

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

FACULTE DE MEDECINE SI-AHMED

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Date de soutenance :
12/07/2023

**Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur en Pharmacie**

Sujet

**ETUDE IMMUNO CLINIQUE DES HEPATITES AUTO-IMMUNES
SERVICE D'EMMUNOLOGIE, UNITE HASSIBA BEN-BOUALI**

Présenté par :

AMARA Sonia DINAOUI Souhaib

Encadré par :

Pr BOUDJELLA M.L Professeur en Immunologie
Pr BENAZIZ O Professeur en Pharmacie galénique

Devant le jury composé de :

Dr CHERGUELAIN E Président (Maitre-assistant en Immunologie)
Dr REZGUI I Examinatrice (Assistante en Immunologie)



Remerciements

Un hommage particulier revient à nos parents et familles, qui, tout au long de ces années, n'ont cessé de nous offrir tout le soutien moral et matériel, nécessaires pour atteindre notre objectif qui est la réalisation de ce mémoire et l'obtention de ce diplôme.

Nos remerciements vont à notre encadreur, le Professeur BONDJELLA, ce travail n'aurait pas vu le jour sans son encadrement exceptionnel, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité de toujours.

Nous remercions également les Résidents qui ont su nous encourager durant les moments difficiles, tout en nous soutenant avec leurs enseignements et aide pratique.

Nous témoignons notre profonde reconnaissance à nos professeurs pour toutes les connaissances qu'ils nous ont légué toute en faisant preuve de générosité et de patience malgré leurs charges professionnelles.

Enfin, nous adressons notre sincère gratitude, à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet de fin d'étude.



Dedicaces

A nos chers parents,

pour leurs sacrifices, encouragements et patience durant toutes ces années.

A nos chers frères et sœurs,

pour leur soutien moral et leurs conseils tout au long de nos études.

A nos chers amis,

pour leur aide et support durant les moments difficiles.

A tous ceux qui nous ont soutenu pour atteindre notre objectif,

Rien ne puisse guère exprimer à quel point nous vous en sommes reconnaissants.

Du fond du cœur,

Merci.



ABREVIATIONS

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée

IFI: immunofluorescence indirecte

AC anti LC1 : Anticorps anti-cytosol du foie

AC anti LKM1: Anticorps anti liver kidney microsoma

AC anti ML: Anticorps anti muscle lisse

AC anti SLA: Anticorps anti soluble liver antigen

AMA: Anticorps anti mitochondries

ASMA : Smooth muscle antibody

ALAT: Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

TP : Taux de prothrombine

AUDC : Acide ursodésoxycholique

MAI : maladie auto immune

HTAP : Hépatopathies auto-immunes

CBP : Cirrhose biliaire primitive

HAI : hépatite auto immune

CSP : Cholangite sclérosante primitive

PAL : Phosphatases alcalines

GGT : Gamma glutamyl transpeptidases

HLA : Antigènes des leucocytes humains

Ig : Immunoglobulines

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

CYP2D6 : cytochrome P450 2D6

VHC : hépatite virale c

APC : cellules présentatrices d'antigène

CD : cellules dendritiques

TCR : récepteur des cellules T

TH1 : cellules T helper 1

IL : interleukine

TGF β : facteur de croissance transformant- β

IFN γ : d'interféron- γ

LTC : lymphocytes T CD8 + cytotoxiques

NK : tueuses naturelles

TNF : facteur de nécrose tumorale

TFH : cellules auxiliaires folliculaires T

CTLA4 : l'antigène 4 cytotoxique associé aux lymphocytes T

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1- Critères diagnostiques des overlap syndromes : pour retenir le diagnostic, il faut au moins 2 critères sur 3	20
Tableau 2 : les scores diagnostiques établis des HAI	26
Tableau 3 : les indications thérapeutiques pour l'HAI-1	28
Tableau 4 : les modalités du choix thérapeutique	29
Tableau 5 : les modalités thérapeutiques	30
Tableau 6 : les immunosuppresseurs utilisés en cas de non-réponse ou réponse incomplète	31
Tableau 7 : répartition selon le sexe	37
Tableau 8 : répartition de l'HAI-1 selon l'âge	38
Tableau 9 : répartition de l'HAI-2 selon l'âge	39
Tableau 10 : répartition de l'HAI selon l'âge	40
Tableau 11 : Répartition en pourcentage des signes cliniques présentés par les patients	41
Tableau 12 : répartition selon le type d'HAI	42
Tableau 13 : répartition selon l'association d'HAI avec la CBP et l'anémie de Biermer	43
Tableau 14 : marqueurs immunologiques en fonction de certaines maladies	44
Tableau 15 : Répartition des ML selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	45
Tableau 16 : Répartition des anti-actine selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	46
Tableau 17 : Répartition des ANA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	47
Tableau 18 : Répartition des LKM1 selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	48
Tableau 19 : Répartition des LC1 selon la sensibilité et la spécificité	49
Tableau 20 : Répartition des SLA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	50
Tableau 21 : récapitulatif du risque de survenue de l'HAI pour chaque marqueur immunologique	51
Tableau 22 : Répartition des HAI type 1 selon les tranches d'âges	52
Tableau 23 : Répartition des HAI type 2 selon les tranches d'âges	53
Tableau 24 : Profil en AC anti-tissus selon les 2 types d'HAI AC anti-tissus	53

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : la localisation du foie dans le système digestif	4
Figure 2 : l'anatomie du foie	5
Figure 3 : la circulation du sang et de la bile dans le foie	6
Figure 4 : structure du tissu hépatique	7
Figure 5 : structure du tissu hépatique sous coloration trichome de Masson	7
Figure 6 : Les mécanismes putatifs de lésions hépatiques à médiation auto-immune	14
Figure 7 : les mécanismes auto immuns responsable de l'HAI	14
Figure 8 : fluorescence des anticorps anti muscle lisse	16
Figure 9 : image A : immunofluorescence des anticorps anti muscle lisse des vaisseaux artériels ;image B : immunofluorescence à la fois les vaisseaux artériels et le muscle lisse présent sur le mésangium des glomérules ; image C : immunofluorescence des filaments d'actine	17
Figure 10 : immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2	17
Figure 11 : anticorps anti LKM1 par immunofluorescence indirecte sur coupe de rein de rat.	18
Figure 12 : la survie chez les patients transplantés pour HAI, CBP et CSP	32
Figure 13 : répartition selon le sexe	37
Figure 14 : répartition de l'HAI-1 selon l'âge	38
Figure 15 : répartition de l'HAI-2 selon l'âge	39
Figure 16 : répartition de l'HAI selon l'âge	40
Figure 17 : répartition en pourcentage des signes cliniques présentés par les patients	41
Figure 18 : répartition selon le type d'HAI	42
Figure 19 : répartition selon l'association d'HAI avec la CBP et l'anémie de Biermer	43
Figure 20 : Répartition des ML selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	45
Figure 21 : Répartition des anti-actine selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI.	46
Figure 22 : Répartition des ANA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	47
Figure 23 : Répartition des LKM1 selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	48
Figure 24 : Répartition des LC1 selon la sensibilité et la spécificité	49
Figure 25 : Répartition des SLA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI	50

LISTES DES ANNEXES

ANNEXE I : Score diagnostique du Groupe international sur l'HAI (1999)

ANNEXE II : Les étapes générales de l'immunofluorescence indirecte (IFI)

ANNEXE III : L'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I- RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
I-1-Définition	2
I-2-Historique	2
I-3-Epidemiologie	2
I-4- Physiopathologie	4
I-4-a-Rappel anatomique	4
I-4-b-Facteurs de risque	8
I-4-c-Mécanismes	10
I-5-Symptomatologie	16
I-6- Classification des hépatites auto immunes	17
I-7-Syndrome de chevauchement	20
I-8-Diagnostics	22
I-8-a-Examen clinique chez l'adulte	22
I-8-b- Examen clinique chez l'enfant	22
I-8-c- Recherche d'une maladie associée	23
I-8-d- Explorations chez l'adulte	24
I-8-e- Explorations chez l'enfant	26
I-8-f- Connaître les principaux diagnostics différentiels	26
I-8-g- Etablir un score diagnostique	27
I-8-h- Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique	28
I-9-Traitemens et espérance de vie	29
II- Objectifs	
III-PARTIE PRATIQUE	
III-1-Patients et méthodes	36
III-1-a-Patients	36
III-1-b-Paramètres étudiées	36
III-1-c-Méthodes	36
III-2-Résultats et discussion	38

III- 2-a-Résultats	38
III- 2-b-Discussion	53
CONCLUSION	55
PERSPECTIVES	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	

Introduction

INTRODUCTION

Les hépatopathies auto-immunes (HTAI) représentées par l'hépatite auto-immune (HAI), la cirrhose biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP), sont des maladies inflammatoires chroniques du foie, liées à des mécanismes dys-immunitaire auto-immun, de cause la plus souvent inconnue.

Notre travail va être porter sur l'hépatite auto-immune (HAI) qui est une maladie chronique du foie immuno-médiée, elle survient dans le monde entier chez les enfants et les adultes de tous âges et de toutes les ethnies.

Son mécanisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs : des virus, des bactéries, des médicaments ou d'autres xénobiotiques comme agents déclenchant de l'auto-immunisation. De plus, le processus semble génétiquement modulé du fait d'une forte association avec des marqueurs génétiques tels que les molécules HLA-A1, B8, DR3 ou DR4.

Cette maladie est caractérisée par un polymorphisme anatomo-clinique et immunobiologique, pouvant exposer à des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, donc de prise en charge médicale. La présence d'auto-anticorps (auto-Ac), associés à différentes catégories d'HAI, serait d'une aide précieuse au niveau diagnostique et parfois pronostique, justifiant leur intérêt en pratique clinique.

Le traitement repose sur l'association corticostéroïde et immunosuppresseur qui permet de contrôler la maladie dans la plupart des cas. Une bonne réponse thérapeutique s'accompagne d'une amélioration considérable du pronostic.

Donc l'objectif de notre étude est de déterminer les différentes caractéristiques immuno-cliniques et la spécificité et la sensibilité des marqueurs associés à l'HAI chez la population algérienne.

Partie théorique

I- RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- Définition

L'HAI est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisé par la présence d'une cytolysé hépatique, d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps sériques et par un tableau histologique compatible. En l'absence de traitement, l'HAI peut conduire à la survenue d'une cirrhose avec un risque de décompensation, d'insuffisance hépatique sévère et de décès.

CRMV constitutif MIVB-H - PNDS Hépatite Auto-Immune – Septembre 2021.

I.2-Historique

Dès les années **1940**, des médecins rapportent des cas d'inflammation hépatique chronique, donnant naissance au terme hépatite active chronique, qui fut la première appellation utilisée pour désigner les hépatites auto-immunes telles que dénommées à ce jour.

Le concept d'autoimmunité étant récent à l'époque, les médecins attribuent d'abord cette inflammation à une infection hépatique non-résolue ou à une séquelle d'infections antérieures plutôt qu'à une manifestation auto-immune.

Dans les années **1950**, le Dr Jan Gösta Waldenström décrit ces cas plus en détails et met en évidence la prépondérance de cette condition chez les femmes, caractérisée par une hypergammaglobulinémie et la présence d'infiltrations de cellules plasmatiques dans le foie.

Des auto-anticorps sont ensuite identifiés chez ces patients dans les années **1960**. C'est à cette époque que le Dr Ian McKay introduit le terme hépatite lupoïde pour désigner la maladie.

Ce n'est qu'en **1965** que l'on commence à attribuer le nom d'hépatite auto-immune (HAI) à la pathologie.

Des scores diagnostiques qui ont été établis par le groupe international des HAI en **1993** avec une révision en **1999**. Ces scores ont été avant tout utilisés pour valider le diagnostic lors d'essais cliniques. Depuis **2008**, un score simplifié est plus volontiers utilisé.

Mackay, I.R., Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2008.

I.3- Epidémiologie

L'AIH survient dans le monde entier chez les enfants et les adultes de tous âges et de toutes les ethnies, y compris chez les Blancs, les Noirs, les personnes d'origine asiatique ou les Américains natifs et indigènes.

Il est presque impossible d'obtenir des chiffres précis sur la prévalence de l'AIH étant donné la rareté des données basées sur la population. Les données d'incidence sont fortement influencées par les méthodes de détermination ainsi que par les difficultés de définitions utilisées au fil des ans, notamment l'absence de confirmation histologique et de systèmes de notation. Les chiffres les plus anciens peuvent refléter une stéatose hépatique non alcoolique et/ou une hépatite virale chronique, qui peuvent également être associées à des auto-anticorps.

Les estimations de l'incidence de l'AIH-1 chez les adultes et les enfants dans la seconde partie du 20e siècle au Japon, en France, en Autriche, au Royaume-Uni, en Norvège et en Espagne

variaient de 0,1 à 1,9 cas pour 100 000 personnes par an. Les valeurs plus récentes des premières années du 21^e siècle sont généralement plus élevées et probablement plus précises ; l'incidence est estimée à 1,5 cas au Japon, 1,68 cas au Danemark, 3,0 cas au Royaume-Uni et 2,0 cas en Nouvelle-Zélande pour 100 000 individus par an. Comme indiqué dans les actes d'un symposium Asie-Pacifique de 2016 sur les maladies auto-immunes du foie, peu de données sont disponibles sur la prévalence et l'incidence dans les pays d'Asie du Sud et de l'Est, en partie à cause de la forte prévalence de l'hépatite B chronique.

L'incidence moyenne de l'AIH-1 en Norvège, calculée sur une période de 10 ans de 1986 à 1995, était de 1,9 cas pour 100 000 individus par an. Dans une grande cohorte suédoise, la prévalence ponctuelle d'AIH-1 était de 17,3 cas pour 100 000 habitants en 2009, avec une incidence annuelle de 1,2 cas pour 100 000 habitants entre 1990 et 2009.

Une étude encore plus vaste menée aux Pays-Bas montre une prévalence d'AIH-1 de 18,3 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence annuelle de 1,1 pour 100 000 habitants par an chez les adultes, le pic d'incidence étant chez les femmes âgées de 40 à 60 ans. Une augmentation de l'incidence de l'AIH-1, qui semble représenter une véritable augmentation de la maladie, a été signalée au Danemark, où les valeurs basées sur la population ont été calculées à l'aide du système d'enregistrement des soins de santé.

La prévalence de l'AIH-2, qui touche principalement les enfants et les adolescents, est inconnue. Dans une étude menée au Canada auprès de 159 enfants et adolescents atteints d'AIH, l'incidence annuelle était de 0,23 cas pour 100 000 enfants ; AIH-1 a été diagnostiqué 5,5 fois plus fréquemment que AIH-2.

En Algérie, il y'a peu d'étude sur la prévalence et l'incidence de l'HAI connu à ce jour.

Mieli-Vergani, G. et al. Autoimmune hepatitis. Nat. Rev. Dis. Primers 4, 18017 (2018).

I-4-Physiopathologie

I-4-a-Rappel anatomique

Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme.

Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes.

Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit.

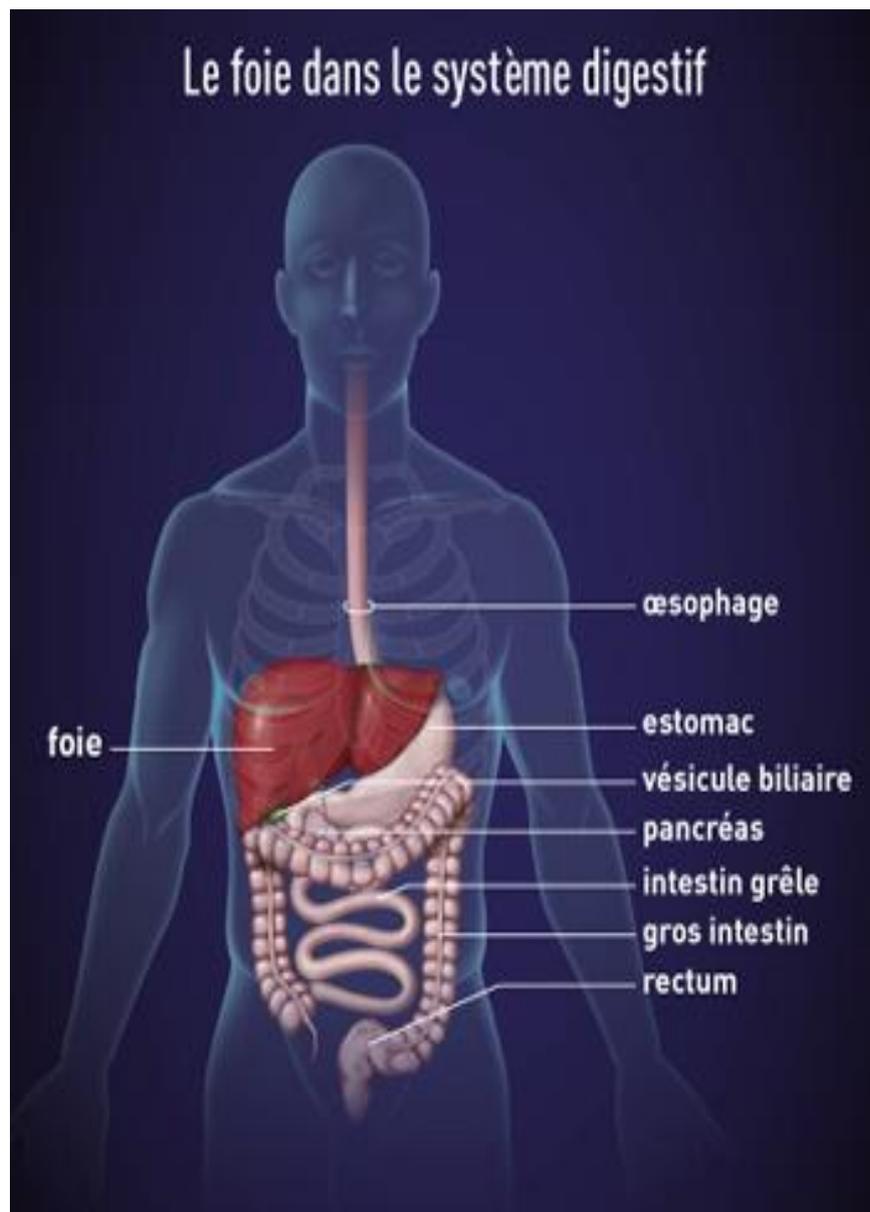


Figure 1 : la localisation du foie dans le système digestif

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit.

Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent les canaux biliaires majeurs.

Chaque lobe du foie est divisé en segments ; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques.

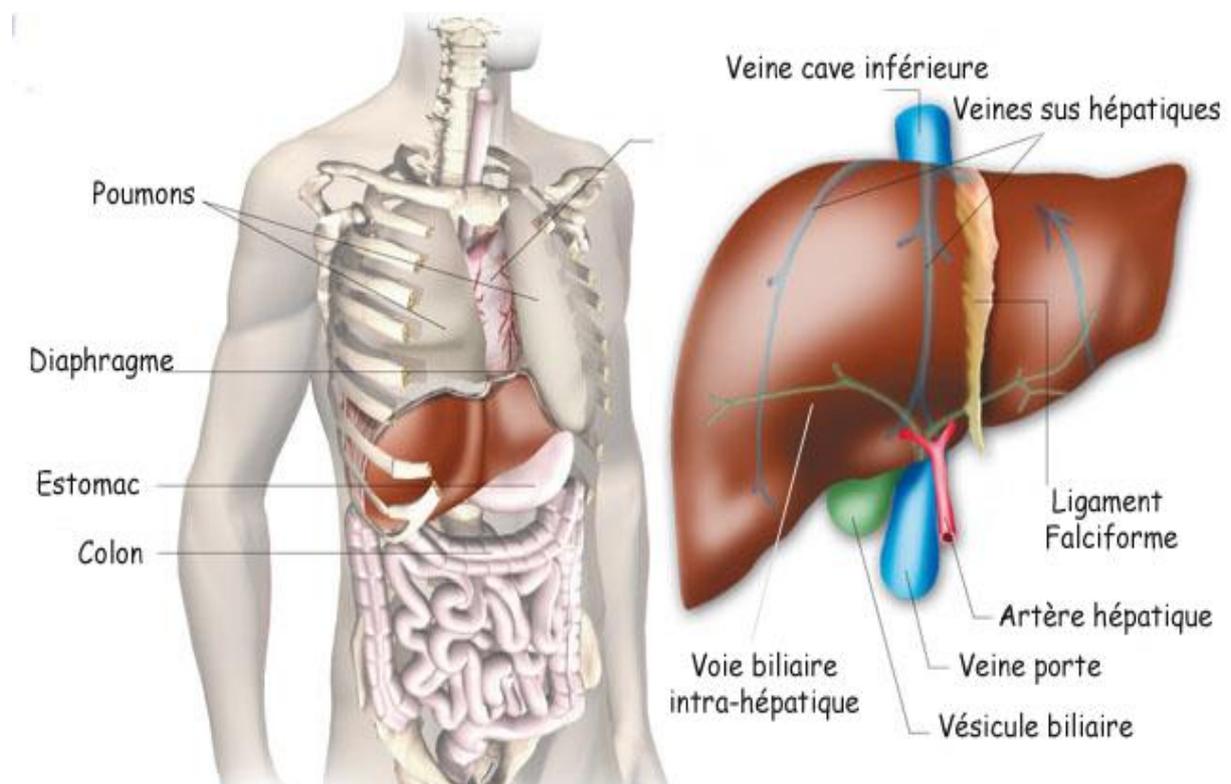


Figure 2 : l'anatomie du foie

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte).

Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins.

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de voies biliaires. Ils collectent la bile et la mènent à la sortie du foie dans le canal hépatique commun, qui prend plus loin le nom de canal cholédoque. Ce canal débouche dans le duodénum - la partie haute de l'intestin - où la bile est utilisée pour la digestion.

Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire. Elle est reliée au canal cholédoque par le canal cystique.

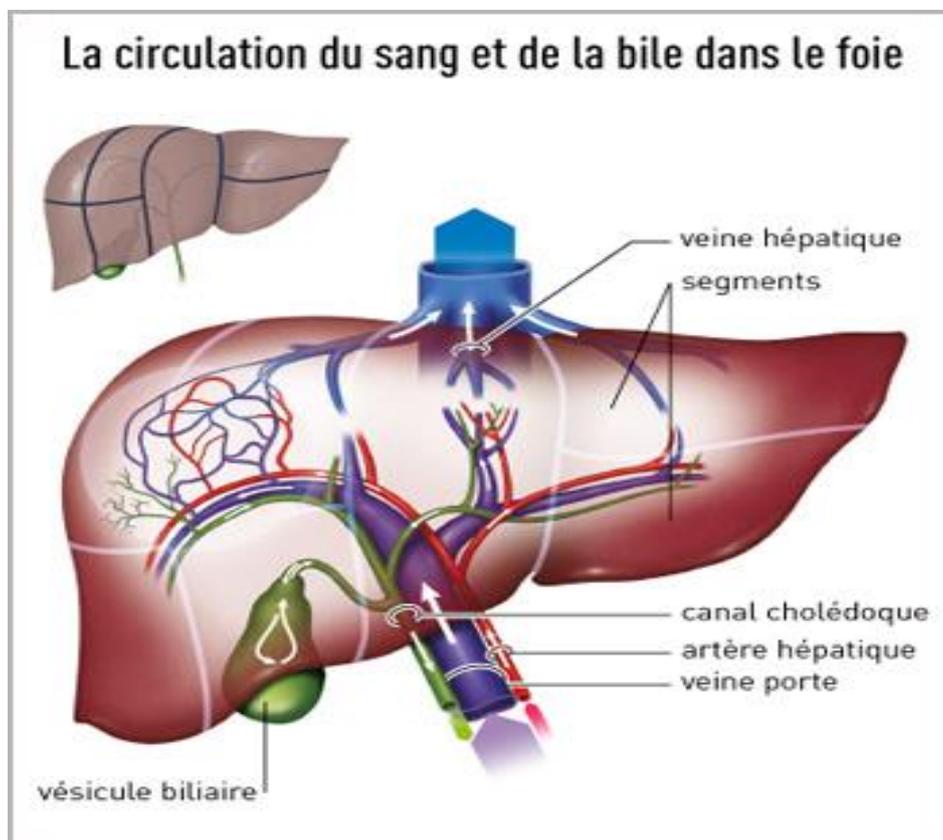


Figure 3 : la circulation du sang et de la bile dans le foie

Structure du tissu hépatique :

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent :
- les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent
- des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules.
Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang.

Structure du tissu hépatique

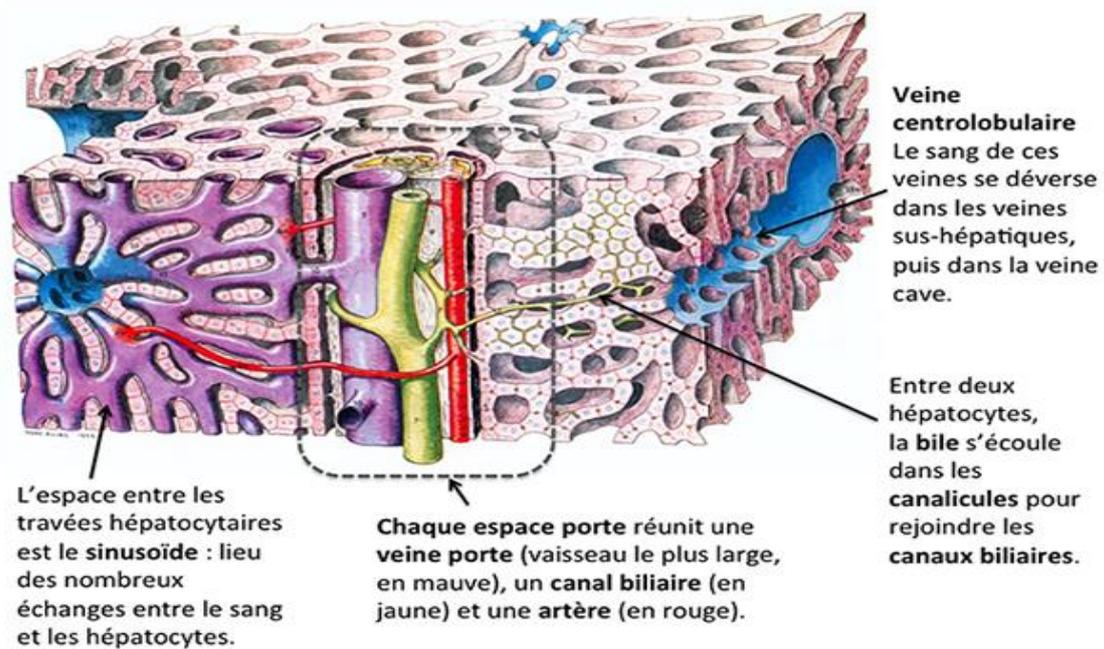


Figure 4 : structure du tissu hépatique

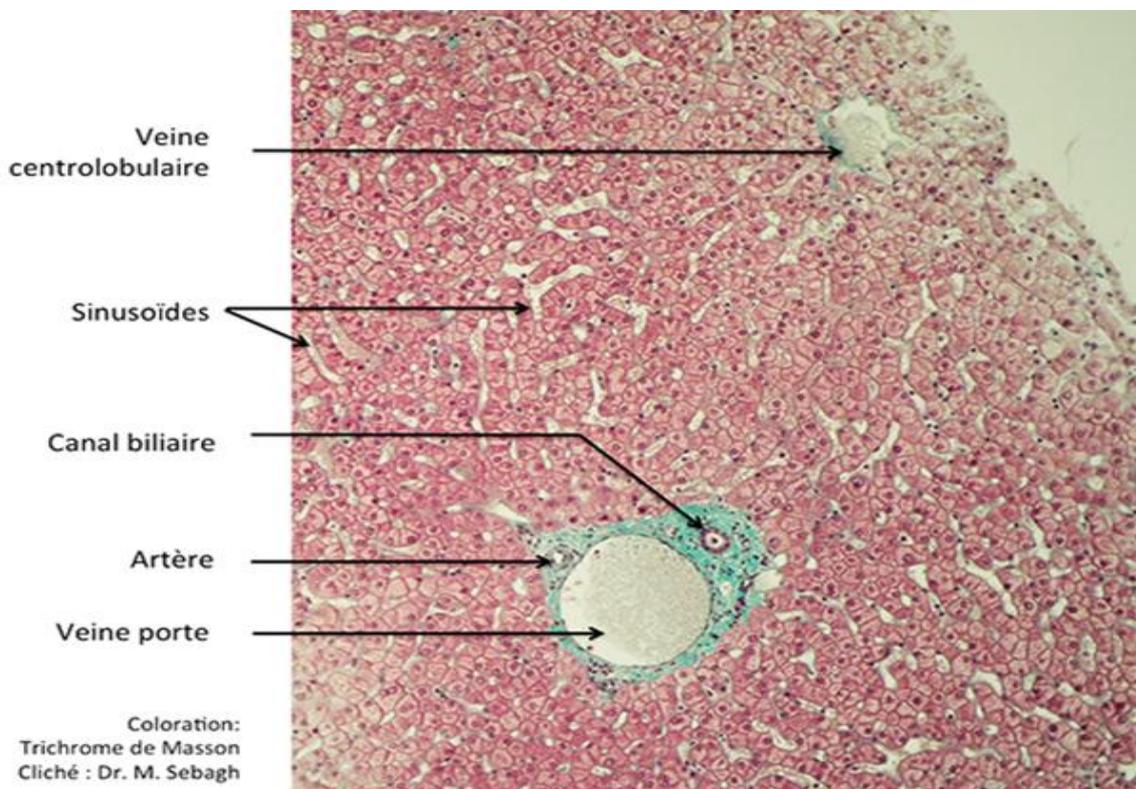


Figure 5 : structure du tissu hépatique sous coloration trichrome de Masson
Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie. Centre hépatobiliaire Paul brousse24/03/2015 Auteur : Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing.

I-4-b-Facteurs de risque

Prédisposition génétique :

Des études génétiques ont montré que la prédisposition au développement de l'AIH peut être attribuée en partie aux polymorphismes de la région de l'antigène leucocytaire humain (HLA), codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Le rôle prédisposant important des gènes codés dans la région HLA a été confirmé dans la plus grande étude à l'échelle du génome réalisée à ce jour dans AIH. Les génotypes HLA varient selon les différents groupes ethniques et régions géographiques. En Europe et en Amérique du Nord, la sensibilité à l'AIH-1 chez l'adulte est conférée par les génotypes HLA-DR3 (HLADRB1*0301) et /HLA-DR4 (HLADRB1*0401), qui sont tous deux des hétérodimères contenant un résidu lysine en position 71 du DRB1 polypeptide et la séquence d'acides aminés hexamère LLEQKR aux positions 67-72. Au Japon, en Argentine et au Mexique, la sensibilité est liée aux allèles HLADRB1*0405 et HLADRB1*0404 codant l'arginine plutôt que la lysine en position 71 mais partageant le motif LLEQ-R avec HLADRB1*0401 et HLADRB1*0301. Ainsi, les deux acides aminés basiques lysine et arginine en position 71 dans le cadre de LLEQ-R peuvent être critiques pour la susceptibilité à l'AIH, favorisant la liaison de peptides auto-antigéniques, complémentaires à cette séquence hexamérique. En Europe du Nord, l'AIH-1 pédiatrique est également associé à HLADRB1*03, tandis que HLADRB1*04 confère une protection.

Au Brésil et en Égypte, l'allèle primaire de susceptibilité pour l'AIH-1 pédiatrique est HLADRB1*1301, mais une association secondaire avec HLADRB1*0301 a également été identifiée. Fait intéressant, en Amérique du Sud, la possession de l'allèle HLADRB1*1301 non seulement prédispose à l'AIH-1 pédiatrique, mais est également associée à une infection persistante par le virus endémique de l'hépatite A. AIH-2 est associé à HLADRB1*07 et, chez les patients HLA DR7 négatifs, à HLADRB1*03. En Égypte, AIH-2 est également associé à HLADRB1*15.

L'AIH-2 peut faire partie du syndrome de polyendocrinopathie auto-immune-candidose-dystrophie ectodermique, une maladie monogénique autosomique récessive ; 20 % des patients atteints de ce syndrome ont une AIH.

Sexe et âge :

Une caractéristique des études de population sur l'AIH qui a été presque universelle a été une prépondérance féminine. Quel que soit le type, 75 à 80 % des patients atteints d'AIH sont des femmes, une caractéristique commune à la plupart des maladies auto-immunes. L'AIH-1 touche des personnes de tous âges avec deux pics, l'un dans l'enfance ou l'adolescence entre 10 ans et 18 ans et l'autre à l'âge adulte vers l'âge de 40 ans. Seulement 20 % des patients sont diagnostiqués après l'âge de 60 ans. AIH-2 affecte principalement les enfants, y compris les nourrissons (<1 an) et les adolescents et les jeunes adultes (<25 ans), et est rare, mais pas absent, chez les personnes plus âgées (>25 ans).

Virus et microbiote :

Plus récemment, des facteurs environnementaux (tels que les infections virales) ont également été impliqués dans le développement de l'HAI. Le microbiote intestinal peut être impliqué dans la pathogenèse de l'AIH. Par exemple, des altérations de la composition du microbiote intestinal (dysbiose) en termes de diversité réduite et de charge totale réduite de bactéries intestinales ont été décrites dans des modèles expérimentaux d'AIH. Comparativement aux volontaires sains, l'AIH semble être associée à une dysbiose en raison d'une présence réduite de bactéries anaérobies dans l'intestin, d'une perméabilité intestinale accrue et d'une translocation accrue des produits microbiens intestinaux dans la circulation systémique. L'augmentation de la prévalence de l'AIH observée en Scandinavie pourrait correspondre à celle d'autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin, qui peuvent survenir en association avec l'AIH. On pense que ces augmentations dans les pays développés sont attribuables, au moins en partie, aux modifications de l'exposition microbienne pendant l'enfance qui s'accompagnent d'altérations de la fonction immunitaire et pourraient favoriser les maladies allergiques et auto-immunes - l'hypothèse dite de l'hygiène. Les mécanismes immunologiques en jeu ne sont pas bien compris mais incluent vraisemblablement une dérégulation postulée dans la pathogenèse de l'AIH.

Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer Hepatology – A clinical textbook Tenth Edition, 2020.

I-4-c-Mécanismes

Mécanismes/pathophysiologie :

L'étiologie précise de l'AIH est inconnue, mais les recherches menées au cours des quatre dernières décennies ont révélé que dans l'AIH adulte et juvénile, l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est au cœur de la pathogenèse.

Mimétisme moléculaire :

Chez les patients présentant une susceptibilité génétique accrue à l'AIH, les réponses immunitaires aux auto-antigènes hépatiques pourraient être déclenchées par mimétisme moléculaire, les réponses immunitaires aux agents pathogènes externes étant dirigées vers des auto-protéines structurellement similaires. Les cellules T ciblant l'auto-épitope deviennent amorcées et se développent, ce qui conduit à l'initiation et à la perpétuation d'une lésion hépatique à médiation auto-immune. Le mimétisme moléculaire est bien illustré dans AIH-2, dans lequel la cible clé des réponses auto-immunes humorales et cellulaires a été définie comme l'enzyme hépatique cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), qui est la cible de l'anticorps anti-LKM1. Une séquence d'acides aminés du CYP2D6 montre un niveau élevé d'homologie avec les protéines codées par le VHC et les membres de la famille des Herpès-virus (par exemple, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr et le virus de l'herpès simplex). L'hypothèse selon laquelle l'exposition à des séquences exogènes auto-imitantes peut déclencher l'AIH est étayée par un rapport de cas chez un enfant qui a contracté une infection par le VHC après une transplantation hépatique pour une maladie hépatique en phase terminale due à un déficit en α 1-antitrypsine ; L'immunoglobuline M (IgM) anti-LKM1 a été détectée 2 semaines après la transplantation, passant au fil du temps à l'IgG anti-LKM1 et le développement de l'AIH-2 10 ans plus tard, même si l'infection par le VHC a été éliminée. Ces données suggèrent que l'infection par le VHC a initié une réponse immunitaire anti-LKM1 et soutient l'implication du mimétisme moléculaire dans la pathogénèse de l'AIH. Un lien épidémiologique entre l'infection par le VHC et l'AIH-2 a été signalé ; à l'inverse, des anticorps contre le VHC ont été retrouvés chez 50% des patients atteints d'AIH-2. Le mimétisme moléculaire a également été impliqué dans un modèle murin d'AIH-2 dans lequel des souris exposées au CYP2D6 au sein d'un vecteur adénoviral ont développé des anticorps anti-LKM1. L'auto-immunité, une fois induite contre un auto-antigène, peut se propager par mimétisme moléculaire à d'autres auto-antigènes homologues (diffusion d'épitopes). Un modèle murin d'AIH-2 a été utilisé pour montrer que la

réponse auto-réactive peut s'étendre de l'épitope dominant à des homologues de séquence moins dominantes au sein du même antigène (CYP2D6) par mimétisme moléculaire. Dans AIH-2 chez l'homme, le mimétisme moléculaire a également été impliqué dans la propagation de l'auto-immunité à des tissus anatomiquement distants, tels que le pancréas endocrinien (entraînant le diabète sucré de type 1) et les glandes surrénales (entraînant la maladie d'Addison).

Activation immunitaire lors de la présentation de l'auto-antigène :

Les mécanismes putatifs de lésions hépatiques à médiation auto-immune sont illustrés à la Fig. 6. La réponse immunitaire dans l'AIH est probablement initiée par la présentation d'auto-antigènes à des cellules auxiliaires T CD4 + naïves non engagées (TH0). Les cellules présentatrices d'antigène (APC), telles que les cellules dendritiques (CD), les macrophages et les cellules B, sont impliquées dans le traitement et la présentation des auto-antigènes au récepteur des cellules T (TCR) sur les cellules TH0. Le foie abrite plusieurs types d'APC spécialisées, notamment les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques, les cellules de Kupffer et les DC ; par conséquent, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T effecteurs CD4+ et CD8+ peut se produire localement, évitant potentiellement la nécessité d'un trafic vers les ganglions lymphatiques régionaux et, ce faisant, faussant les réponses immunitaires vers la tolérance. Les cellules CD4+ TH0 s'activent pendant la présentation de l'antigène en présence de signaux de costimulation appropriés et subissent une maturation en populations de cellules T auxiliaires distinctes, selon le milieu de cytokines auquel elles sont exposées. Les lymphocytes TH0 se différencient en cellules T helper 1 (TH1) en présence d'IL-12, alors qu'ils se différencient en cellules T helper 2 (TH2) en présence d'IL-4. La prédominance du facteur de croissance transformant- β (TGF β), IL-1 β et IL-6 favorise la différenciation en cellules T helper 17 (TH17). La différenciation en cellules TH1 conduit à la production d'IL-2 et d'interféron- γ (IFN γ) et à l'activation concomitante des lymphocytes T CD8 + cytotoxiques (CTL) qui produisent de l'IFN γ et du facteur de nécrose tumorale (TNF) et exercent une cytotoxicité lors de la reconnaissance d'un antigène.

L'IFN γ induit également la différenciation des monocytes, favorise l'activation des macrophages et des DC immatures et contribue à l'augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK).

La différenciation des cellules TH0 en cellules TH2 conduit à la sécrétion d'IL-4, IL-10 et IL-13, des cytokines essentielles à la maturation des cellules B en plasmocytes qui sécrètent des

auto-anticorps, qui peuvent induire des dommages par cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps et activation complémentaire. Ainsi, les titres de plusieurs auto-anticorps sont en corrélation avec les indices d'activité de la maladie. De plus, le CYP2D6, cible des anticorps anti-LKM1, est présent dans le réticulum endoplasmique et la membrane cellulaire des hépatocytes, rendant la membrane hépatocytaire accessible aux attaques immunitaires humorales directes. Les cellules TH17 contribuent à l'auto-immunité en produisant les cytokines pro-inflammatoires IL-17, IL-22 et TNF et en incitant les hépatocytes à sécréter de l'IL-6, ce qui améliore encore l'activation des cellules TH17. Bien qu'un nombre élevé de cellules TH17 ait été signalé dans l'AIH, leur rôle dans la pathogenèse de l'AIH est en cours d'investigation. De plus, un rôle possible des cellules auxiliaires folliculaires T (TFH) dans la pathogenèse des maladies auto-immunes est de plus en plus rapporté. Les cellules TFH sont des cellules T CD4+ spécialisées qui induisent l'activation et la différenciation des cellules B en cellules sécrétant des immunoglobulines. Cette fonction auxiliaire est fournie sous la forme d'expression de molécules telles que le ligand CD40, le co-stimulateur inductible des lymphocytes T et des cytokines telles que l'IL-21. Une activation excessive des cellules TFH peut entraîner une auto-immunité. Les cellules TFH sont situées dans les tissus lymphoïdes secondaires, mais leurs homologues peuvent également être trouvés dans la circulation. Le taux sérique d'IL-21, sécrété par les cellules TFH, est augmenté dans l'AIH et son taux est corrélé à l'activité de la maladie. Un type spécifique de lymphocytes T, les lymphocytes T $\gamma\delta$, pourrait être impliqué dans les lésions hépatiques, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires. Ce sous-ensemble est plus abondant dans le foie par rapport à la circulation et est responsable de la sécrétion de granzyme B et d'IFN γ dans l'AIH. L'expression de ces molécules est en corrélation avec les indices biochimiques de lésions hépatiques. Un rôle nocif des macrophages dans l'AIH est soutenu par l'observation que le CD163 soluble, produit lors de l'activation des macrophages, est nettement élevé pendant la maladie active et se normalise avec un traitement réussi.

Perte de tolérance à soi :

Le développement de maladies auto-immunes est favorisé par la rupture des mécanismes de tolérance à soi. Les cellules T auto-réactives circulantes sont présentes chez les individus sains, mais les mécanismes de tolérance périphérique intrinsèques et extrinsèques limitent leur capacité à causer des lésions tissulaires. La clé de ce processus homéostatique est le contrôle exercé par les cellules T régulatrices (Treg). Parmi les sous-ensembles de lymphocytes T ayant

une fonction immunorégulatrice potentielle, les cellules Treg - lymphocytes T CD4+ exprimant de manière constitutive la sous-unité du récepteur IL-2- α (IL2-RA ; également appelée CD25) - représentent le sous-ensemble dominant. Ces cellules dérivent des cellules TH0 en présence de TGF β et constituent 5 à 10 % de toutes les cellules T CD4+ périphériques chez les individus sains ; ils contrôlent les réponses immunitaires innées et adaptatives en limitant la prolifération et la fonction effectrice des lymphocytes T autoréactifs. Les cellules Treg agissent par contact direct avec les cellules cibles et, dans une moindre mesure, en libérant des cytokines immunorégulatrices, telles que l'IL-10 et le TGF β . Outre le CD25, qui est également présent sur les cellules T en cours d'activation, les cellules Treg expriment des marqueurs supplémentaires associés à l'acquisition de propriétés régulatrices, notamment le récepteur du TNF induit par les glucocorticoïdes, le ligand CD62, l'antigène 4 cytotoxique associé aux lymphocytes T (CTLA4) ...etc

La plupart des données publiées, mais pas toutes, indiquent un défaut numérique et fonctionnel des cellules Treg dans AIH. Chez les patients atteints d'AIH, le nombre de cellules Treg circulantes est plus faible que chez les individus sains, cette réduction étant plus évidente au moment du diagnostic et lors des rechutes que lors de la rémission médicamenteuse. Le nombre de cellules Treg est inversement corrélé aux marqueurs de l'activité de la maladie, tels que les titres d'autoanticorps anti-SLA et anti-LKM1, suggérant qu'une réduction du nombre de cellules Treg favorise les manifestations de l'AIH. De plus, les cellules Treg issues au diagnostic de patients atteints d'AIH ont une moindre capacité à contrôler la prolifération des cellules effectrices CD4+ et CD8+ que les cellules Treg isolées de patients atteints d'AIH en rémission ou d'individus sains.

Dans AIH, il a également été rapporté que la faible réactivité des cellules Treg à l'IL-2 entraîne une production défectueuse d'IL-10, contribuant à une altération fonctionnelle des cellules Treg. Un modèle animal intéressant caractérisé par la délétion des cellules épithéliales thymiques médullaires, qui régulent la tolérance des lymphocytes T en exprimant de manière ectopique des auto-antigènes et en éliminant les lymphocytes T autoréactifs dans le thymus, montre que les souris ne sont pas atteintes de maladie auto-immune multiviscérale, comme cela pourrait être le cas. Au lieu de cela, les animaux développent une condition ressemblant étroitement à l'AIH-1 humain (avec hépatite d'interface (définie comme l'extension des infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires des voies portes dans les hépatocytes périportaux lors

d'une biopsie hépatique), production d'ANA, d'anticorps anti-SLA et d'anticorps dirigés contre antigènes spécifiques du foie), soutenant un rôle clé des mécanismes de régulation dans la pathogenèse de AIH. Si la perte d'immunorégulation est au cœur de la pathogenèse de l'HAI, le traitement doit se concentrer sur la restauration de la capacité des cellules Treg à se développer, avec une augmentation conséquente de leur nombre et de leur fonction. Cependant, d'autres données de confirmation sont nécessaires et il est important de concevoir des stratégies pour empêcher les cellules Treg de devenir des effecteurs de dommages dans un milieu inflammatoire.

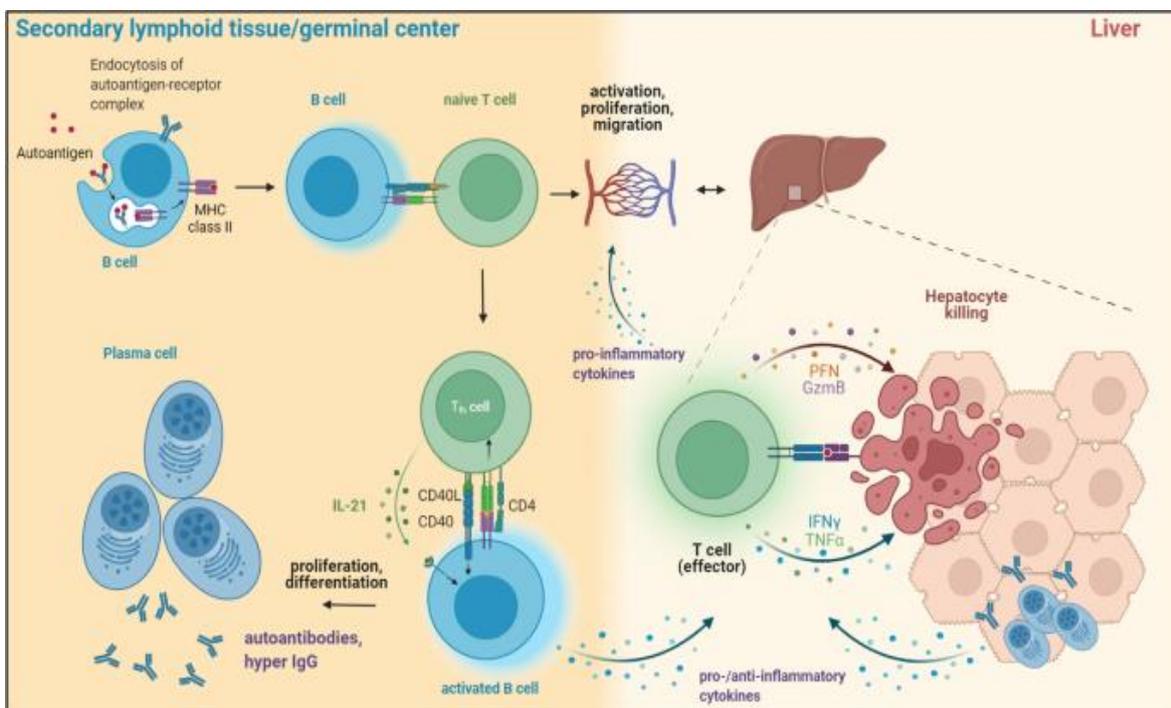


Figure 6 : Les mécanismes putatifs de lésions hépatiques à médiation auto-immune

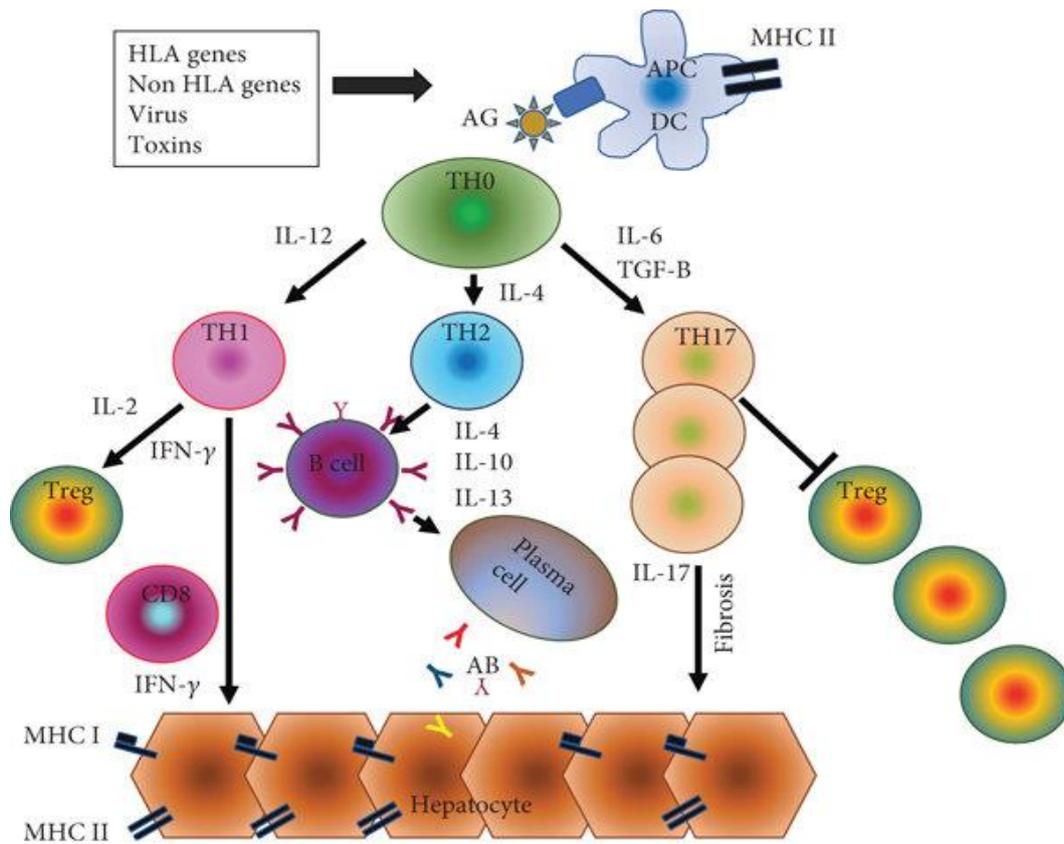


Figure 7 : les mécanismes auto immuns responsable de l'HAI

Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer Hepatology – A clinical textbook Tenth Edition, 2020.

I-5-Symptomatologie

L'HAI fait partie du syndrome de l'hépatite chronique, qui se caractérise par une inflammation hépatocellulaire soutenue pendant au moins six mois et une élévation de l'ALAT et de l'ASAT de 1,5 fois la limite supérieure de la normale, les signes cliniques sont insidieux et elle est le plus souvent asymptomatique.

Chez environ 49 % des patients atteints d'AIH, un début aigu est observé et de rares cas d'AIH fulminante ont été rapportés. Dans la plupart des cas, cependant, la présentation clinique n'est pas spectaculaire et se caractérise par de la fatigue, des douleurs de l'hypochondre droit, un ictère et parfois aussi par un érythème palmaire et des nævi stellaires. Aux stades ultérieurs, les conséquences de l'hypertension portale causent, notamment l'ascite, les varices œsophagiennes hémorragiques et l'encéphalopathie. Une caractéristique spécifique de l'AIH est l'association de syndromes extra hépatiques à médiation immunitaire, notamment la thyroïdite auto-immune, le vitiligo, l'alopecie, la dystrophie des ongles, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que le diabète sucré et la glomérulonéphrite.

Les Hépatites Auto-Immunes centre hépato-biliaire paul brousse 08/10/2014 Auteur : Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée.

I-6-Classification des hépatites auto immunes

Les HAI sont classées en 3 types selon les anticorps identifiés :

Type I (ANA, ASMA) : 80 % des cas

Type II (LKM1 et/ou LC1) : 10 %

Type III (SLA) : 10 % (assimilée par certains auteurs à l'HAI de type I).

HAI de type I : Elle survient entre 10 et 25 ans (80 % de sexe féminin) ou entre 40 et 65 ans (65 % de sexe féminin). Son début est aigu dans 20 % des cas ou insidieux (le diagnostic peut n'être posé qu'au stade de cirrhose). Elle est suspectée devant une altération de l'état général, une aménorrhée, des arthralgies, des myalgies, une diarrhée... L'hépatomégalie est fréquente (70 %) et peut être le seul signe clinique. Elle est souvent associée à d'autres MAI : thyroïdite auto-immune, Biermer, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde (PR), etc.

Au plan biologique, les transaminases sont augmentées (10 à 20N), les γ GT et les PAL modérément augmentées ; il existe une hypergammaglobulinémie très marquée (IgG > 30 g/L) et elle est associée à la présence d'ASMA de type actine.

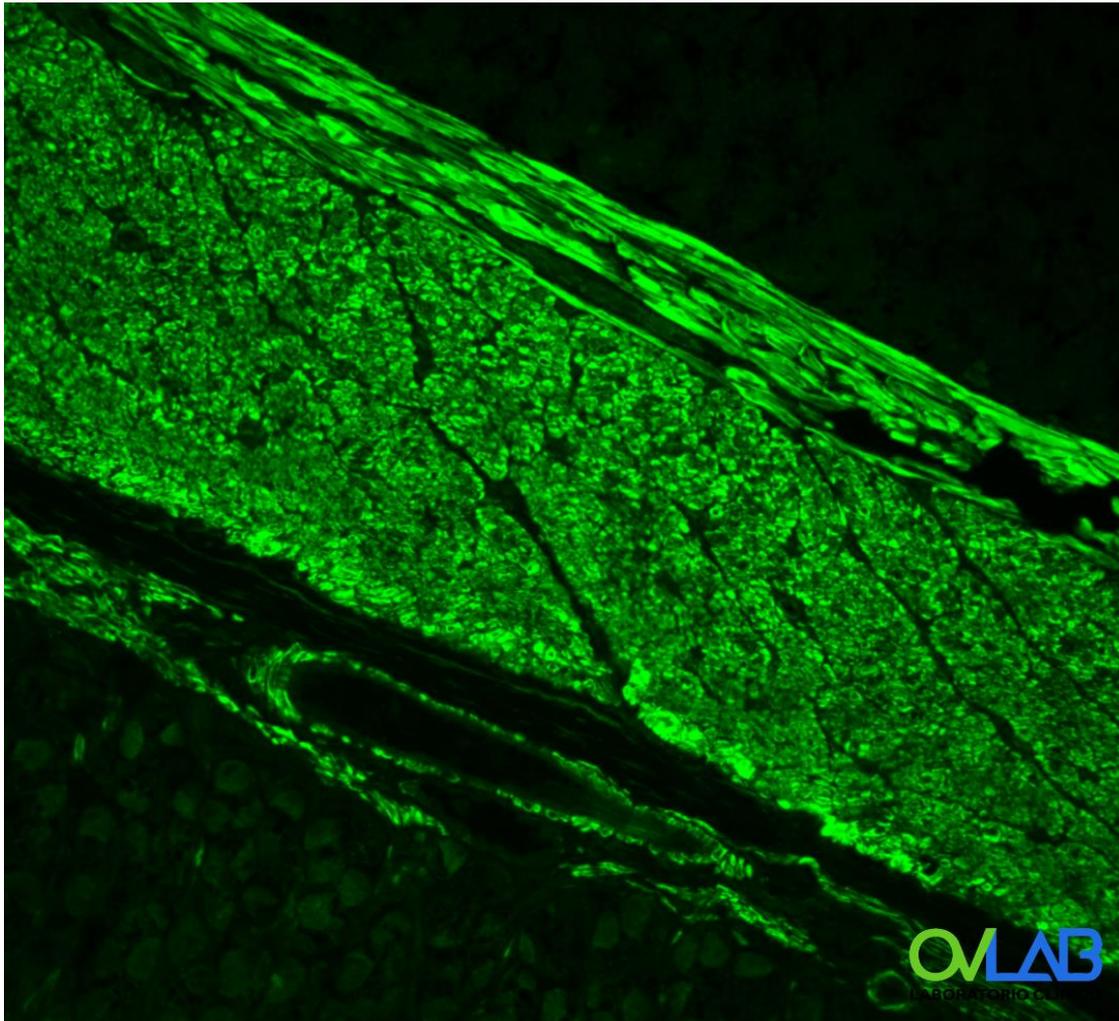


Figure 8 : fluorescence des anticorps anti muscle lisse.

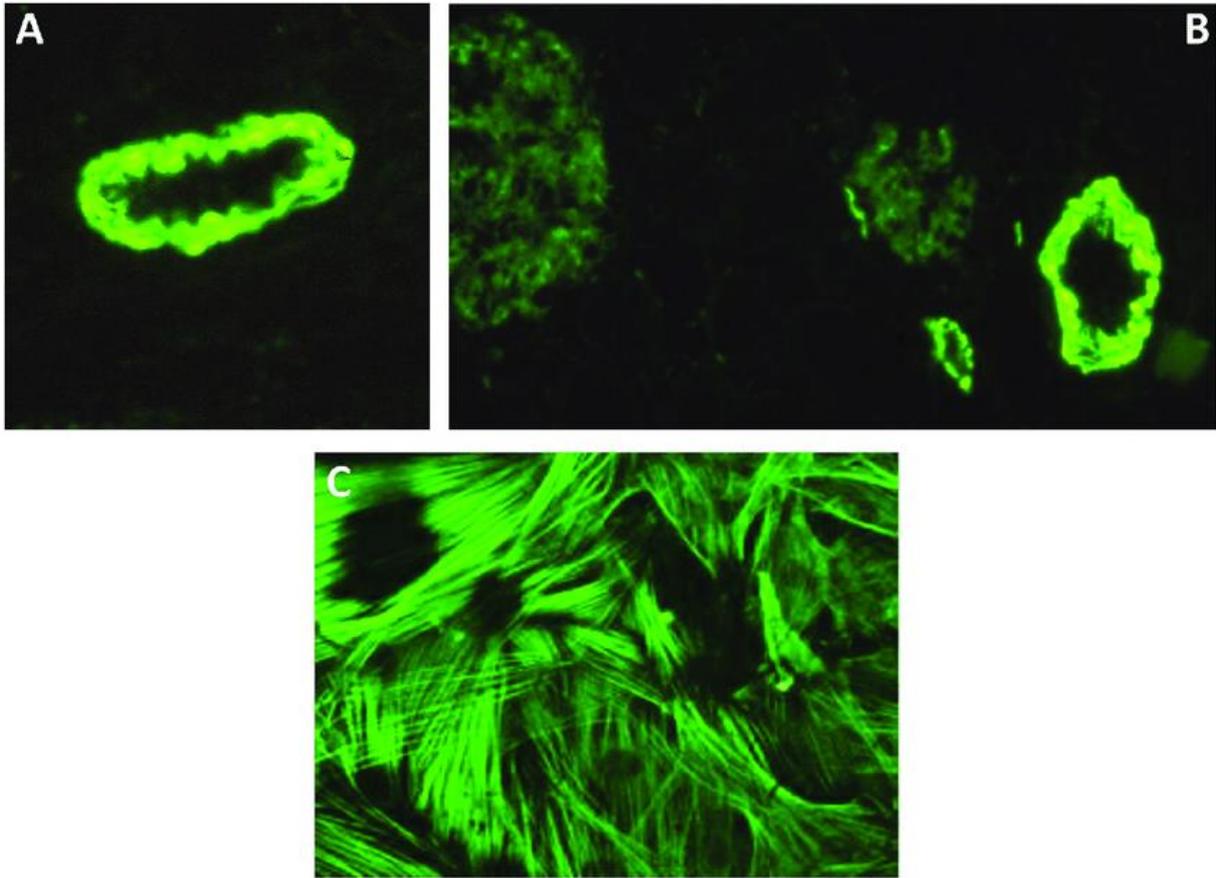


Figure 9 : image A : immunofluorescence des anticorps anti muscle lisse des vaisseaux artériels ;image B : immunofluorescence à la fois les vaisseaux artériels et le muscle lisse présent sur le mésangium des glomérules ; image C : immunofluorescence des filaments d'actine.

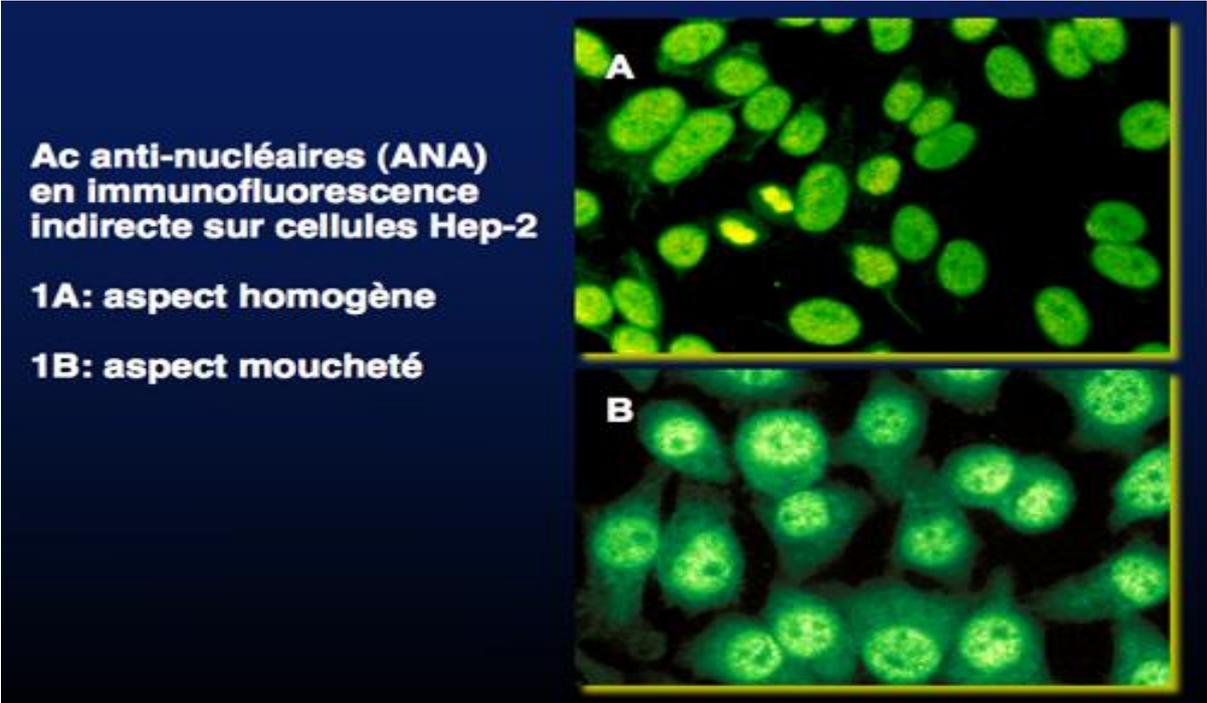


Figure 10 : immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2

HAI de type II : La maladie est essentiellement pédiatrique : elle survient dans 50 % des cas avant 15 ans (90 % de sexe féminin). Elle est associée à la présence d'Ac anti-LKM1 dans 85 % des cas et d'Ac anti-LC1 dans 30 % des cas. Les Ac anti-LC1 peuvent être isolés dans 10 % des cas. Le début est aigu, évocateur d'une hépatite virale, et la progression vers la cirrhose est rapide. Les MAI associées sont similaires à celles liées à l'HAI I, mais le diabète de type 1 et le vitiligo sont plus fréquents et la PR plus rare.

L'hypergammaglobulinémie est moins marquée que dans l'HAI de type 1 (rarement > 30 g/L), avec fréquemment un déficit en IgA ; les transaminases sont augmentées.

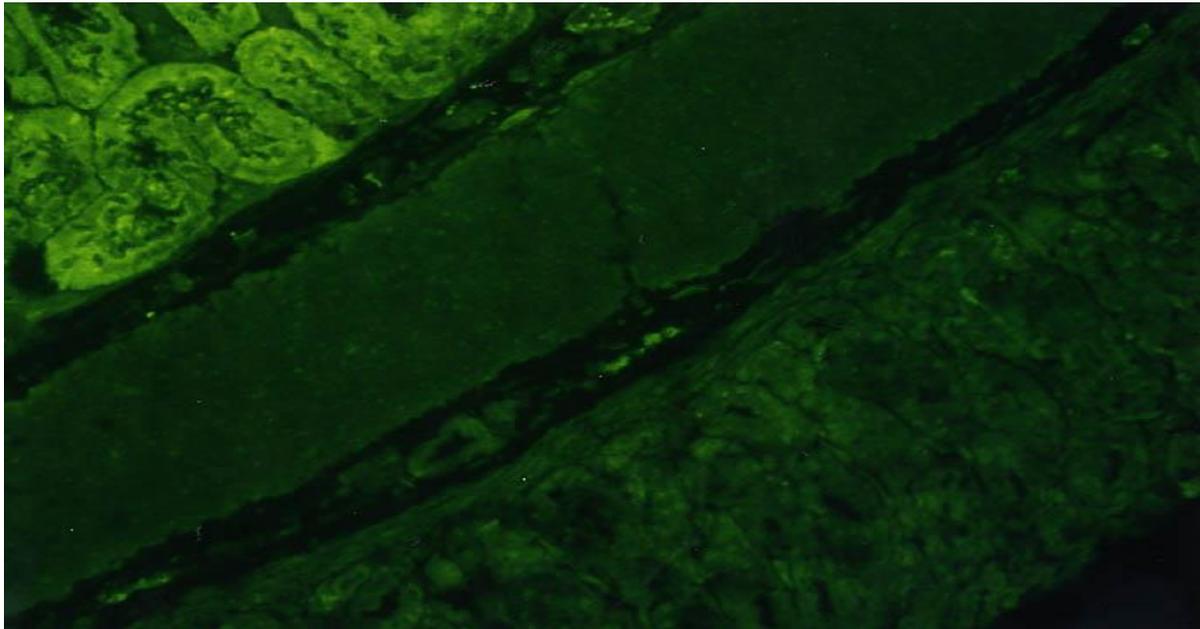


Figure 11 : anticorps anti LKM1 par immunofluorescence indirecte sur coupe de rein de rat HAI de type III : Elle est caractérisée par la présence d'Ac anti-SLA, mais ne diffère pas des HAI de type I ; son individualité est controversée. Les AAN et ASMA de type actine peuvent être présents.

Les Hépatites Auto-Immunes centre hépato-biliaire paul brousse 08/10/2014 Auteur : Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée.

I-7- Syndrome de chevauchement

La forme la plus fréquente d'overlap syndrome (appelé aussi syndrome de chevauchement) et celle qui associe l'HAI et la CBP (La cholangite biliaire primitive est une maladie chronique du foie. C'est le système immunitaire d'une personne atteinte qui cause des lésions lentes et progressives des voies biliaires). Cette situation doit être suspectée lorsque des caractéristiques cliniques ou biologiques ou histologiques inhabituelles sont mises en évidence chez un patient atteint d'une maladie auto-immune du foie faisant suspecter une 2e maladie associée. Les critères de Paris (cf. tableau 1) sont les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic d'overlap syndrome. La fréquence de l'association HAI et CBP varie de 2,1 % à 19 % dans les différentes études publiées. Le diagnostic de ces formes particulières impose la réalisation d'une biopsie hépatique. Dans une étude rétrospective de 1 065 patients avaient à la fois une CBP et une HAI, il a été montré que 1,8 % des patients développaient l'overlap syndrome dans un 2eme temps après un suivi moyen de 6,5 ans de la première maladie auto-immune du foie. Il n'y avait pas de facteurs prédictifs de cette évolution. Les patients avec overlap syndrome entre HAI et CBP leur état est plus sévère que ceux atteints de l'une ou l'autre de ces maladies. Ils ont plus fréquemment une hypertension portale, des varices œsophagiennes, des hémorragies digestives, de l'ascite et ont recours à la transplantation hépatique plus que ceux atteints d'HAI ou de CBP seul. Dans une étude comparant 227 patients avec CBP à 46 patients avec overlap CBP-HAI, le taux de survie sans complication à 5 ans était de 81 % chez les patients CBP et 58 % chez les patients avec overlap. Le taux de bilirubine était plus élevé chez ces derniers. Le traitement de ces patients reste débattu et repose sur l'association du traitement de l'HAI et celui de la CBP. Plusieurs petits essais thérapeutiques ont comparé l'AUDC seul à une combinaison AUDC et corticostéroïde. Récemment une méta-analyse de 8 essais thérapeutiques qui avaient inclus 214 patients atteints d'overlap HAI-CBP, a permis de comparer les 2 options thérapeutiques. La combinaison AUDC et corticostéroïde était supérieure à l'AUDC seul en termes d'amélioration du taux de phosphatase alcaline, d'ALAT, des lésions histologiques sans différence entre les 2 groupes en termes d'effets secondaires. Il n'y avait cependant pas d'amélioration des symptômes comme le prurit ou l'ictère ou de diminution du taux de mortalité ou du taux de recours à la transplantation. Les auteurs concluaient que la combinaison AUDC et corticostéroïde était supérieure à l'AUDC. Finalement les dernières recommandations de l'EASL sont d'associer l'AUDC (à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour) avec un traitement immunosuppresseur particulièrement chez les patients qui ont une hépatite d'interface sévère. Cette combinaison doit également être envisagée chez les patients qui ont une hépatite

d'interface modérée. Le diagnostic d'overlap syndrome est souvent difficile et doit être envisagé d'une part chez les patients atteints de CBP en cas d'élévation marquée et persistante des transaminases ou d'élévation des Ig G et d'autre part chez les patients atteints d'HAI qui ont aussi une cholestase. Le diagnostic doit également être évoqué en cas de détérioration chez les patients qui avaient jusqu'à présent une maladie auto-immune du foie bien contrôlé. Le pronostic semble plus sévère et le traitement repose sur l'association AUCD et corticoïdes.

Maladies	Critères diagnostiques
HAI	ALAT > 5 N Ig G > 1,5 – 2 N ou anti-muscle lisse \geq 1/80 Hépatite d'interface d'intensité marquée
CBP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Anticorps anti-mitochondries \geq 1/40 Lésions florides des canaux biliaires interlobulaires
CSP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Cholangite fibreuse oblitérante ou anomalies cholangiographiques Association à une autre maladie (MICI)

Tableau 1- Critères diagnostiques des overlap syndromes : pour retenir le diagnostic, il faut au moins 2 critères sur 3

Formes particulières d'hépatites auto immunes : hépatite aiguë sévère et overlap syndrome
Jérôme GOURNAY POST'U (2020).

I-8-Diagnostics

I-8-a-Examen clinique chez l'adulte

- Interrogatoire :

L'interrogatoire est un élément-clé de la démarche diagnostique de l'HAI.

L'interrogatoire doit s'attacher aux :

- Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies hépatiques.
- Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes.
- Prise médicamenteuse ancienne et présente en précisant en particulier la prise d'antibiotiques (minocycline, doxycycline), diurétiques (nitrofurantoiné), antihypertenseurs, statines et biothérapies. Ces médicaments peuvent en effet être responsables d'une hépatite auto-immune.

- Examen physique :

L'examen physique doit être complet et doit rechercher :

- Des complications hépatiques : signes de cholestase, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale.
- Des manifestations dermatologiques telles que la présence d'un vitiligo.
- Des manifestations rhumatologiques : les manifestations articulaires sont essentiellement représentées par des arthralgies qui touchent essentiellement les coudes, poignets, genoux. Les atteintes axiales sont très rares.
- Des manifestations générales : une asthénie peut être présente, en particulier au moment de la découverte de la maladie et lors des poussées ou rechutes.

D'autres manifestations telles que des douleurs abdominales, une perte de poids et des nausées peuvent être présentes.

I-8-b- Examen clinique chez l'enfant

L'HAI-1 représente deux-tiers des HAI et concerne préférentiellement les adolescents. L'HAI-2 concerne préférentiellement les nourrissons et jeunes enfants. Les circonstances du diagnostic sont similaires à celles de l'adulte. Le diagnostic d'HAI doit être évoqué chez tout enfant présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë, chronique, en apparence bénigne ou sévère. Les circonstances de découverte sont très variables :

- Hépatite aiguë mimant une hépatite virale aiguë A ou E dans 40 à 50% des cas, avec une phase prodromique associant fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, suivie de l'apparition d'un ictère avec urines foncées et selles décolorées.
- Hépatite grave avec insuffisance hépatique aiguë et encéphalopathie hépatique (~3% des cas d'HAI-1 et ~25% des cas d'HAI-2).
- Début insidieux par des symptômes non-spécifiques (asthénie, ictère, céphalées, anorexie, douleurs abdominales) (~40% des cas d'HAI-1 et ~25% des cas d'HAI-2).

- Complications d'une cirrhose avec hypertension portale (~10% des cas d'HAI -1 ou -2).

- Enfin, la découverte fortuite d'une augmentation des transaminases chez un enfant par ailleurs asymptomatique. Environ un tiers des patients ont une cirrhose au moment du diagnostic. Comme chez l'adulte, des antécédents familiaux de maladies auto-immunes sont à rechercher à l'interrogatoire et sont présents dans près de 40% des cas. Une autre maladie auto-immune associée, présente dans 20 % des cas, est également à rechercher au diagnostic d'HAI, comme au cours du suivi : notamment thyroïdite et hypothyroïdie (8-23%), maladie inflammatoire du tube digestif (20%) et maladie cœliaque (5-10%). Une HAI-2 peut être associée à d'autres atteintes endocriniennes correspondant au syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome), une maladie de transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène AIRE caractérisée par la triade candidose cutanéomuqueuse chronique – hypoparathyroïdie - insuffisance surrénale.

D'autres causes génétiques à l'origine d'un déficit immunitaire et d'une HAI ont également été identifiées.

I-8-c- Recherche d'une maladie associée

- Thyroïdite auto-immune : il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite de Hashimoto

- Vitiligo

- Polyarthrite rhumatoïde

- Diabète de type 1

- Maladie inflammatoire digestive

- Lupus érythémateux aigu disséminé

- Maladie cœliaque

- Anémie hémolytique

- Uvéite

- Polymyosite

- Syndrome de chevauchement avec une maladie inflammatoire des voies biliaires (près de 20% des patients ayant une cholangite biliaire primitive (CBP) ont une HAI associée).

I-8-d- Explorations chez l'adulte

- Hémogramme avec compte de réticulocytes à la recherche d'une :
 - Anémie, qui peut être hémolytique en rapport avec une anémie hémolytique auto-immune.
 - Thrombopénie qui peut refléter une hypertension portale et/ou une thrombopénie auto-immune.
- Bilan hépatique qui inclut la mesure du taux de transaminases, de la gamma-glutamyltranspeptidase (γ GT), de la bilirubine totale et conjuguée et des phosphatases alcalines
- Bilan de coagulation qui inclut au minimum une mesure du taux de prothrombine et du facteur V pour apprécier la fonction hépatique
- Electrophorèse des protéines pour mesurer le taux d'albumine et de gammaglobulines, couplée à un dosage des immunoglobulines G. Une augmentation du taux sérique de gamma globulines ou d'immunoglobulines G (IgG) est présente chez 85% des patients. A noter que l'absence d'une élévation d'IgG n'exclut pas le diagnostic.
- AAN Ils doivent être recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 qui est la méthode de référence. Le seuil de positivité est de 1/40 à 1/80. En cas de positivité, le laboratoire doit en préciser le titre et l'aspect (moucheté, homogène ou cerclé). Les AAN, volontiers de type homogène sont présents chez 43% des patients atteints d'HAI-1.
- AML Les AML sont aussi détectés en IFI avec un seuil de positivité de 1/40 et sont dirigés contre différents composants du cytosquelette (essentiellement filament fin d'actine (F-actine), présents chez environ 40% des patients. Les AML peuvent être détectés par technique ELISA, mais la technique d'IFI offre le meilleur rapport spécificité/sensibilité. La technique d'IFI nécessite une expertise ; les tests doivent être effectués dans des laboratoires d'immunologie qui maîtrisent cette technique et l'interprétation.
- Anti-LKM1 Ces anticorps sont détectés aussi en IFI sur coupes tissulaires de foie et de rein; le seuil de positivité est de 1/40.
- Anti-LC1 Ils sont aussi détectés en IFI avec un seuil de positivité de 1/40

Anti-LKM-1 et anti-LC1 sont les marqueurs sérologiques de l'HAI-2. La prévalence des anticorps LKM-1 est de 66% et de 53% pour les anti-LC1.

- Anti-SLA Ils sont détectés par la technique ELISA avec un seuil de positivité de 1/40. Ils sont spécifiques du diagnostic d'HAI-1 et sont présents dans 15 à 30 %. Leur intérêt réside dans les cas où la détection des auto-Ac cités plus haut est négative. D'autres auto-anticorps tels que les anticorps anti-mitochondries (AMA), anticorps anti-cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles peuvent être présents. L'absence d'auto-anticorps n'exclut pas le diagnostic d'HAI. Cette forme d'HAI est appelée séronégative.

→ Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes :

Un bilan thyroïdien avec le dosage de TSH et d'Ac antithyroperoxydase sera effectué s'il y a un doute quant à l'existence d'une pathologie auto-immune thyroïdienne associée. Les examens seront guidés selon l'interrogatoire et l'examen clinique qui auront détecté des atteintes extra-hépatiques.

→ La biopsie hépatique et l'examen histologique :

Il s'agit d'une des rares situations en hépatologie où la pratique de la biopsie est indispensable. Celle-ci doit être pratiquée en milieu hospitalier et dans un service spécialisé. Elle s'effectue soit par voie transpariétale soit par voie transjugulaire si la voie transpariétale est contre-indiquée, notamment en cas de troubles de l'hémostase. Elle doit être effectuée pour confirmer le diagnostic et guider le traitement. Des éléments tels que la présence d'une hépatite d'interface (présence d'un infiltrat inflammatoire au sein de l'espace porte et au contact du parenchyme) et la présence de plasmocytes au sein de cet infiltrat sont des éléments importants pour le diagnostic, mais ils ne sont pas spécifiques. Ils peuvent être présents en cas d'hépatite virale ou médicamenteuse. La biopsie analyse également la présence d'une fibrose et quantifie celle-ci selon le score METAVIR pour déterminer le caractère chronique et le pronostic de la maladie. Elle permet également d'apprécier l'existence de lésions de cholangite lymphocytaire ou de cholangite sclérosante parfois associées (syndrome de chevauchement).

→ Examens permettant d'établir un pronostic : qui sont représentés essentiellement par l'analyse du TP et du facteur V

→ Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel :

Sérologies à la recherche d'une infection virale hépatotrope:

o Ac anti VHC;

o Ag HBs, anticorps anti-HBs, Ac anti-HBc;

o IgM et IgG anti-VHA;

o IgM et G anti-VHE.

Recherche d'une maladie de Wilson:

o Cuprémie, céruléoplasmine, cuprurie des 24h, cuivre échangeable.

I-8-e- Explorations chez l'enfant

Elles sont similaires à celles réalisées chez l'adulte. L'hypergammaglobulinémie et l'augmentation des IgG sériques sont habituelles, mais des taux normaux sont rapportés dans 15% des cas d'HAI-1 et 25% des cas d'HAI-2. La mise en évidence d'autoanticorps sériques n'est pas constante, alors que l'analyse histologique du foie est évocatrice d'hépatite auto-immune et que la réponse au traitement corticoïde est satisfaisante : la fréquence de cette forme d'HAI dite séronégative est imprécise (environ 10%) ; en outre, cette forme est susceptible de se compliquer d'une aplasie médullaire. Un dosage d'IgA peut être réalisé dans la mesure où un déficit partiel en IgA est fréquent en cas d'HAI-2 (40% des cas). L'association maladie cœliaque-HAI n'étant pas exceptionnelle, il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps IgA anti-transglutaminase en cas de cassure de la courbe de croissance staturopondérale et/ou de symptômes digestifs.

Enfin, la fréquence de l'association (concomitante ou décalée dans le temps) d'une cholangite sclérosante à une HAI-1 (la dénomination fréquemment utilisée chez l'enfant est celle de cholangite sclérosante auto-immune, ou de syndrome de chevauchement) impose de réaliser systématiquement une cholangio-IRM au moment du diagnostic d'HAI, et au cours du suivi en cas de cholestase.

I-8-f- Connaître les principaux diagnostics différentiels

- Le principal diagnostic différentiel est représenté par une hépatite médicamenteuse « immunomédiée » dont le tableau peut mimer en tout point une hépatite auto-immune. En effet, le tableau clinique, sérologique et histologique peut être tout à fait similaire à celui d'une hépatite auto-immune. Les principaux médicaments responsables sont la minocycline, la nitrofurantoïne, l'hydralazine, l'infliximab et la méthyl dopa.

- Devant la présence d'anomalies du bilan hépatique avec en particulier la prédominance d'une cytolyse, une hépatopathie virale liée à une infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C doit être suspectée

- Rechercher la présence éventuelle d'une forme frontière ou syndrome de chevauchement (« overlap syndrome »).

L'HAI peut s'associer à d'autres pathologies auto-immunes telles que la CBP et la cholangite sclérosante primitive (CSP) qui atteignent les voies biliaires de différents calibres. On parle dans ce cas de syndrome de chevauchement. Le diagnostic est établi sur la présence des critères diagnostiques des deux maladies : HAI et CBP ou HAI et CSP. La prise en charge de ces formes rares repose sur la combinaison de deux traitements spécifiques pour chaque maladie et donc volontiers sur l'association corticothérapie-acide ursodéoxycholique.

I-8-g- Etablir un score diagnostique

Le diagnostic d'HAI repose sur des scores diagnostiques qui ont été établis par le groupe international des HAI en 1993 avec une révision en 1999 (Cf, Annexe 1). Ces scores ont été avant tout utilisés pour valider le diagnostic lors d'essais cliniques. Depuis 2008, un score simplifié est plus volontiers utilisé. Il tient compte du titre d'auto-anticorps, du taux d'IgG, de certains critères histologiques et de l'absence d'hépatite virale :

Variable	Seuil	Points
Auto-anticorps	ANA ou ML 1 :40	1
	ANA ou ML \geq 1 :80	2
	LKM (\geq 1 :40) ou SLA +	2
IgG	\geq LSN	1
	$>1.1 \times$ LSN*	2
Histologie hépatique	Compatible	1
	Typique	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Tableau 2 : les scores diagnostiques établis des HAI

- Diagnostic certain : score ≥ 7 ; diagnostic probable : ≥ 6

Ce score simplifié, qui a une forte sensibilité et spécificité, est utilisé maintenant largement pour décider de l'introduction d'une corticothérapie. Ce score a été aussi validé pour le diagnostic d'HAI chez l'enfant.

I-8-h- Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique

- Examens biologiques :

Pour apprécier le degré de cytolyse et de cholestase :

- Mesure du taux de transaminases (ASAT, ALAT), du taux de GGT, de phosphatases alcalines, de bilirubine totale et conjuguée.

Pour apprécier la fonction hépatique :

- Taux de prothrombine, taux de facteur V.

- Numération de la formule sanguine hépatique à la recherche d'une hémolyse et/ou d'une thrombopénie associée.

- Bilan immunologique :

Dosage d'immunoglobulines G.

- Anticorps antinucléaires.

- Anticorps anti-muscle lisse

- Anticorps anti-LKM1 (liver-kidney-microsome).

- Anticorps anti-LC1 (liver-cytosol de type 1).

- Eventuellement recherche d'anticorps anti-SLA (soluble liver antigen).

L'intérêt de la détection de ces auto-anticorps est détaillé plus haut.

- Echographie et doppler hépatique.

- Elastométrie hépatique par Fibroscan (en l'absence de contre-indication).

- Pratique d'une biopsie hépatique par voie transpariétale ou transjugulaire selon l'hémostase.

CRMR constitutif MIVB-H - PNDS Hépatite Auto-Immune – Septembre 2021.

I-9-Traitemens et espérance de vie

Le but du traitement est de limiter l'activité de la maladie et les rechutes ultérieures de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Un traitement est nécessaire en cas :

- De forme fulminante, qui est une urgence thérapeutique ;
- D'hépatite subaigüe avec un taux de transaminases entre 5 et 10 fois la normale et des gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale ;
- Des signes cliniques invalidants ;
- D'une atteinte histologique modérée à sévère (définie par le degré de l'atteinte inflammatoire et de la nécrose).

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

En cas de non-traitement, le taux de mortalité peut dépasser 80%, en particulier chez les patients avec un taux de transaminase supérieur à 5 fois la valeur normale et un taux d'IgG supérieur à 2 fois la normale.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : le jeune âge, la positivité des anticorps anti-LKM1, l'allongement de l'INR, un taux élevé de bilirubine et une activité histologique importante.

Indications thérapeutiques pour l'HAI type 1		
Absolues	Relatives	Aucune
Symptômes importants ASAT supérieur à 10 fois la normale ou ASAT supérieur à 5 fois la normale Ig G supérieur ou égale à 2 fois la normale Nécrose en pont ou multilobulaire	Symptomatologie modérée ASAT inférieur ou égale à 10 fois la normale Ig G inférieur ou égale à 2 fois la normale Hépatite d'interface	Absence de symptomatologie et absence d'activité inflammatoire histologique Cirrhose sans activité inflammatoire Cirrhose décompensée

Tableau 3 : les indications thérapeutiques pour l'HAI-1

Les modalités thérapeutiques :

La corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace dans le traitement des HAI. Plus de 80% des patients suivant ce traitement immunosuppresseur ont une réponse complète, avec toutefois la présence d'effets secondaires qui peuvent être très importants. La combinaison prednisone-azathioprine est préférée car elle diminue la fréquence des effets secondaires de la corticothérapie.

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

Tableau 4 : les modalités du choix thérapeutique

Traitement Initial :

La corticothérapie associée à l'azathioprine (prednisone : 1mg/kg/jour maximum 60 -mg/jour; azathioprine: 50 à 100 mg/jour) constitue le traitement de choix. Le but de cette bithérapie est de diminuer rapidement les doses de corticoïdes une fois la normalisation des transaminases obtenue. La baisse des doses s'effectue par paliers de 5 mg toutes les 2 semaines lorsque le taux de transaminases est inférieur à 2 fois la normale.

Les candidats à une bithérapie sont des femmes ménopausées, des patientes avec une ostéoporose ou une ostéomalacie, ou présentant une obésité, un diabète ou une hypertension artérielle. Les candidats à une monothérapie par corticoïdes sont les patients qui présentent une cytopénie et les patientes qui désirent ou qui sont en cours de grossesse.

Modalités thérapeutiques			
Protocole	Traitement combiné (mg/j)		Prednisone seule (mg/j)
	Prednisone	Azathioprine	
Semaine 1	30	50	60
Semaine 2	20	50	40
Semaine 3	15	50	30
Semaine 4	15	50	30
Fin du traitement	10	50	20

Tableau 5 : les modalités thérapeutiques

Traitement d'entretien :

La baisse des doses de corticoïdes s'effectue par paliers successifs, de façon à donner la dose minimale pour maintenir la normalisation des taux de transaminases, cette dose s'établit généralement entre 5 et 15 mg de corticoïdes par jour. Ce traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années (5 à 10 ans en moyenne) jusqu'à ce que l'interruption des corticoïdes n'entraîne pas de rechute. Celle-ci se produit dans environ 50% des cas. C'est pourquoi, chez ces malades, le traitement corticoïde doit être maintenu longuement afin de prévenir une rechute.

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

Une biopsie de contrôle doit être réalisée à la fin du traitement dans le but d'apprécier l'amélioration histologique. Sans amélioration, la poursuite du traitement immunosuppresseur doit être discutée.

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

En cas de non réponse :

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

D'autres immunosuppresseurs tels que 6-mercaptopurine, cyclosporine, tacrolimus et mycophénolate mofétil (MMF) peuvent être utilisés en deuxième intention. Le MMF paraît très efficace en terme de réponses biologique et histologique chez des patients en rechute après l'association corticoïdes-azathioprine.

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

Type d'immunosuppresseur	Dose	Indication
Mycophénolate mofétil	2 g/j	Echec de traitement Intolérance
Tacrolimus	4 mg x 2/j	Echec de traitement Intolérance
Cyclosporine	5 à 6 mg/kg/j	Echec de traitement Intolérance
Acide ursodésoxycholique	13 à 15 mg/kg/j	Activité très modérée Réponse incomplète à un traitement par corticoïdes azathioprine Forme frontière
Budésonide	3 mg 2x/ j	Réponse incomplète à un traitement par corticoïdes azathioprine
6-mercaptopurine	1,5 mg/kg/j	Echec du traitement

Tableau 6 : les immunosuppresseurs utilisés en cas de non-réponse ou réponse incomplète.

La transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est actuellement indiquée en cas d'hépatite (sub) fulminante résistant à un traitement à fortes doses par corticoïdes ou en cas de cirrhose accompagnée de complications sévères. L'hépatite auto-immune représente environ 5% des indications de transplantation pour cirrhose. Le taux de survie après transplantation est de 80% en moyenne à 2 ans. La maladie peut récidiver jusque dans 40% des cas ; cette récurrence, qui peut se manifester sous différentes formes (parfois sévères), serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou par un greffon présentant l'haplotype HLA DR3.

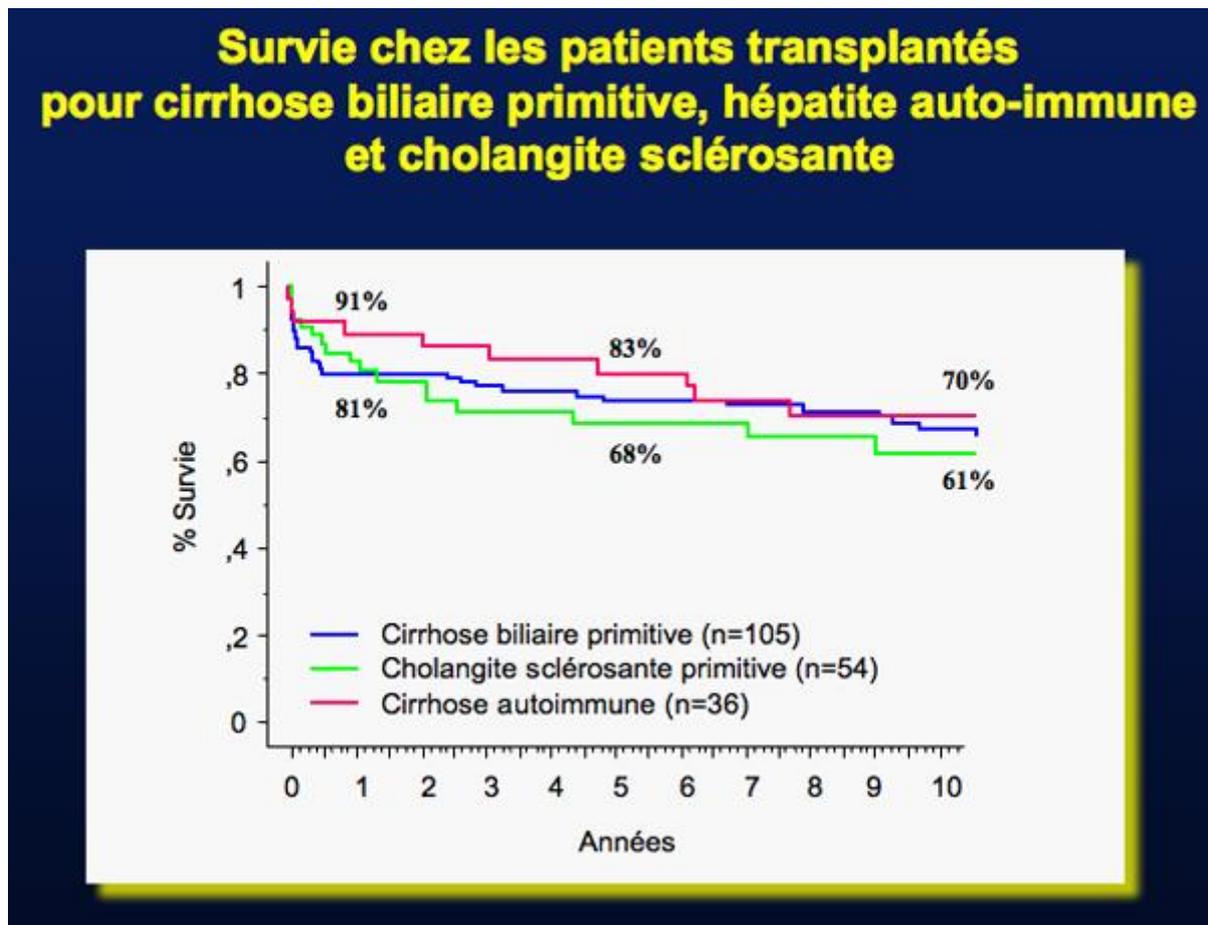


Figure 12 : la survie chez les patients transplantés pour HAI, CBP et CSP

Les Hépatites Auto-Immunes centre hépato-biliaire paul brousse 08/10/2014 Auteur : Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée.

L'éducation thérapeutique (ETP) :

Est souhaitable pour les patients atteints d'hépatite auto immune. Elle vise à permettre au patient d'acquérir les compétences dont il a besoin dans le quotidien pour gérer au mieux le vécu et la prise en charge de la maladie. Dans l'hépatite auto immune, l'éducation thérapeutique doit permettre en particulier de donner au patient les éléments de compréhension de la maladie, de son évolution et du traitement. La Haute Autorité de Santé a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte :

- Diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
- Programme personnalisé d'ETP qui définit les niveaux de compréhension de la maladie que le patient peut acquérir
- Mise en œuvre des séances ETP
- Évaluation des acquis à l'issue de l'ETP.

Plus spécifiquement, l'hépatite auto-immune nécessite une attention renforcée lors de l'ETP vis-à-vis de la corticothérapie et des immunosuppresseurs, leurs effets indésirables et leurs risques à long terme. En termes de modification du mode de vie, il convient d'insister notamment sur la lutte contre le surpoids et l'obésité, la consommation excessive d'alcool. Ces éléments sont associés à la progression de la plupart des hépatopathies, bien que la relative rareté de la maladie ne permette pas d'avoir de données spécifiques dans l'hépatite auto-immune. De même, le tabac est associé à un risque majoré de progression vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire dans d'autres hépatopathies que l'hépatite auto-immune et sa consommation est donc à déconseiller. En cas de prise d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine, l'exposition solaire doit être limitée afin de diminuer le risque de cancers cutanés, notamment de carcinomes.

Partie pratique

II- OBJECTIFS :

L'objectif de notre étude est :

Déterminer les différentes caractéristiques immuno-cliniques et la spécificité et la sensibilité des marqueurs associés à l'HAI chez la population algérienne.

III-PARTIE PRATIQUE

III-1-Patients et méthodes

III-1-a-Patients

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive rétrospective conduite sur un échantillon de population Algérienne traitant 176 patients recrutés sur période allant de septembre 2009 jusqu'à décembre 2022 au niveau du service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida.

Paramètres d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude des patients des deux sexes sans limites d'âge présentant un tableau clinique d'hépatite auto-immune.

Paramètres d'exclusion :

Nous avons exclu les patients manquants des renseignements cliniques.

III-b-Paramètres étudiés :

Paramètres cliniques :

Le recueil des données a été effectué par analyse des registres, ayant permis de collecter les données des patients ensuite regroupées et intégrées dans une base de données informatique : Excel et Graphpad.

Paramètres immunologiques :

La plupart des auto-anticorps importants pour le diagnostic des hépatites auto-immunes (ML, anti-LKM1, anti-LC1 et anti-filament actine) mis à part les anticorps anti-SLA (Soluble Liver Antigen), peuvent être mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur triple substrat (foie/rein/estomac de rat). Cette technique de première intention a pour avantage la détection simultanée des principaux marqueurs.

L'identification des cibles moléculaires des auto-anticorps a considérablement progressée, ceci a permis le développement d'une technique monospécifiques nécessitant l'emploi d'antigènes hautement purifiés (Techniques ELISA ou d'Immunodot).

Les anticorps-antinucléaires (AAN) : sont détectés par méthode d'immunofluorescence indirecte.

II-1-c-Méthodes :

ELISA : (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :

Cette technique d'analyse biochimique est l'une des techniques de détection immuno-enzymatique, dans lesquelles la reconnaissance d'un antigène étudié par un anticorps spécifique (ou inversement d'un anticorps étudié par un antigène) est suivie grâce à une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré dont la quantité est dosée par [spectroscopie](#). Pour ce faire, l'antigène est reconnu par un anticorps couplé de manière [covalente](#) à une enzyme

(ou inversement l'anticorps est reconnu par un antigène marqué). La fixation de la molécule marquée entraînera après utilisation d'un substrat chromogène ou fluorogène de l'enzyme liée à l'anticorps l'émission d'un signal coloré ou fluorescent. (Cf, Annexe 3)

IFI :

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est basée sur l'utilisation successive de 2 anticorps : le premier anticorps de type polyclonal reconnaît spécifiquement la protéine d'intérêt. Le second anticorps de type polyclonal est dirigé contre l'anticorps primaire (le premier), c'est le second marquage. Dans ce cas, on a deux anticorps. L'anticorps primaire est dirigé contre l'antigène recherché. Ensuite on utilise un deuxième anticorps, marqué par un fluorochrome, et possédant une haute affinité pour l'anticorps primaire (dirigé contre l'isotype de l'anticorps primaire, il s'agit alors d'une [antiglobuline](#)). (Cf, Annexe 2)

Immunodot :

Le test Immunodot Top Screen consiste en un test sur bandelettes pour la détermination sérologique des anticorps.

II-2-Résultats et discussions

II-2-a-Résultats

Dans notre étude, les résultats ont été exprimés sous forme de graphes.

En fonction du sexe :

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	130	71,43%
Homme	46	28,57%

Tableau 7 : répartition selon le sexe

Transformation en graphique secteurs :

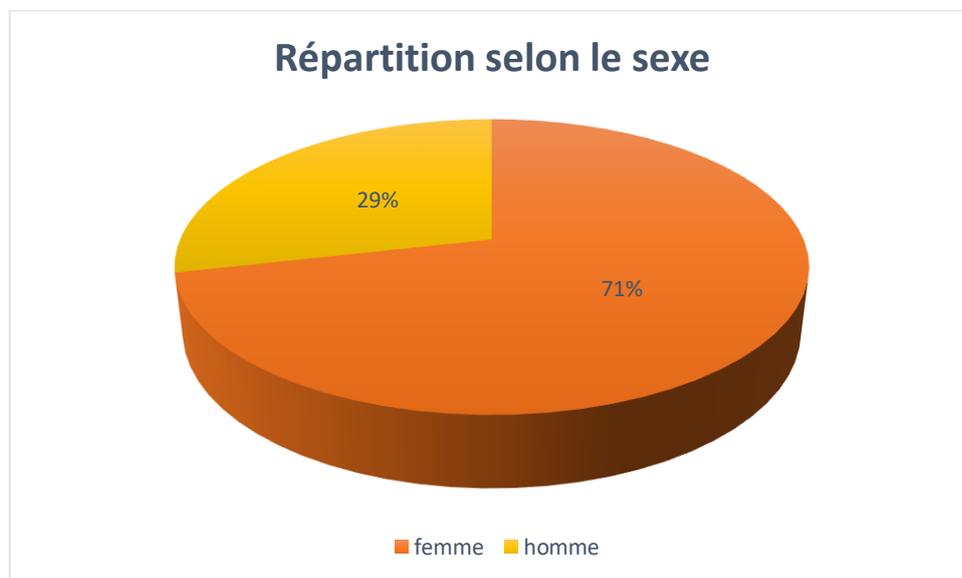


Figure 13 : répartition selon le sexe

Le pourcentage le plus élevé étant celui des femmes avec 71%.

Le sex-ratio F/H est de 2,5.

En fonction de l'âge :

Âge	Type 1	Pourcentage
1 - 10	6	4,65%
11 - 20	3	4,07%
21 - 30	24	15,12%
31 - 40	15	9,88%
41 - 50	18	11,63%
51 - 60	42	25,58%
61 - 70	37	22,67%
71 - 80	6	5,23%
81 - 90	1	1,16%

Tableau 8 : répartition de l'HAI-1 selon l'âge

Transformation en histogramme :

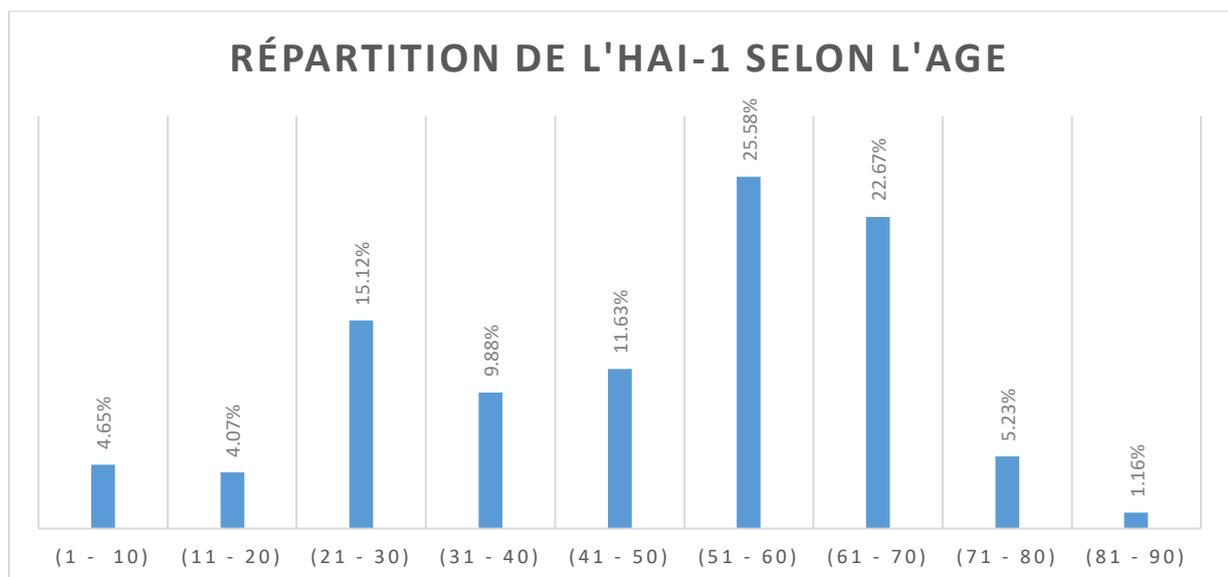


Figure 14 : répartition de l'HAI-1 selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchées par l'HAI-1 est celle de 51 ans jusqu'à 70 ans.

Il y'a des pourcentages variés dans les proportions d'âge entre 21 ans et 50 ans.

Âge	Type2	Pourcentage
1 - 10	1	4,17%
11 - 20	1	4,17%
21 - 30	0	0,00%
31 - 40	2	8,33%
41 - 50	7	29,17%
51 - 60	2	8,33%
61 - 70	2	8,33%
71 - 80	7	29,17%
81 - 90	2	8,33%

Tableau 9 : répartition de l'HAI-2 selon l'âge

Transformation en histogramme :

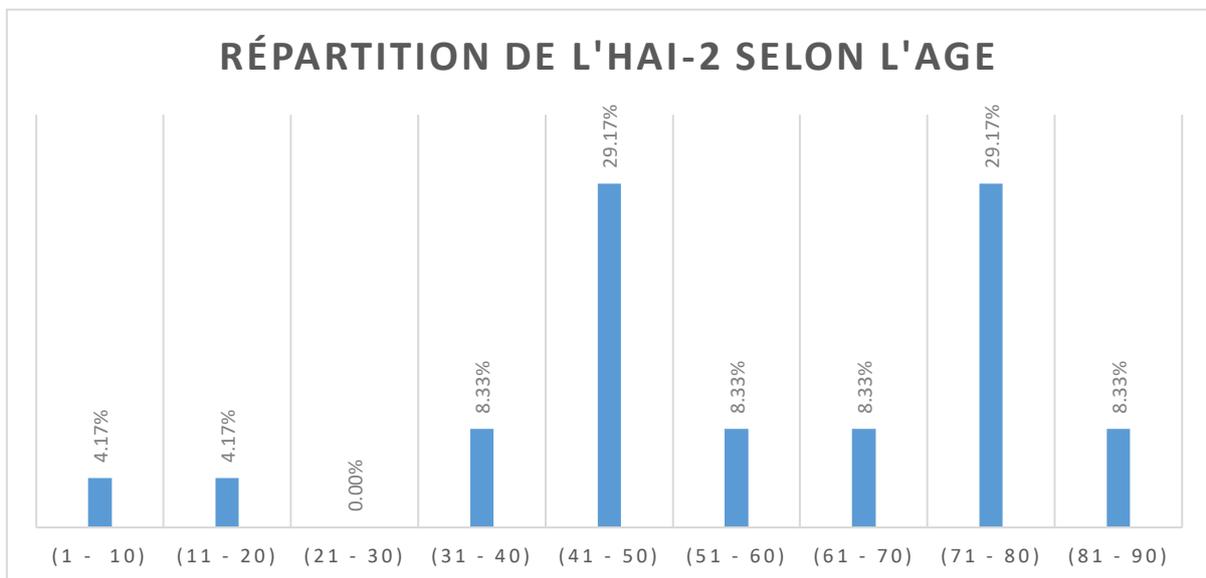


Figure 15 : répartition de l'HAI-2 selon l'âge

Les tranches d'âge la plus touchée est celle de 41 ans jusqu'à 50 ans.

Les proportions les plus faibles sont celles des enfants, adolescents et des jeunes adultes.

Âge	Nombre	Pourcentage
1 - 10	7	4,59%
11 - 20	4	4,08%
21 - 30	24	13,27%
31 - 40	17	9,69%
41 - 50	25	13,78%
51 - 60	44	23,47%
61 - 70	38	20,92%
71 - 80	14	8,16%
81 - 90	3	2,04%

Tableau 10 : répartition de l'HAI selon l'âge

Transformation en histogramme :

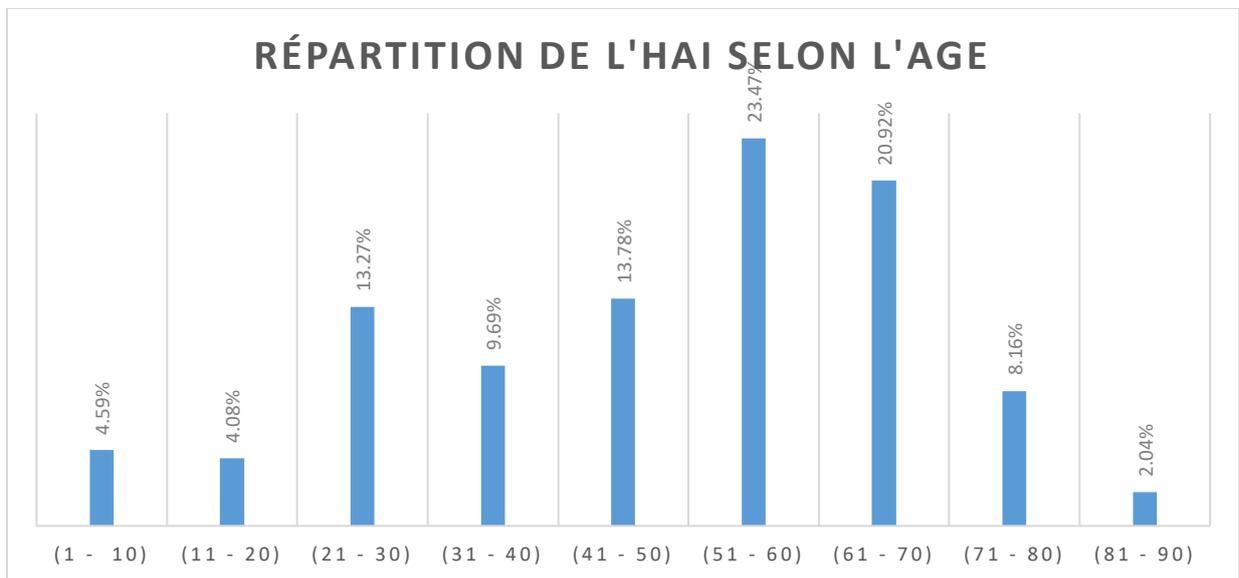


Figure 16 : répartition de l'HAI selon l'âge

Les proportions d'âge les plus touchées sont de 51 ans jusqu'à 60 ans avec un pourcentage de 23,47% et de 61 ans jusqu'à 70 ans avec un pourcentage de 20,92%.

Entre 21 ans et 50 ans il y'a des pourcentages de patients variés.

Les proportions d'âge les moins touchées sont les enfants et les adolescents.

Répartition en pourcentage des signes cliniques présentés par les patients :

Renseignement clinique	Pourcentage
Cytolyse hépatique	42,98%
Cytolyse hépatique + autres maladies auto immunes	3,40%
Cirrhose hépatique	19,86%
Hépatite virale	9,36%
Stéatose hépatique	0,85%
Bilan hépatique perturbé	2,70%
Insuffisance hépatocellulaire	0,57%
Hépatomégalie	1,70%
Ictère	0,71%
Hépatite aiguë	1,70%
Hépatite auto immune sous corticoïdes	0,14%
Hépatite médicamenteuse	0,28%
Greffe hépatique	0,28%
Contrôle	0,85%
Hépatopathie chronique	7,80%
Autres	6,81%

Tableau 11 : Répartition en pourcentage des signes cliniques présentés par les patients

Transformation en histogramme :

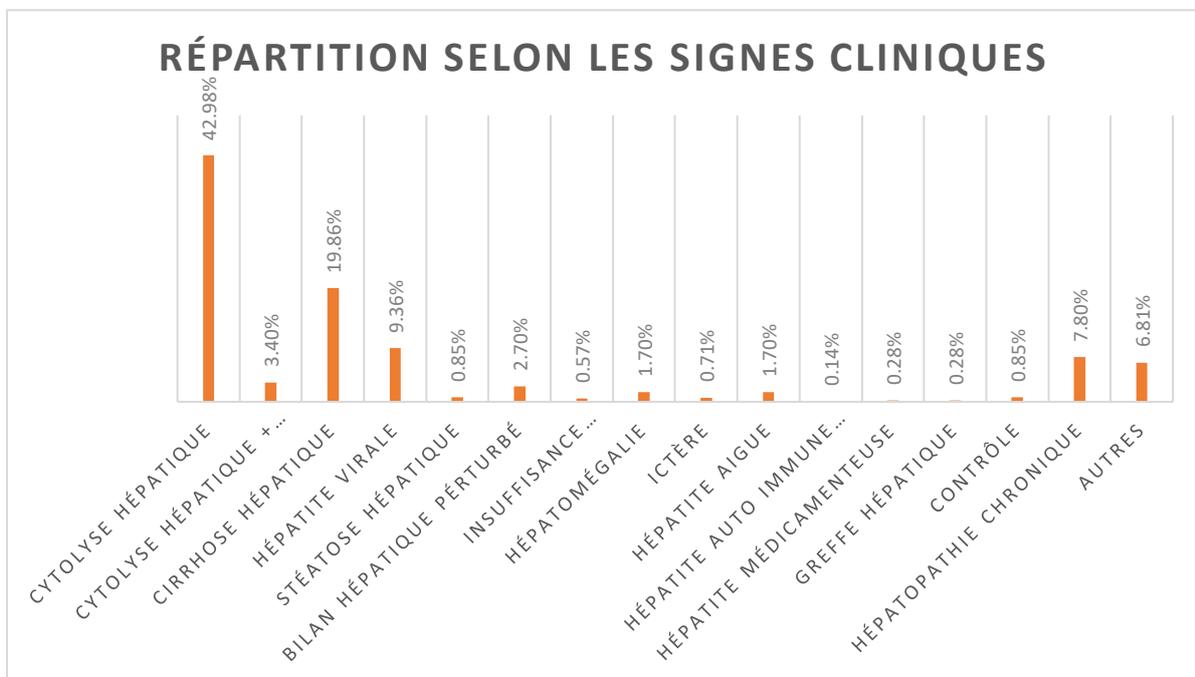


Figure 17 : Répartition en pourcentage des signes cliniques présentés par les patients

Les signes cliniques les plus présents chez les patients suspectés d'hépatite auto immune sont la cytolysé hépatique qui représente 42,98% et la cirrhose hépatique qui représente 19,86%.

On a 9,36% des patients qui présentent une hépatite virale.

On a 3,4% des patients qui présentent une cytolysé hépatique associés à une autre maladie auto immune.

Répartition selon le type de l'hépatite auto immune :

Type	Nombre	Pourcentage
Type 1	152	82,61%
Type 2	24	13,04%

Tableau 12 : répartition selon le type d'HAI

Transformation en histogramme :

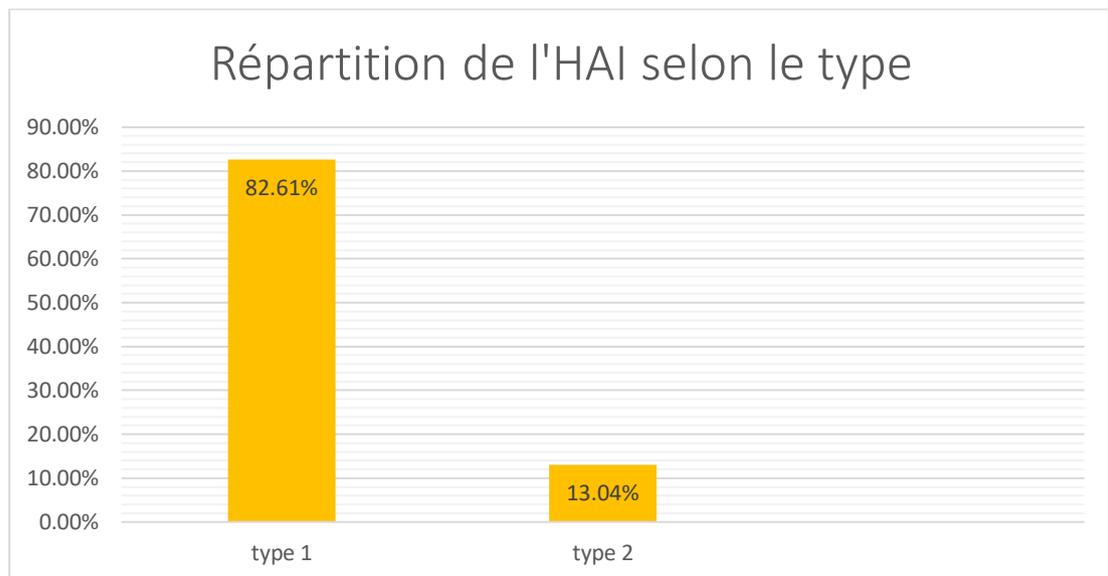


Figure 18 : répartition selon le type d'HAI

On a 152 patients qui sont atteints d'hépatite auto immune type 1.

On a 24 patients qui sont atteints d'hépatite auto immune type 2.

Répartition selon l'association d'une HAI avec d'autres maladies auto immunes :

	nombre	pourcentage
HAI+ CBP	4	2,27%
HAI + Anémie de Biermer	2	1,14%

Tableau 13 : répartition selon l'association d'HAI avec la CBP et l'anémie de Biermer

Transformation en graphe secteurs :

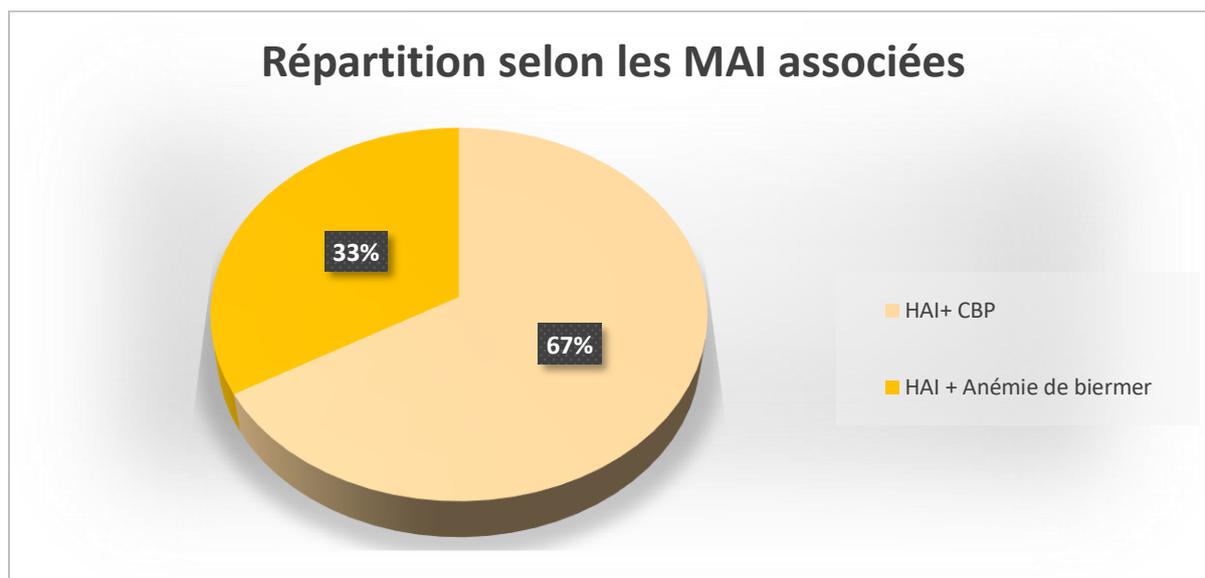


Figure 19 : répartition selon l'association d'HAI avec la CBP et l'anémie de Biermer

Nous avons 04 cas de syndrome de chevauchement, et 02 cas d'HAI associées à l'anémie de Biermer.

Détermination de la sensibilité et de la spécificité et de l'ODD RATIO :

Détermination de la sensibilité et de la spécificité des marqueurs immunologiques associés à l'HAI, en analysant ces marqueurs entre l'HAI, la CBP et l'anémie de Biermer.

HAI : 176 patients

Moyenne d'âge	53,19
Moyenne d'âge des femmes	59,27 130 femmes
Moyenne d'âge des hommes	37,48 45 hommes
TS positif	176
TS négatif	0

CBP : 72 patients

Moyenne d'âge	42,81
Moyenne d'âge des femmes	43,56 58 femmes
Moyenne d'âge des hommes	39 14 hommes
TS positif	67
TS négatif	1

Anémie de Biermer : 80 patients

Moyenne d'âge	43,08
Moyenne d'âge des femmes	42,94 58 patients
Moyenne d'âge des hommes	43,45 22 patients
TS positif	79
TS négatif	0

Calcul des marqueurs immunologiques pour les maladies suivantes :

	ML	Actine	ANA	LKM1	SLA	LC1	Cparitales	Antimito
HAI	163	56	22	24	3	0	12	1
CBP	23	3	31	0	0	0	1	58
Anémie de Biermer	4	1	5	0	0	0	71	1

Tableau 14 : marqueurs immunologiques en fonction de certaines maladies

Anticorps anti-muscle lisse :

	ML+	ML-
HAI	163	13
Non HAI	27	125

Tableau 15 : Répartition des ML selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

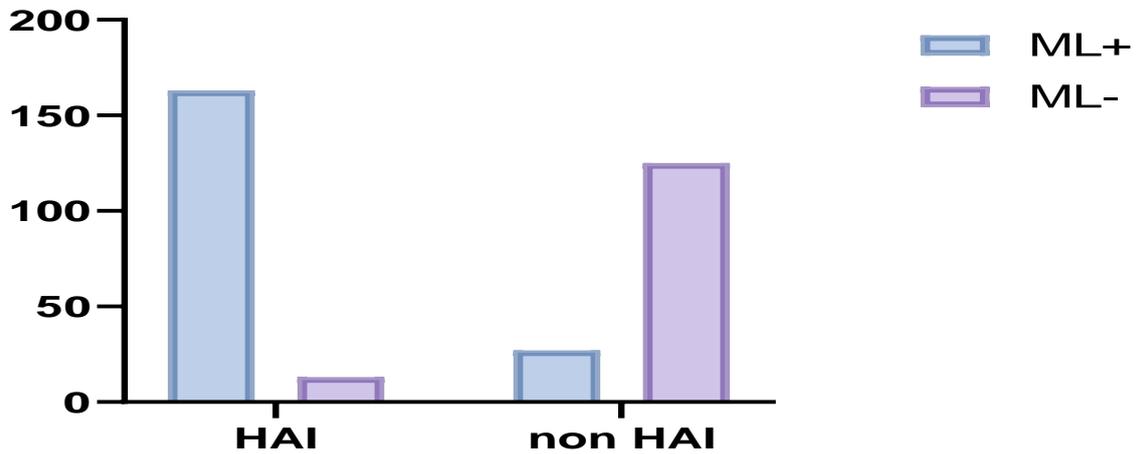


Figure 20 : Répartition des ML selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

Le odd ratio est de 58,05 %

La sensibilité des muscles lisses est de 85,79 %

La spécificité des muscles lisses est de 90,58 %

Anti-actine :

	Actine+	Actine-
HAI	56	120
Non HAI	4	148

Tableau 16 : Répartition des anti-actine selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

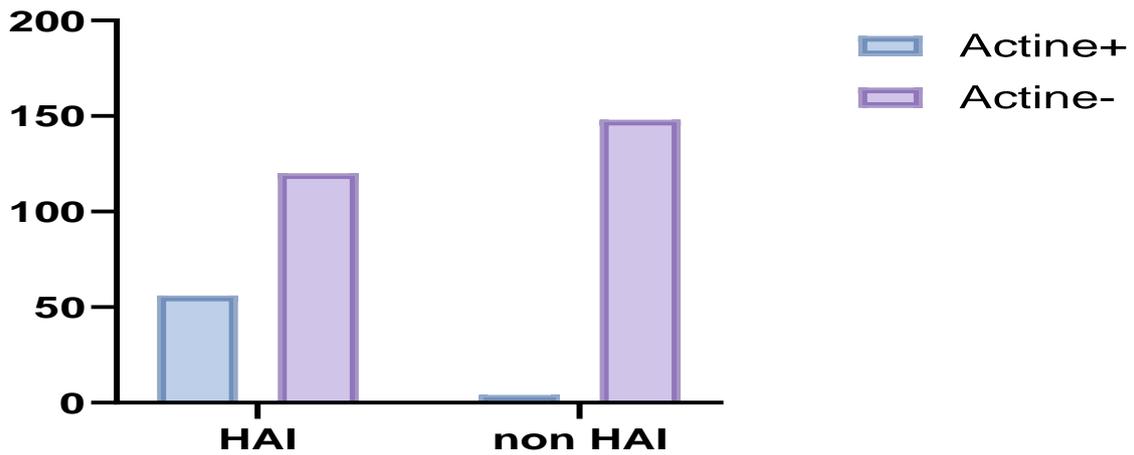


Figure 21 : Répartition des anti-actine selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

Le odd ratio est de 17,27 %

La sensibilité des anti-actine est de 93,33%

La spécificité des anti-actine est de 55,22%

Les ANA :

	ANA+	ANA-
HAI	22	154
Non HAI	36	116

Tableau 17 : Répartition des ANA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

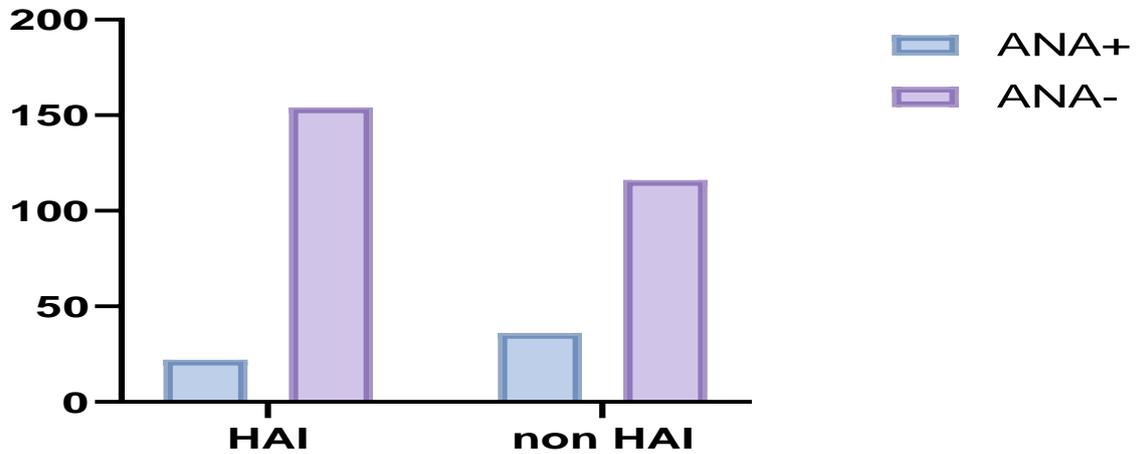


Figure 22 : Répartition des ANA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

Le odd ratio est de 0,46 %

La sensibilité des ANA est de 37,93 %

La spécificité des ANA est de 42,96 %

Anti LKM1 :

	LKM1+	LKM1-
HAI	24	152
Non HAI	0	152

Tableau 18 : Répartition des LKM1 selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

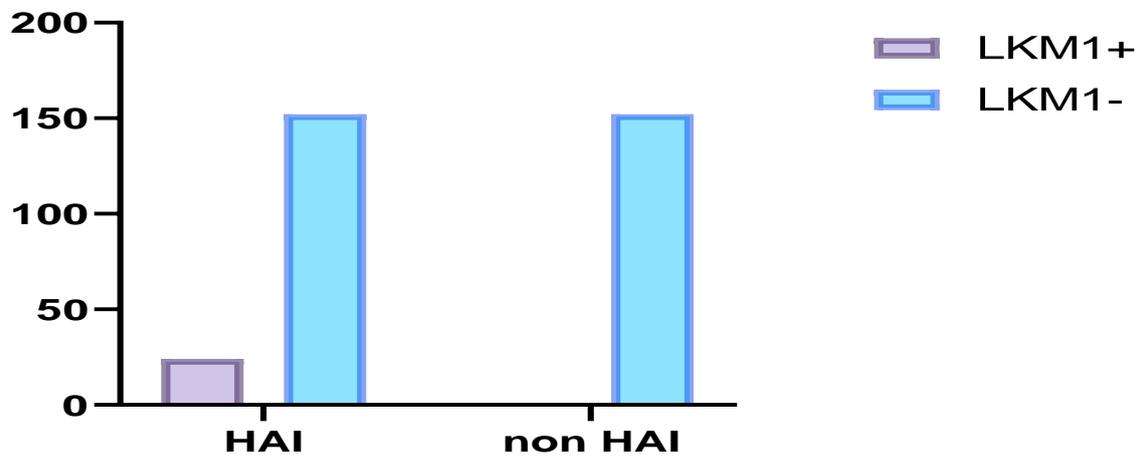


Figure 23 : Répartition des LKM1 selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

Le odd ratio est de 100 %

La sensibilité des LKM1 est de 100 %

La spécificité des LKM1 est de 50 %

Les LC1 :

	LC1+	LC1-
HAI	0	176
Non HAI	0	152

Tableau 19 : Répartition des LC1 selon la sensibilité et la spécificité

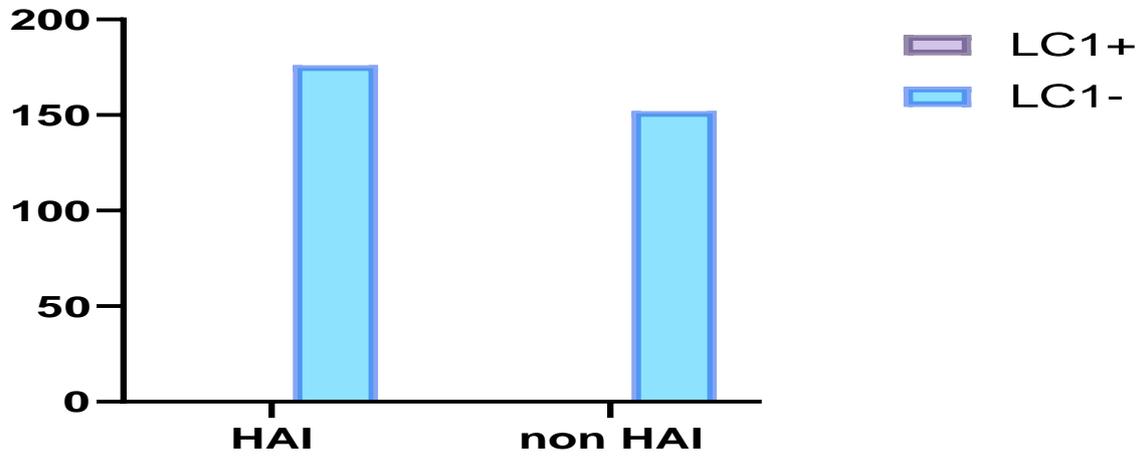


Figure 24 : Répartition des LC1 selon la sensibilité et la spécificité

La spécificité des LC1 est de 46,34 %.

Les SLA :

	SLA+	SLA-
HAI	3	173
Non HAI	0	152

Tableau 20 : Répartition des SLA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

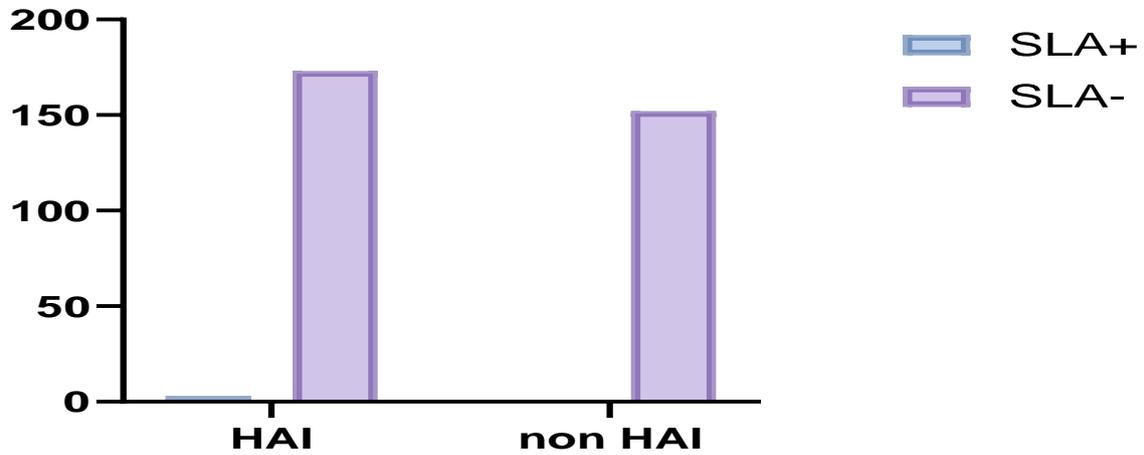


Figure 25 : Répartition des SLA selon leurs spécificités et leurs sensibilités à l'HAI

Le odd ratio est 100 %.

La sensibilité des SLA est de 100 %.

La spécificité des SLA est de 46,77 %.

Calcul de l'OR de chaque marqueur immunologique :

	HAI
ML	58,05%
Spécificité ML	90,58%
Sensibilité ML	85,79%
Actine	17,27 %
Spécificité actine	55,22 %
Sensibilité actine	93,33 %
SLA	100 %
Spécificité SLA	46,77 %
Sensibilité SLA	100 %
ANA	0,46 %
Spécificité ANA	42,96%
Sensibilité ANA	37,93%
LKM1	100%
Spécificité LKM1	50%
Sensibilité LKM1	100%

Tableau 21 : récapitulatif du risque de survenue de l'HAI pour chaque marqueur immunologique

Les anticorps anti SLA et LKM1 ont un OR de 100% ils ont un grand risque de survenue de l'HAI, contrairement aux anti-ML et anti filament actine qui sont moyennement sensible.

II-2-b-Discussions :

L'étude réalisée au CHU Mustapha BACHA Alger dans le service de médecine interne publiées le 30 janvier 2014 par Dr M. LAHCENE, Dr N. OUMNIA, Dr N. CHIALI et Dr L. BENZAGHOU dans le [Journal Africain d'Hépatogastroentérologie](#), sur les Hépatites auto-immunes de l'adulte s'est porté sur 20 cas consécutifs d'HAI recrutés en 9 ans (janvier 2004 à mars 2013), Il y avait une nette prédominance féminine avec 17 femmes et de 3 hommes avec un sex-ratio de 0,17 et un âge moyen de 41 ans. L'affection a été révélée par un ictère dans 70% des cas et un syndrome mixte (cytolyse et cholestase) a été observé dans 60% des cas. Ce qui concorde avec les résultats constatés lors de notre étude.

L'étude sur l'Hépatite auto-immune dans la Corne de l'Afrique : une étude rétrospective à Djibouti faites par Caumes Jean-Luc, Massoure Pierre-Laurent, Bougère Jacques, Grassin Frédéric, De janvier 2002 à août 2009 à l'hôpital Bouffard de Djibouti. 14 cas d'hépatites auto-immunes ont été enregistrés. Il y avait autant d'hommes que de femmes et l'âge moyen au diagnostic était 37,2 ans. Les résultats ne concordent pas avec ceux de notre travail.

L'étude sur l'hépatite auto-immune déclenchée après une hépatite virale aiguë grave au service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc faites par les docteurs [Khaoula El Montacer](#), [Wafaa Hliwa](#), [Fz El Rhaoussi](#), [Mohammed Tahiri](#), [Fouad Haddad](#), [Ahmed Bellabah](#), et [Wafaa Badre](#) publiées en septembre 2020 a pu démontré que l'HAI peut être secondaire à une affection virale ce qui a été constaté lors du recueil de données cliniques des patients.

Au CHU de Marrakech des recherches ont été faites sur les hépatopathies auto-immunes par Mlle. Mariem ELANIGR publiée 16/06/2016, l'étude transversale à visée descriptive rétrospective conduite sur un échantillon de population marocaine.

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	3	8%
20 < âge ≤ 60	15	38%
> 60 ans	8	21%
Total	39	100%

Tableau 22 : Répartition des HAI type 1 selon les tranches d'âges

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 20 ans	0	0%
20 < âge ≤ 60	10	71%
> 60 ans	4	29%
Total	14	100

Tableau 23 : Répartition des HAI type 2 selon les tranches d'âges

HAI type 1 n (%)	AAN 1 (5%) Anti- F ACTIN 16 (76%) Anti – SLA 4 (19%)
HAI type 2 n (%)	Anti-LKM1 - 12 (80%) Anti-LC1 - 1 (7%)

Tableau 24 : Profil en AC anti-tissus selon les 2 types d'HAI AC anti-tissus

Cette étude démontré que l'HAI se présente sous deux types : types I et type II, avec des auto-anticorps spécifiques à chacun. Dans l'hépatite auto immune type I on trouve des anticorps anti-muscle lisse, anti-filament actine et les SLA et dans l'hépatite auto immune type II on trouve des anticorps LKM1 et des anticorps LC1 l'hépatite auto immune de type I est plus répandu elle touche surtout les tranches d'âge entre 40 jusqu'à 60 ans, le type II est beaucoup moins présent elle touche tout comme l'HAI-1 les patients entre 40 et 60 ans, ce qui concorde avec les résultats que nous avons retrouvés, sauf pour les anti LC1 qui étaient absent chez les patients de notre étude.

Conclusion Générale

CONCLUSION

Les HAI sont réparties en deux types I et II présente chez les deux sexes, le type I représente l'HAI la plus fréquente.

Notre étude confirme la prédominance féminine elle touche surtout les adultes entre 41 et 70 ans avec une moyenne d'âge avoisinant les 53 ans. Le polymorphisme clinico-biologique et immunologique des HAI est similaire à celui rapporté par la plupart des études.

Dans l'ensemble des cas, la présence d'une grande diversité d'auto-Ac fait d'elle une maladie dont le diagnostic est difficile. Les anticorps anti-muscle lisse constituent le stigmata essentiel au cours de l'HAI type I et les anti- LKM1 au cours de l'HAI type II. Ce constat est relaté aussi par notre étude. Ajoutant à cela les autres marqueurs comme les Ac anti-SLA, dont l'apport diagnostique est également d'une grande utilité pour le clinicien.

Confrontés aux données cliniques, ces différents auto-anticorps auraient donc une valeur diagnostique voire pronostique considérable face à ce type de maladies dont la prise en charge n'est guère aisée.

PERSPECTIVE

Faire des études cliniques de spécificité et de sensibilité à plus grande échelle.

Réaliser des études cliniques recherchant des traitements qui ciblent les auto-anticorps spécifiques à chaque type d'HAI.

Références

Bibliographiques

REFERENCES

CRMR constitutif MIVB-H - PNDS Hépatite Auto-Immune – Septembre 2021.

Mackay, I.R., Historical reflections on autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol, 2008.

Mieli-Vergani, G. et al. Autoimmune hepatitis. Nat. Rev. Dis. Primers 4, 18017 (2018).

Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie. Centre hépatobiliaire Paul brousse 24/03/2015 Auteur : Dr. Oriana Ciaccio, Pr. Denis Castaing.

Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer Hepatology – A clinical textbook Tenth Edition, 2020.

Les Hépatites Auto-Immunes centre hépato-biliaire paul brousse 08/10/2014 Auteur : Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée.

Formes particulières d'hépatites auto immunes : hépatite aiguë sévère et overlap syndrome Jérôme GOURNAY POST'U (2020).

Immunodot top screen : un nouveau procédé pour le dépistage des allergies - 28/11/08 A.-L. de Weck, M. Derer, G. Morrison-Smith. Laboratoires CMG 16, Grands Places 1700 Fribourg — Suisse.

Les Hépatites auto-immunes (HAI) chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients. La revue de medecine interne D. Hakem a, A. Berrah a, S. Berkane b, H. Asselah b, S. Aït-Younes c, F. Asselah c, S. Salah d, S. Merriche d, M.C. Abbadi.

L'étude sur l'hépatite auto-immune déclenchée après une hépatite virale aiguë grave faites par les docteurs [Khaoula El Montacer](#), [Wafaa Hliwa](#), [Fz El Rhaoussi](#), [Mohammed Tahiri](#), [Fouad Haddad](#), [Ahmed Bellabah](#), et [Wafaa Badre](#) publiées en septembre 2020. Pan African Medical Journal.

CHU de Marrakech les hépatopathies auto-immunes 16/06/2016 par Mlle. Mariem ELANIGR.

L'Hépatite auto-immune dans la Corne de l'Afrique étude rétrospective à Djibouti faites par Caumes Jean-Luc, Massoure Pierre-Laurent, Bougère Jacques, Grassin Frédéric.

Les hépatites auto-immunes de l'adulte au CHU Mustapha BACHA Alger dans le service de médecine interne publiées le 30 janvier 2014 par Dr M. LAHCENE, Dr N. OUMNIA, Dr N. CHIALI et Dr L. BENZAGHOU dans le [Journal Africain d'Hépatogastroentérologie](#)

Annexes

ANNEXE I

Tableau 1 : Score diagnostique du Groupe international sur l'HAI (1999)

Sexe féminin	+2
PAL/ASAT > 3 N et < 1,5	-2/+2
Gammaglobulines ou IgG	
> 20 g/l	+3
15-20 g/l	+2
10-15 g/l	+1
< 10 g/l	0
AAN, AML ou anti-LKM-1	
> 1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
< 1/40	0
Autres autoanticorps (pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-LP...)	+2
Anti-mitochondries présents	-4
Marqueurs viraux	
IgM anti-VHA ou AgHBs	-3
ARN-VHC	-3
Anti-VHC/immunoblot positif	-2
Tous les marqueurs viraux négatifs	+3
Médicaments hépatotoxiques	
Oui/Non	-4/+1
Transfusion	
Oui/Non	-2/+1
Alcool	
≤ 25 g/jour ≥ 60 g/jour	+2/-1
Maladie auto-immune associée : (malade ou parent au 1er degré) +2	
Signes histopathologiques	
Hépatite lobulaire et nécrose parcellaire	+3
Nécrose en pont	+2
Rosettes	+1
Infiltrat plasmocytaire marqué ou dominant	+1
Lésions biliaires	-3
Lésions suggestives d'une autre étiologie	-3
Phénotype HLA : B8-DR3 ou DR4	+1
Réponse au traitement	
Complète/Partielle	+2/0
Pas de réponse/Rechute à l'arrêt du traitement	-2/+3
Score diagnostique cumulé	

Pré-thérapeutique

HAI certaine > 15

HAI probable 10–5

Post-thérapeutique

HAI certaine > 17 HAI

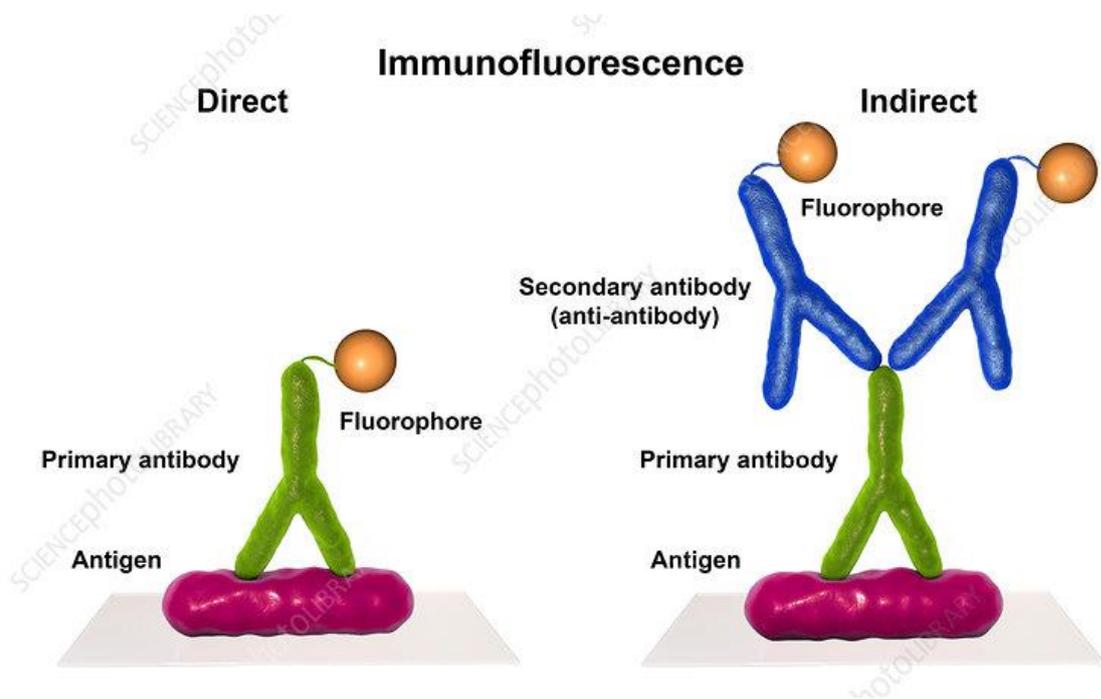
85,79% probable 12–7

ANNEXE II

Les étapes générales de l'immunofluorescence indirecte (IFI) :

1. Préparation des échantillons : Les échantillons, généralement des cellules ou des tissus prélevés sur un patient, sont fixés sur une lame de microscope ou sur une plaque de culture cellulaire.
2. Blocage des sites de liaison non spécifiques : Les échantillons sont traités avec une solution bloquante, généralement à base de sérum d'espèces non pertinentes (par exemple, sérum de chèvre ou de souris) ou de protéines (par exemple, BSA), afin de prévenir les réactions non spécifiques.
3. Ajout des anticorps primaires : Les échantillons sont incubés avec les anticorps primaires spécifiques à l'antigène d'intérêt. Ces anticorps peuvent être des anticorps monoclonaux ou polyclonaux, et ils se lient spécifiquement à l'antigène cible présent dans les échantillons.
4. Lavage : Les échantillons sont lavés pour éliminer les anticorps primaires non liés et les substances non spécifiques.
5. Ajout des anticorps secondaires marqués : Des anticorps secondaires, qui sont spécifiques à l'espèce d'origine des anticorps primaires et marqués avec des fluorochromes, sont ajoutés. Ces anticorps se lient aux anticorps primaires déjà présents sur les échantillons.
6. Lavage : Les échantillons sont à nouveau lavés pour éliminer les anticorps secondaires non liés et les substances non spécifiques.
7. Montage des échantillons : Les échantillons sont généralement montés avec un milieu de montage contenant un agent de préservation et, éventuellement, un colorant pour marquer les noyaux cellulaires.
8. Observation en microscopie à fluorescence : Les échantillons sont visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence. Les fluorochromes liés aux anticorps secondaires émettent une lumière fluorescente lorsqu'ils sont excités par une source lumineuse appropriée.
9. Analyse et imagerie : Les images des échantillons sont acquises à l'aide d'une caméra appropriée et peuvent être analysées pour détecter et quantifier la présence de fluorescence spécifique à l'antigène d'intérêt.

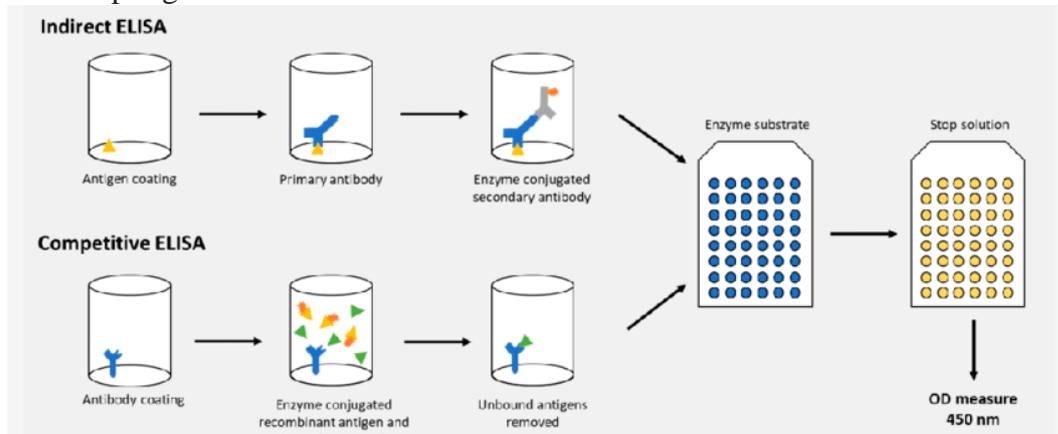
Il est important de noter que les étapes spécifiques de l'IFI peuvent varier en fonction de l'application et des protocoles de laboratoire spécifiques. Il est recommandé de suivre les instructions fournies avec les réactifs et les kits spécifiques utilisés pour l'analyse en immunofluorescence indirecte



Principe de l'immunofluorescence direct et indirecte

ANNEXE III

L'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est une méthode couramment utilisée pour détecter les anticorps spécifiques dans le sang, y compris dans le cas de l'hépatite auto-immune. Voici les étapes générales de l'ELISA :



1. Préparation de l'antigène : Dans le cas de l'hépatite auto-immune, l'antigène utilisé sera spécifique aux marqueurs de l'hépatite auto-immune, tels que l'anticorps anti-muscle lisse (SMA).
2. Revêtement de la plaque : Une plaque à puits de micro-titration est revêtue d'une solution contenant l'antigène spécifique de l'hépatite auto-immune. L'antigène adhère aux parois du puits.
3. Blocage des sites de liaison non spécifiques : Pour éviter les réactions non spécifiques, les puits sont traités avec une solution bloquante, généralement à base de protéines telles que le sérum de bovin ou l'albumine de sérum bovin (BSA).
4. Ajout de l'échantillon de sang : L'échantillon de sang prélevé (sérum) sur le patient est ajouté dans les puits. Si des anticorps spécifiques à l'hépatite auto-immune sont présents dans le sang, ils se lieront à l'antigène présent sur la plaque.
5. Lavage : Les puits sont lavés pour éliminer les substances non liées, telles que les protéines et les cellules non spécifiques.
6. Ajout de l'anticorps secondaire : Un anticorps marqué, généralement un anticorps dirigé contre les immunoglobulines humaines (IgG), est ajouté dans les puits. Cet anticorps se liera spécifiquement aux anticorps de l'hépatite auto-immune présents dans l'échantillon.
7. Lavage : Les puits sont à nouveau lavés pour éliminer les anticorps secondaires non liés.



Plaque à puits de micro-titration

8. Développement de la réaction : Un substrat chimique est ajouté dans les puits, ce qui entraîne une réaction qui génère un signal détectable, généralement un changement de couleur.

9. Arrêt de la réaction : L'arrêt de la réaction est réalisé en ajoutant un agent d'arrêt chimique qui arrête la réaction enzymatique et stabilise le signal généré.

10. Lecture des résultats : Le signal généré est mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre ou d'un autre instrument de mesure approprié. La quantité de signal détectée est corrélée à la présence et à la concentration des anticorps spécifiques à l'hépatite auto-immune dans l'échantillon.



Il est important de noter que les étapes spécifiques de l'ELISA peuvent varier en fonction du kit utilisé et des protocoles de laboratoire spécifiques. Il est recommandé de suivre les instructions fournies avec le kit ELISA spécifique utilisé pour l'analyse de l'hépatite auto-immune.

