2.4%
ATCDsfamiliaux		
HAI chez un apparenté de 1er degré	1	2.4%
Père décédé par une hépatopathie indéterminée	1	2.4%

Le délai moyen du diagnostic chez nos patients est de 12 mois, avec des extrêmes de 10 jours à 4 ans. Dans notre série, le mode révélation chez 7 patients (16,6%) était un tableau d'hépatite aiguë, dont 3 cas d'hépatite aiguë grave et 2 cas d'hépatite aiguë sévère et 2 cas d'hépatite aiguë non grave. Par ailleurs, 23 cas (54,76 %) se sont présentés sous forme d'une hépatite chronique avec des manifestations générales à type d'asthénie, ictère, amaigrissement, anorexie et 10 cas (24%) dans un tableau de décompensation d'un foie de cirrhose dont 4 cas de décompensation ascitique, 2 cas de décompensation hémorragique et 4 cas d'encéphalopathie hépatique ; Alors que 2 cas (4,7 %) étaient découverts fortuitement lors d'un bilan biologique pour autre symptomatologie extradiigestive. L'asthénie représente le motif de consultation le plus fréquent 71,42% (n=30), suivie par l'ictère retrouvé chez 26 cas (62%) ; Neuf patients avaient consulté pour des douleurs abdominales. Quatre cas avaient consulté pour une altération de l'état général avec amaigrissement et anorexie. Les signes extra-digestifs étaient dominés par le prurit chez 30% des patients (n=13), un syndrome anémique chez 23.8% des patients (n=10), ralentissement neurologique avec Astérisis positif chez 3 patients et des arthralgies périphériques d'allure inflammatoires chez 2 malades.

Biologiquement :

Les transaminases étaient élevées chez 40 patients (95 %) (n=18 entre 1 et 5 N ; n=10 entre 5 et 10 N ; n=12 supérieur à 10 N) et normales chez les 2 autres. La PAL était élevée chez 69 % des patients (n=29) avec une valeur moyenne de 540u/l et des valeurs extrêmes entre 45u/l et 1000u/l. Les GGT étaient élevées chez 88 % des patients (n=37) avec une moyenne de 630u/l et des valeurs extrêmes entre 35u/l et 1260u/l. La bilirubine totale était élevée chez 45 % des patients (n=19) avec une valeur supérieure à 202µmol/l. Le TP était diminué <50% chez 12 patients (28,5%) avec des valeurs extrêmes entre 24 % et 48 %.

L'hémogramme objectivait une anémie hypochrome microcytaire chez 35.7% des patients (n=15) et normochrome normocytaire chez 19% (n=8) et une thrombopénie chez 16.6% des cas (n=7).

L'électrophorèse des protéines (EPP) sériques a été réalisée chez 95% (n=40) des patients de notre série objectivant une hypergammaglobulinémie polyclonale avec des taux variables entre 1,2 N et 3 N (15-41 g/l) ; une hypoalbuminémie < 30g/dl chez 70 % des cas (n=28) ; elle était normale chez 5 cas (11,9%).

Les sérologies hépatitiques B et C ont été demandées chez 100% des cas dans notre série. (1 cas d'hépatite C positive détectée avec charge virale à 6log mis sous traitement antivirale).

Le bilan lipidique comportant le cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides a été demandé chez 25cas (59.5%) et c'était normal.

Le bilan de cuivre a été réalisé seulement chez 14,3 % (6 cas) des patients et revenant normal dans tous les cas. La sérologie de la maladie cœliaque (AC antitransglutaminase IgA ; dosage pondéral des Ig) a été demandée chez 14 patients soit 33,3 % des cas. Elle est revenue normale dans tous les cas.

Sur le plan immunologique :

Dans notre série, le bilan immunologique a été demandé chez tous les patients. Les AAN étaient dominants, retrouvés chez 19 patients (45,2%) ; puis les Ac anti mitochondries retrouvés chez 16 patients (38%) ; Anti muscle

lisse chez 4 patients (9.5%) ; Anti LKM1 chez 3 patients (7.14%) ; Ac Anti LC1 chez 1 cas (2.3%) ; Ac anti SLA chez 3 cas (7.14%).

Histologiquement :

La ponction biopsie hépatique (PBH) a été réalisée chez 69% (n=29) de nos patients. (Pour les autres patients, la PBH est non faite soit vue l'ascite, ou des troubles de l'hémostase) (voir le tableau 2).

Anomalies histologiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Hépatite d'interface	2	4.7%
Infiltration inflammatoire des espaces porte	5	11.9%
Fibrose hépatique importante	7	16.6%
Fibrose hépatique minime	8	19%
Hépatocytes en Rosettes	1	2.4%
Anomalies des voies biliaires (dilatation, sténose)	3	7.14%
Foie de stéatose	2	4.7%

Critères diagnostiques :

Critères diagnostiques simplifiés de l'International Autoimmune Hepatitis 2008.

Dans notre série, le score de probabilité a été calculé chez 30 patients. Le score était égal à 6 chez 22 patients (52 %) ; et égal à 7 chez six patients et moins de 6 chez deux patients.

Pour les patients dont le score de probabilité était moins de 6, le diagnostic était posé sur les critères du Score (1999) de l'International Autoimmune Hepatitis group, et vu la réponse au traitement de fond de l'HAI.

Les diagnostics finaux étaient répartis entre syndrome de chevauchement (HAI+CBP) chez 18 cas (42,8%) et hépatite auto-immune isolée chez 24 cas (57,2%).

Dans notre série, les maladies auto-immunes associées à l'HAI étaient dominées par la cholangite biliaire primitive constituant ainsi un overlap syndrome chez 18 cas (42,8%) ; suivie par un syndrome sec (N= 2 cas) ; le psoriasis cutané (N=1 cas) ; une anémie hémolytique (N=1 cas) ; avec un diabète de type 1 (N=1 cas) ; le vitiligo (N=1 cas) ; le lupus (N=1 cas) ; RCH (N=1 cas) ; la maladie de Crohn (N=1 cas).

Le traitement était établi selon les recommandations de l'EASL 2015. Les corticoïdes ont été prescrits chez tous des patients, suivis par l'azathioprine chez 23 patients (55%). Deux patients ont été mis sous Mycophenolate Mofetil (MMF) vu une intolérance à l'azathioprine. L'AUDC était prescrit chez 18 patients ayant une CBP associée (43 %). Le délai de début du traitement était de 5 +/- 2 jours ; Le retard du début du traitement était dû soit au retard de consultation, soit au retard de la réalisation du bilan.

La durée moyenne de suivi était de 4.2 ans (3 mois- 10ans). La répartition des patients selon l'évolution est schématisée dans le tableau.

Evolution de la maladie	Nombre de cas	Pourcentage %
Rémission	30	71.4%
Rechute	5	11.9%
Perdue de vue	5	11.9%
Décès	2	4.7%

Dans notre série, l'évolution de la maladie était vers la cirrhose avec ses complications chez 38 patients (90,5%). Les décompensations de la cirrhose étaient dominées par l'ascite chez 10 cas, l'encéphalopathie hépatique chez 5 cas et l'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes chez trois cas.

Non, nous avons réalisé une étude analytique des différents facteurs pouvant être associés à une éventuelle mauvaise réponse au traitement de fond, à savoir la mauvaise observance au traitement, le stade de la cirrhose en fonction du score de CHILD Pugh, le délai de début de traitement et le traitement de la maladie auto-immune associée. Les facteurs de non-réponse au traitement étaient dominés notamment par la mauvaise observance au traitement, surtout pour les

patients éloignés et non cultivés ($p=0.031$), et par l'absence du traitement de la maladie associée, en particulier la CBP (overlap) ($p=0.049$).

Facteur statistique	La valeur dep	Significatif ou non
Mauvaise Observance thérapeutique	0.031	Oui
Stade de la cirrhose en fonction du score de Child Pugh	0.313	NS
Bithérapie d'emblée (à base de corticoïdes et azathioprine)	0.093	NS
Absence de Traitement de la maladie associée	0.049	Oui
Retard de traitement (>de 2 mois)	0.087	NS

Discussion:-

Sur le plan épidémiologique :

L'HAI est considérée comme relativement rare, car sa prévalence varie de 16 à 18 cas pour 100 000 habitants en Europe [2,3]. Des taux de prévalence plus élevés ont été signalés dans des régions où les populations sont assez stables. Par exemple, des taux de prévalence de 42,9 cas pour 100 000 et 24,5 cas pour 100 000 habitants ont été signalés chez les autochtones de l'Alaska [7] et de la Nouvelle-Zélande [8], respectivement. De plus, une vaste étude nationale danoise basée sur la population a évalué l'incidence et la prévalence de l'HAI au Danemark sur une période de près de 20 ans allant de 1994 à 2012, y compris 1721 patients atteints d'HAI [9]. L'observation la plus frappante de cette étude était l'augmentation marquée de l'incidence de l'HAI au fil du temps. En fait, le taux d'incidence de l'HAI au Danemark a presque doublé entre 1994 et 2012, atteignant une prévalence ponctuelle en 2012 de 24/100 000 (35/100 000 pour les femmes). Au Maroc et dans la région, on ne dispose pas des taux d'incidence et de prévalence.

Nos résultats ont montré que l'âge moyen d'apparition de l'HAI chez les 42 patients étudiés était de 51,2 ans (23-76 ans), la tranche d'âge la plus touchée s'est située entre 40 et 59 ans (33 %). Les patients étaient répartis en 40 femmes (95 %) et 2 hommes (5%) avec un sex-ratio de 0,05. La prédominance féminine se produit chez les adultes (71 % à 95 % de femmes) [10] ; Les premiers rapports épidémiologiques suggéraient que l'apparition de l'HAI avait des pics d'âge à 10-30 ans et à 40-60 ans.[11]. Des âges de pointe plus avancés au début (> 60 ans) ont été signalés au Danemark [9] et en Nouvelle-Zélande [8].

En effet, selon une étude similaire effectuée au Mexique et qui a inclus 30 patients atteints d'HAI de type 1, l'âge moyen d'apparition de l'HAI était de 30 ans (12 - 58 ans), ils étaient répartis en 27 femmes (90 %) et 3 hommes (10 %) [12]. Aux États-Unis, une étude effectuée par Czaja et al. sur 86 patients (67 femmes et 19 hommes) atteints d'HAI a montré que l'âge moyen d'apparition de la maladie était de 45 ans (13 - 73 ans) [13].

Manifestations cliniques :

Le spectre des manifestations cliniques est variable, allant de l'absence de signes ou symptômes évidents d'une maladie du foie à une forme sévère et presque identique d'un épisode aigu ou même fulminant d'hépatite virale [14,15,16]. En effet, environ 25 % des patients présentent un début aigu d'HAI, ce qui est phénotypiquement similaire aux cas d'hépatite aiguë d'autres causes [17,18]. Cependant, la présentation aiguë de l'HAI peut en fait contenir deux entités cliniques différentes. L'une est l'exacerbation aiguë de l'HAI chronique (forme d'exacerbation aiguë des cas d'HAI non diagnostiqués ou mal diagnostiqués) et l'autre est la véritable HAI aiguë sans modifications histologiques chroniques (forme aiguë de l'HAI) [16,17,19]. Dans notre série, le mode révélation chez 7 patients (16,6%) était un tableau d'hépatite aiguë, dont 3 cas d'hépatite aiguë grave et 2 cas d'hépatite aiguë sévère et 2 cas d'hépatite aiguë non grave. Par ailleurs, 23 cas (54,76 %) se sont présentés sous forme d'une hépatite chronique avec des manifestations générales à type d'asthénie, ictère, amaigrissement, anorexie et 10 cas (24%) dans un tableau de décompensation d'un foie de cirrhose dont 4 cas de décompensation ascitique, 2 cas de décompensation hémorragique et 4 cas d'encéphalopathie hépatique ; Alors que 2 cas (4,7 %) étaient découverts fortuitement lors d'un bilan biologique pour autre symptomatologie extradiagnostique. Dans la série de Chaouli M et al. [20] l'HAI se manifeste le plus fréquemment par un ictère d'intensité variable, une asthénie marquée, une splénomégalie et un prurit. Debbeche et al. (2010) [21] en Tunisie, qui a révélé des fréquences élevées d'ictère à 65 %, d'asthénie 68 %, desplénomégalie 33 % et de prurit à 32 %. Dans notre L'asthénie représente le motif de consultation le plus fréquent 71,42% (n=30), suivie par l'ictère retrouvé chez 26 cas (62%) ; Neuf patients avaient consulté pour des douleurs abdominales. Quatre cas avaient consulté pour une altération de l'état général avec amaigrissement et anorexie.

L'étude de Burgart et al [22] menée aux États unis (1995) a montré que l'hépatite auto-immune est révélée par des poussées ictériques d'intensité variable dans 80 % des cas, d'asthénie dans 85 % des cas, d'hépatomégalie (80 %) et d'hépatalgies (50 %) ce qui concorde avec les résultats trouvés par notre étude.

L'association de l'HAI à d'autres maladies auto-immunes systémiques a souvent été rapportée dans la littérature, avec une fréquence qui varie de 26 à 40 %, telles que la thyroïdite auto-immune, la maladie cœliaque, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète insulino-dépendant [23]. 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 [21]. Notre étude a montré que plus de 50 % des patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'HAI. Ces maladies étaient dominées par la cholangite biliaire primitive essentiellement, puis l'anémie hémolytique auto-immune, le diabète de type 1, le vitiligo, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, le psoriasis cutané, le lupus érythémateux. Dans la série de Chaouli M et al. le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 17 patients, soit dans 20 % des cas. Dans notre série le syndrome de chevauchement est retenu chez 18 cas (42,8%) [20]. Il existe très souvent une hyperglobulinémie polyclonale avec une augmentation des immunoglobulines de classe IgG, pouvant être très importante (et atteindre 70g/l). Parfois l'hypergammaglobulinémie peut être suffisamment grave pour causer un syndrome d'hyperviscosité [24]. Le niveau sérique d'IgG semble être en corrélation avec l'activité inflammatoire histologique [25], et ainsi l'IgG n'est pas seulement un marqueur diagnostique utile pour la détection des HAI, mais il est également un marqueur très utile pour le suivi des patients atteints d'HAI [26]. Dans notre série, l'hypergammaglobulinémie est présente dans 69 % des cas. Dans la série de GREGORIO ET AL [27], 80 % des patients avaient un taux élevé des IgG. Dans la série de Hakem D et al [28], l'hypergammaglobulinémie est retrouvée dans 38 % des cas, il est de type polyclonal et prédominant sur les IgG, cette hypergammaglobulinémie est majeure (30 g/l voir 70 g/l) dans 58 % des cas.

Les autoanticorps représentent une partie importante du bilan diagnostique de l'HAI. Les auto-anticorps servent de biomarqueurs, et l'HAI peut rarement se produire sans autoanticorps détectables [29,30]. Les auto-anticorps ANA, SMA et les anticorps anti-LKM1 ont été considérés comme suffisants pour le dépistage de l'HAI-1 et de l'HAI-2. Cependant, une directive récente recommande d'ajouter le test des anticorps anti-SLA [31,32]. Les anticorps AAN et les anticorps anti-muscle lisses sont souvent associés. Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus sont de 1/80 pour les AAN et les AML et de 1/40 pour les anti-LKM1 et anti-LC1, en seconde intention des techniques supplémentaires peuvent être utilisées pour détecter les anticorps anti-SLA. Il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, mais qui ne sont pas demandés en première intention [33]. Les données publiées dans la littérature rapportent la présence d'anticorps antinucléaires dans près de 70 % des cas, des anticorps anti-muscles lisses dans 30 à 80 % des cas et des anticorps anti-mitochondries dans 80 % des cas [34]. Dans notre étude, les AAN et AAM sont retrouvés chez 19 cas (45,2 %) et 16 cas (38 %) respectivement, alors que les AML sont présents seulement chez 4 cas (9,5%). La série de R. Oettinger [35], 73 % des patients ont des anticorps anti-muscle lisse positifs et 24,6% des anti-LKM1 positifs. La recherche de ces anticorps permet de classer l'HAI. L'HAI type 1 est caractérisée par des anticorps anti-muscle lisse positifs, tandis que l'HAI type 2 est caractérisée par des anticorps anti-LKM1 positifs. 3 études américaines de l'Argentine, le Brésil et les États-Unis rapportent une prédominance de l'HAI type 1. Une étude britannique trouve 62 % d'HAI type 1 et 38% d'HAI type 2. Ceci va de même pour notre étude qui trouve une prédominance de l'HAI type 1 [36,37].

L'examen histologique d'une biopsie du foie est essentiel pour le diagnostic de l'HAI. Elle est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale "piece-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 [38]. L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, sous forme de "Rosettes", peuvent être présents [39]. Dans les critères simplifiés pour le diagnostic de l'HAI proposés en 2008, l'aspect histologique "typique" est défini par la présence de lésions d'hépatite d'interface avec la présence de rosettes et d'images d'empériolèse [40]. Cette association lésionnelle a une sensibilité diagnostique de 40 % et une spécificité de 89 % [41]. 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 syndrome de chevauchement). Dans notre étude, la PBH a été réalisée chez 69 % des patients (n=29) avec 2 cas d'hépatite d'interface, 5 cas d'infiltration inflammatoire d'espace porte, 7 cas de fibrose hépatique importante, et 8 cas de fibrose hépatique minimale. Gregorio trouve la cirrhose chez 69 % des HAI type 1 et 38% chez des HAI type 2 au moment du diagnostic [42]. Dans une étude brésilienne, 90% des patients ont une cirrhose. Dans l'étude de R.

Oettinger, 52 % des patients présentent des signes histologiques de cirrhose, tandis que 32% présentent une hépatite chronique active [35].

Les objectifs du traitement de première intention sont d'améliorer les symptômes, de contrôler l'inflammation hépatique, d'obtenir une rémission biochimique, de prévenir la progression de la maladie et de favoriser la régression de la fibrose. La réponse idéale basée sur la normalisation des taux sériques d'ALAT, d'ASAT et d'IgG. 2 Tous les patients atteints d'HAI sont candidats au traitement, à l'exception des personnes dont la maladie est inactive selon l'évaluation clinique, biologique et histologique [43]. Dans notre série tous les patients ont été mis sous corticothérapie, et seulement 23 patientes (54.7%) ont été mises sous azathioprine, 2 patientes ont été mises sous MMF vu l'intolérance aux corticoïdes. Dans la série de Aydan Kansu [44], tous les patients sont mis sous corticothérapie et seulement 30% sous azathioprine avec apparition d'effets secondaires comme la cataracte, le diabète et la dépression. Dans la série d'adulte de Hakam et al. [28] seulement 37/50 patients sont mis sous traitement immunosuppresseur. La réponse thérapeutique est généralement appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voir normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines). Elle doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement. La réponse histologique doit être évaluée suffisamment à distance (\geq deux ans) en cas de réponse biochimique, mais parfois plus précocement en cas de réponse incomplète pour pouvoir adapter le traitement. Elle est généralement retardée de six à 12 mois par rapport à la réponse biochimique et est parfois totalement dissociée des tests biologiques, expliquant pourquoi 50 % des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [45].

La mortalité dans notre série a été rencontrée chez 2 patients (troubles de conscience), dans la série de O.I Saadah [46] ce taux était de 8 % et il est similaire à 11% déclarés par Gregorio et al [42] et 6 % déclarés par Maggiore et al [47], et ce malgré le pourcentage relativement élevé de patients atteints de cirrhose au moment de la présentation (44% des cas par O.I Saadah, 59% des cas par Gregorio et al et 80% des cas par Maggiore et al)

Conclusion:-

L'hépatite auto-immune est une hépatopathie grave par son potentiel cirrhogène élevé. Le diagnostic de l'HAI repose sur un ensemble de critères cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques. Notre étude confirme la prédominance féminine dans HAI, avec une moyenne d'âge avoisinant les 50 ans. Le polymorphisme clinico-biologique et histopathologique des HAI est similaire à celui rapporté par la plupart des études. Le diagnostic et le traitement de l'HAI basés sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs ont connu d'énormes progrès et la majorité des patients atteints peuvent être traités avec beaucoup de succès, avec une espérance de vie normale ou presque normale et une bonne qualité de vie. Néanmoins, dans notre contexte, de nombreux patients présentent encore une morbidité et une mortalité considérables, principalement en raison de diagnostic retardé ou manqué, d'intolérance ou à cause des effets secondaires des médicaments.

Références:-

1. Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques, Rev Med Interne 2010 : 606–614.
2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998; 33:99–9103.
3. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. Scand J Gastroenterol 2014; 49:1245–1254.
4. Cynthia Levy. Advances in Cholestatic Liver Diseases, An issue of Clinics in Liver Disease, dans Clinics in Liver disease, ed Elsevier Health Sciences, 2016, 106-109
5. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al., International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999: 929-38.
6. Vajro P, Paoletta G. Autoimmune hepatitis: Current knowledge, Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 3: 284—286.
7. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. Am J Gastroenterol 2002; 97:2402–2407.
8. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Garry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? J Gastroenterol Hepatol 2010; 25:1681–1686.

9. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60:612–617.
10. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Taswell HF, Homburger HA. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993; 18:342-352.
11. Czaja AJ. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62:2277-2292.
12. M. N. Vázquez-García et al., « MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis », *J Hepatol*, vol. 28, no 6, p.985-990, juin 1998, doi: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4.
13. A. J. Czaja et al., « Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 25, no 2, p. 317-323, févr. 1997, doi: 10.1002/hep.510250211.
14. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55: 171–182.
15. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:887–913.
16. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53:517–526.
17. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46:1136–1141.
18. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011; 41:498–504.
19. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the ‘acute’ type. *QJM* 2004; 97:407–412.
20. Chaouli M ; et al. Hépatite auto-immune chronique de l’adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens. *Revue francophone des laboratoires* - avril 2017 - n°491.
21. Debbeche R, Maàmour N, Ajmi S et al., L’hépatite Auto-Immune En Tunisie, Étude Multicentrique Rétrospective de 83 cas. *La Tunisie Médicale* 2010 ; 11 : 834 – 840.
22. L. J. Burgart, K. P. Batts, J. Ludwig, G. A. Nikias, et A. J. Czaja, « Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations », *Am J SurgPathol*, vol. 19, no 6, p. 699-708, juin 1995, doi: 10.1097/00000478-199506000-00010.
23. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al., Overlap syndromes: the International Auto-immune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374–385.
24. S. Francque, L. Vonghia, A. Ramon, et P. Michielsen, « Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis », *Hepat Med*, vol. 4, p. 1-10, mars 2012, doi: 10.2147/HMER.S16321.
25. S. Lüth et al., « Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis », *J Clin Gastroenterol*, vol. 42, no 8, p. 926-930, sept. 2008, doi: 10.1097/MCG.0b013e318154af74.
26. K. D. Lindor et al., « Primary biliary cirrhosis », *Hepatology*, vol. 50, no 1, p. 291-308, juill. 2009, doi: 10.1002/hep.22906.
27. G. V. Gregorio et al., « Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience », *Hepatology*, vol. 25, no 3, p. 541-547, mars 1997, doi: 10.1002/hep.510250308.
28. D. Hakem ; et al. Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l’adulte : étude anatomoclinique d’une série de 50 patients. doi : 10.1016/j.revmed.2005.07.009
29. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. Liberal, R. et al. 2016, *J. Autoimmun.* 75, 6–19.
30. Vierling, J. M. et al. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015.
31. Meda, F., Zuin, M., Invernizzi, P., Vergani, D., & Selmi, C. Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. 2008, *Autoimmunity*.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 971–1004.
33. Corpechot, C., & Chazouillères, O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques. 2010, *La Revue de médecine interne*.
34. Safer L ; et al. Hépatologie - Syndrome de chevauchement entre hépatite auto-immune – cirrhose biliaire primitive. Doi : PM-12-2004-33-22-0755-4982-101019-ART13
35. R. Oettinger, et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. doi: 10.1016/j.jaut.2004.11.009.
36. Badia I, Ferro A, Galoppa C, Carabajal P, De Matteo E, Marco I. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(Suppl 2): S203.
37. Porta G, Miura IK, Cardoso RA, Bittencourt PL, Vianna R, Pugliese RPS, et al. Clinical and laboratory features of Brazilian children with autoimmune hepatitis types 1 and 2. *J PediatrGastroenterolNutr* 2000;31(Suppl 2):S4.

38. Boberg, K. M., Aadland, E., Jahnsen, J., Raknerud, N., Stiris, M., & Bell, H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998.
39. Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., Manns, M., & Scheuer, P. J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. (1994)., 19(6), 1513-1520. 1994, *Hepatology*
40. E. M. Hennes et al., « Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis », *Hepatology*, vol. 48, no 1, p. 169-176, juill. 2008, doi: 10.1002/hep.22322.
41. D. G. Tiniakos, J. G. Brain, et Y. A. Bury, « Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis », *Dig Dis*, vol. 33 Suppl 2, p. 53-64, 2015, doi: 10.1159/000440747.
42. G. V. Gregorio et al., « Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience », *Hepatology*, vol. 25, no 3, p. 541-547, mars 1997, doi: 10.1002/hep.510250308.
43. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 72(2): p 671-722, August 2020. | DOI: 10.1002/hep.31065
44. Aydan kansu, Ayhan Gazi Kalayci, Buket Altuntas. Autoimmune hepatitis in children: A report of ten cases. *Turk J med Sci* 30(2000) 55-61.
45. A. J. Czaja, A. M. Wolf, et A. H. Baggenstoss, « 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*, vol. 80, no 4, p. 687-692, avr. 1981.
46. O I Saadah, A L Smith, W Hardikar. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02615.x>
47. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:376-81.