

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



18/37

20 279

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire: Immunologie approfondie

Thème : Hépatite auto-immune.

Présenté par : DEMNATI Samiha

DHIFALLAH Siham

GUEBAI Samir

Devant le jury composé de :

Présidente : BENDJEDDOU Dalila (Pr)
Promotrice : ZERGUINE Karima (MC.B)
Examinatrice : KAIDI Souad (MA.B)
Examinateur : BOUDEN Ismail (MA.B)

Juin 2012

Remerciement

Avant tout nous rendrons grâce à Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté et la force pour réaliser ce travail de recherche.

*Nous remercions Madame **Bendjeddou D.** (professeur à l'université de Guelma), qui nous a fait l'honneur de présider le jury, et sans oublier Madame **Kaïdi S.** (Maitre assistante B) et Monsieur **Bouden L.** (Maitre assistant B), pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.*

*Nous remercions aussi de fond du Coeur notre encadreur Madame **Zergulne Karima** (Maitre de conférences à l'université de Guelma) pour sa disponibilité et pour tous les efforts qu'elle a fourni afin de nous aider à réaliser notre travail de recherche avec plaisir.*

Sans oublier également tous les enseignants de leur bienveillance et les efforts déployés durant les années de notre formation universitaire...ainsi que toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour l'élaboration de ce travail.

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
Figure 1	Facteurs génétiques et environnementaux des maladies auto-immune.	7
Figure 2	l'hépatite aigue.	14
Figure 3	l'hépatite chronique.	14
Figure 4	Présentation de la cirrhose.	15
Figure 5	le virus de l'hépatite A.	16
Figure 6	virus de l'hépatite B.	17
Figure 7	Structure du virus de l'hépatite B.	17
Figure 8	Le virus de l'hépatite C.	19
Figure 9	Les maladies auto-immunes de foie.	26
Figure 10	cirrhose biliaire primitive.(x250).	27
Figure 11	Mécanisme du maladie de wilson.	29
Figure 12	Histologie du foie après coloration	31
Figure 13	Anticorps anti-muscle lisse, aspects en immunofluorescence indirecte sur triple substrat.	35
Figure 14	Foie de rat, marquage du cytoplasme des hépatocytes, X 100.	36
Figure 15	Anticorps anti-LC1, aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat, X 100. Les hépatocytes autour des veines centra-lobulaires sont négatifs.	36

Figure 16	Auto-anticorps multiples (Aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat d'un anticorps anti-nucléaires (aspect homogène) associé à un anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine (aspect polygonal du foie), X 400).	37
Figure 17	Anticorps anti-nucléaires et anti-membrane nucléaire, aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat.	39
Figure 18	Les molécules de CMH I et II (site internet).	41
Figure 19	Mécanismes de présentation d'un auto-antigène et activation lymphocytaire T CD4+.	44
Figure 20	Compétition entre la molécule CTLA-4 et la molécule CD28 de cellule T pour l'interaction avec la molécule B7 de CPA.	45
Figure 21	Activation de cellule T et la lyse de cellule cible.	47
Figure 22	Structure chimique de l'Azathioprine.	59
Figure 23	La transplantation hépatique.	60

Liste des tableaux :

N °de tableau	Titre	Page
Tableau 01	Caractéristiques des virus hépatotropes (A, B, C, D, E).	22
Tableau 02	Caractéristiques Principales des trois types d'hépatites auto-immunes.	25
Tableau 03	Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes.	51
Tableau 04	SCORE INTERNATIONAL D'HAI (1999).	53
Tableau 05	Modalités du traitement initial selon les recommandations de l'AASLD.	56

Abréviations :

Mots	Abréviation
Alanine-Amino-Transférase .	ALAT
Affection Longue Durée .	ALD
Activité Sérique des Amino-Transférases.	ASAT
Alpha-Fœto-Protéine .	AFP
Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens .	AINS
Antécédents.	ATCD
Cirrhose Biliaire Primitive .	CBP
Glycoprotéine de Surface des cellules T qui reconnaît les antigènes présentés par les molécules du CMH II .	CD4
Glycoprotéine de surface des cellules T qui reconnaît les antigènes présentés par les molécules du CMH I .	CD8
Recepteur de faible affinité des cellules T qui interagit avec les molécules de costimulation B7 a fin de promouvoir l'activation des cellules T.	CD28
Carcinome Hépato-Cellulaire.	CHC
Complexe Majeure d'Histocompatibilité.	CMH
Cyclo-Oxygénase.	COX
Score de Child-Pugh .	CP
Cellule Présentatrice d'Antigène.	CPA
Déficit Immunitaire Commun Variable.	CVID

European Association for the Study of the Liver.	EASL
Epstein Barr Virus.	EBV
Examen Cyto-Bactériologique des Urines.	ECBU
Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.	ELISA
Gradient de Pression Hépatique.	GPH
Hépatite Auto-Immune .	HAI
Human Leucocyte Antigène.	HLA
Helicobacterpylori .	HP
Infection du liquide d'ascite.	ILA
Imagerie par Résonance Magnétique .	IRM
Anticorps Anti-Cytosolique.	LCI
Lupus Erythémateux Disséminé.	LED
Liver Kindey-Microsome	LKMI
Liver Pancreas Antigen.	LP
Model for End-stage Liver Disease.	MELD
Non Alcoholic Steato-Hepatitis.	NASH
North Italian Endoscopic Club.	NIEC
Phosphatase Alcaline.	PAL
Anticorps Anti cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles.	pACNA
Poly Morphonuclear Leucocyte white blood cell.	PML

Risque Relatif.	RR
Syndrome Hépatopulmonaire.	SHP
Syndrome Hépatorenal.	SHR
Soluble Liver Antigen.	SLA
Récepteur de Cellule T.	TCR
Tomodensitométrie.	TDM
Transplantation Hépatique.	TH
Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.	TIPS
Taux de Prothrombine.	TP
Enzyme Trans-Glutaminase Tissulaire.	TTG
Uracile, Guanine, Adénine ; (des bases azotées).	UGA
Ulcères Gastro-Duodénaux.	UGD
Varices Gastriques.	VG
Virus de l'Hépatite B.	VHB
Virus de l'Hépatite C.	VHC
Virus de l'Hépatite D.	VHD
Varices Œsophagiennes.	VO

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Table de matières :

Introduction.....	1
Chapitre 1 :L'auto-immunité	
1-Définition du concept d'auto- immunité.....	2
2-La classification des maladies auto-immune.....	2
2.1-Maladie auto-immune non spécifique d'organe ou systémique	2
2.2-Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe.....	3
3-Facteurs environnementaux et génétiques des maladies auto immunes.....	3
3.1-Facteurs génétiques.....	3
3.2-Facteurs de l'environnement.....	4
3.2.1-Age et sexe	4
3.2.2-Infection	5
3.2.3 La nature de l'auto antigènes.....	5
3.2.4-Médicament.....	5
3.2.5-L'immunodéficience.....	6
3.2.6-Autres agents physiques.....	6
4-Mécanismes fondamentaux de la tolérance de soi.....	8
4.1-L'ignorance	9
4.2-L'anergie	9
4.3-Contrôle des clones auto réactifs	9
5-La délétion et l'anergie des lymphocytes B.....	9
6-Mécanismes de développement des maladies auto-immunes	10
6.1-mimétismes moléculaires et court-circuit de la cellule T	10
6.2-régulation défectueuse mediée par les cellules Th.....	11
6.3-activations poly clonale via les antigènes microbiens.....	11
6.4-modifications des surfaces de la cellule par les microbes et les médicaments.....	11
6.5-disponibilités d'auto antigènes normalement séquestrent	12
6.6-dérégulations du réseau d'idiotypes.....	12

Chapitre 2 : Les types des hépatites

1-Définition.....	13
2-Les causes d'hépatites.....	13
3-Les hépatites virales et bactériennes.....	13
3.1-Hépatite A.....	15
3.2-Hépatite B.....	16
3.3-Hépatite C.....	18
3.4-Hépatite D.....	19
3.5-L'hépatite E.....	20
3.6-L'hépatite F (fulminante).....	20
3.7-Les autres hépatites infectieuses.....	21
3.7.1-Les hépatites vasculaires.....	21
3.7.2-Les hépatites toxiques.....	21
3.7.3-Les hépatites médicamenteuses.....	21

Chapitre 3 : l'hépatite auto-immune

1-Définition.....	23
2-Classification des hépatites auto-immunes.....	23
2.1-Hépatite auto-immune de type 1.....	23
2.2-Hépatite auto-immune de type 2.....	24
2.3-Hépatite auto-immune de type 3.....	24
2.4-Les formes particulières d'hépatite auto-immune.....	26
2.4-1 Syndrome de chevauchement ou « overlap ».....	26
2.4.1.a-La cirrhose biliaire primitive.....	26
2.4.1.b-La cholangite sclérosante primitive.....	27
2.4.2-Hépatite chronique active.....	28
2.4.2.A-L'hépatite persistante chronique.....	28
2.4.2.b-L'hépatite active chronique(HAC).....	28
2.4.3-La maladie de Wilson.....	28
3Caractéristiques Cliniques.....	30
Les signes para cliniques.....	30
Les explorations fonctionnelles hépatiques.....	30
4- Histologie.....	31

5- Evolution	32
6- Facteurs déclenchant.....	32
7- Physiopathologie.....	32
8-Anticorps fondamentaux pour le diagnostic des hépatopathies auto-immune.....	33
8.1-Anticorps anti-muscle lisse.....	33
8.2- Anticorps anti-LKM1	33
8.3- Anticorps anti-LC1	34
8.4- Auto-anticorps multiples	37
8.5-Anticorps anti-nucléaires.....	38
8.5.1- Aspects sur foie de rat	38
8.5.2- Aspects sur cellules HEP-2	38
9- Les auto-antigènes.....	39
9.1-La présentation de l'antigène.....	40
9.1.1-Les molécules HLA de classe I	41
9.1.2-Les molécules HLA de classe II	41
10-Les prédispositions génétiques.....	42
10.1-Le complexe auto-antigène/HLA de classe II.....	43
10.2-L'activation lymphocytaire T.....	43
10.2.1-Les cytokines	45
10.2.2-La lyse hépatocytaire	46
11-Épidémiologie	48
11.1-Fréquence	48
11.1.1-Répartition selon l'âge	49
11.1.2-Répartition selon le sexe	49
12- Diagnostic des hépatites auto-immunes	49
12.1-Critères diagnostiques négatifs	49
12.2-Critères diagnostiques positifs.....	49
12.3-Score diagnostique d'hépatite auto-immune	51
13- Le traitement de l'hépatite auto-immune	54
13.1-But du traitement.....	54
13.2-Indications du traitement.....	54

13.2.1-Indications absolues.....	54
13.2.2-Indications relatives.....	54
13.2.3-Absence d'indication.....	55
13.3-Modalités du traitement.....	55
13.3.1- Traitement initial.....	55
13.3.2- Traitement d'entretien.....	58
14-La transplantation hépatique.....	59
Conclusion.....	61
Références bibliographiques.....	61
Résumés.	
Glossaire.	

Produced with ScanTOPDF

Introduction

Produced with ScantOPDF

Introduction:

L'hépatite auto-immune est décrite pour la première fois, par Mc Kay et ses collaborateurs en 1956 sous le terme d'hépatite « lupoïde », ils ont bénéficié de progrès continus au cours des quarante dernières années, dans leurs descriptions cliniques, biologiques et histologiques. Ceci grâce à l'identification des virus des hépatites virales B et C, notamment du virus de l'hépatite C et au perfectionnement des techniques de détection des auto-anticorps.

Les hépatites auto-immunes sont des affections rares et constituent 3 à 5% des hépatites chroniques[11].

Elles atteignent principalement la femme jeune, mais n'épargnent pas le sexe masculin et comportent deux pics de fréquence, l'un dans l'enfance et l'adolescence, l'autre après la ménopause vers la soixantaine.

Actuellement l'identification en immunofluorescence indirecte des différents auto-anticorps présents dans le sérum des patients permet la définition de deux principaux types d'hépatites auto-immunes reconnus par l'ensemble des hépatologues et immunologistes : l'hépatite auto-immune de type I caractérisée par la présence des anticorps anti muscle lisse de spécificité anti-actine et des anticorps antinucléaires. D'un autre côté, L'hépatite auto-immune de type II caractérisée par la présence des anticorps anti microsome de foie et de rein (LKM-1).

Les hépatites auto-immunes peuvent s'associer à d'autres maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, diabète insulino-dépendant. En l'absence de traitement, l'évolution est défavorable et se fait vers la cirrhose avec ses complications : hypertension portale, hémorragie digestive et rarement carcinome hépatocellulaire. La corticothérapie constitue le traitement de choix [21].

Les objectifs de ce travail sont :

- connaître les hépatites auto- immunes, la classification et les différents types.
- connaître leur origine.
- cerner les maladies associées à cette maladie.
- déterminer les mécanismes de réaction du système immunitaire avec cette maladie.
- déterminer le diagnostic et le traitement.

Chapitre 1 :

L'auto-immunité

Produced with ScanTopDF

Le système immunitaire est capable de développer une réponse immunitaire contre pratiquement toutes les molécules et cellules étrangères. La capacité de répondre à l'antigène du soi est présente chez tous les individus, mais dans la plupart des cas ces réponses conduisent à la tolérance ou à l'anergie, ce qui indique que des mécanismes doivent exister pour empêcher ou diminuer les réponses immunitaires. De plus, les cellules B et T auto réactives ainsi que les auto-anticorps sont présents chez les individus ne présentant pas de maladies auto-immunes, démontrant amplement que l'auto-réactivité toute seule est insuffisante pour développer une maladie.

Les mécanismes qui empêchent ou inhibent les réponses auto-immunes comprennent l'inactivation ou la déletion des cellules B et T auto-réactives, la suppression active par les cellules ou les cytokines, les interactions idio-anti-idiotypique et les hormones surrénales immunosuppressives, les glucocorticoïdes. Lorsque les mécanismes d'inhibition font défaut ou sont dépassés, une réponse dirigée contre l'antigène du soi peut survenir, conduisant à des maladies auto-immunes. Donc ces dernières sont le résultat de l'échec des mécanismes qui maintiennent la tolérance des cellules B et T vis-à-vis du soi. En effet, un individu donné peut développer plus d'une maladie auto-immune.

1- Définition du concept d'auto-immunité :

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérances qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. Donc, les maladies auto-immunes surviennent quand le système immunitaire perd sa capacité de distinguer le soi du non soi.

2- La classification des maladies auto-immunes: (Roitt et Rabson, 2002)

Ces maladies peuvent être divisées en:

2.1-Maladie auto-immune non spécifique d'organe ou systémique :

Ces maladies ne sont pas localisées à un seul organe mais sont dirigées préférentiellement contre certains tissus, exemple :

- ❖ Lupus systémique.
- ❖ Syndrome de Gougeront-Sjogren.
- ❖ Polyarthrite rhumatoïde.

- ❖ Sclérodermie.
- ❖ Polymyosite et dermatopolymyosite.
- ❖ Connectivite mixte.
- ❖ Vascularité primitive.
- ❖ Poly chondrite atrophiant.

2.2- Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe:

Sont localisées à un seul organe, exemple :

- ❖ diabète auto-immune.
- ❖ Hépatopathies auto-immunes.
- ❖ Myasthénie.
- ❖ Maladies bulleuses auto-immunes.
- ❖ Vitiligo.
- ❖ Uvéite auto-immune.
- ❖ Rétinite auto-immune.
- ❖ Cytopénies auto-immunes.

3- Facteurs environnementaux et génétiques des maladies auto immunes:

Les maladies auto immunes sont multifactorielles car leur développement dans la majorité des cas, résulte de combinaisons de facteurs prédisposant ou contribuant. Les maladies auto immunes sont causées par des facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement (Roitt et Rabson, 2002) (Figure1).

3.1- Facteurs génétiques:

Les phénomènes auto-immunes spécifiques à l'antigène sont fréquents dans certaines familles par exemple les anticorps réactifs thyroïdiens sont plus fréquents chez les personnes appartenant à une famille ayant une maladie thyroïdienne auto immune que chez la population générale. Le rôle des CMH est prouvé par l'association forte entre HLA et l'incidence de certaines maladies auto immunes. La possession d'un haplotype HLA particulier prédispose les membres de la famille à des maladies particulières. Le polymorphisme et/ou les mutations de plusieurs autres gènes impliqués dans la suppression ou l'activation des lymphocytes jouent un rôle important par exemple chez les souris auto-immunes lpr, une mutation autosomique

récessive dans le gène de l'apoptose Fas conduit à une lymphadenopathie progressive et une hypergammaglobulinémie avec production de multiples anticorps lupus like.

La contribution génétique aux maladies auto-immunes implique presque toujours de multiples gènes. Cependant, il existe tant chez l'homme que chez l'animal plusieurs anomalies touchant un seul gène qui peuvent conduire à des maladies auto-immunes. L'auto-immunité atteignant plusieurs organes du système endocrinien semble être transmise de façon autosomique dominante dans quelques familles, parmi lesquelles ce type de maladies qui est fortement lié à l'haplotype assez commun HLA I B8 DR3.

En plus de ces syndromes auto-immuns polyendocriniens, il existe quelques anomalies de gènes uniques à savoir les déficits de l'apoptose ou la rupture de l'anergie.

Des études de la génétique moléculaire de système CMH/HLA ont permis de préciser la relation entre HLA et les maladies auto-immunes, certains de ces derniers sont associés à la présence d'un ou plusieurs acides aminés à une position précise de la molécule HLA et les allèles qui ne possèdent pas ces acides précis à cette position vont déterminer des infections avec des taux élevés (figure 1).

3.2- Facteurs de l'environnement:

3.2.1- Âge et sexe :

Les auto-antigènes sont plus répandus chez les sujets âgés, en raison d'une immuno-régulation moins rigoureuse par le système immunitaire âgé. En effet, les maladies auto-immunes observées chez les enfants sont rares.

De même, une forte prévalence de maladies auto-immunes est observée chez les femmes adultes par rapport à l'homme.

Il s'agit d'une prédisposition génétique mais cette prévalence accrue chez les femmes dépend fortement aux hormones, de nombreuses observations expérimentales impliquent les œstrogènes dans le déclenchement de ces pathologies, l'ovariectomie ou le traitement par la testostérone prévient l'auto-immunité spontanée dans des modèles animaux, en particulier les modèles de lupus érythémateux disséminés (LED), par contre l'administration d'œstrogène favorise l'apparition de la maladie. De même, les souris mâles résistent mieux au développement de la maladie et perdent cette résistance si elles sont castrées. De plus, la prolactine stimule

également les mécanismes immunitaires en particulier la fonction des lymphocytes T. Le taux de prolactine s'élève immédiatement après la grossesse, ce qui pourrait expliquer la tendance de certaines maladies auto-immunes en particulier l'arthrite rhumatoïde, à se développer à ce moment.

Pris ensemble, ces faits confirment que le système neuroendocrinien joue un rôle important dans le développement de ces maladies (figure 1).

3.2.2- Infection :

Plusieurs agents infectieux (EBV, streptocoque, paludisme, ...) sont liés à des maladies auto-immunes particulières. L'arthrite de Lyme par exemple est initiée par une infection chronique par les spirochètes du genre *Borrelia burgdorferi* qui sont transmis à l'homme par les tiques du cerf et des rongeurs.

Certains antigènes microbiens ont aussi des structures similaires aux antigènes du soi et provoquent des réponses auto-immunes.

3.2.3- La nature de l'auto-antigène:

Les auto-antigènes cibles pour ces maladies peuvent être des molécules de la surface cellulaire intra-cytoplasmiques, nucléaires ou sécrétées. Elles sont souvent des protéines hautement conservées telles que les protéines du stress, les enzymes ou leurs substrats. Les auto-antigènes cibles sont souvent des enzymes, par exemple dans les maladies cœliaques l'enzyme transglutaminase tissulaire (tTG) est un auto-antigène et son substrat, la gliadine (une protéine de blé) est le facteur déclenchant de la maladie. Les anticorps des protéines de blé et de tTG sont présents chez les patients ayant cette maladie. Cependant la suppression de cette protéine de blé du régime alimentaire conduit à la suppression de la réponse immunitaire contre l'tTG alors que l'tTG reste présent.

3.2.4- Médicaments:

Certains médicaments peuvent déclencher des réactions auto-immunes par des mécanismes inconnus. Par exemple les anticorps anti-nucléaires apparaissent dans le sang de la grande majorité des patients recevant un traitement prolongé à base de procainamide pour les arythmies ventriculaires cardiaques, presque 10% développent le syndrome Lupus-Like qui disparaît avec l'interruption du traitement.

3.2.5-L'immunodéficience:

Une réponse immunitaire déficiente peut favoriser la persistance d'une infection ou d'une inflammation. Ceci est confirmé par l'observation de ces déficits immunitaires associés à des anomalies auto-immunes, par exemple les patients déficients en C2, C4, C5 et C8 ont une incidence élevée de maladies auto-immunes.

3.2.6-Autres agents physiques:

Il est bien connu que l'exposition aux rayons ultraviolets peut provoquer des inflammations, chez les patients atteints de LED, ces rayons aggravent vraisemblablement des phénomènes auto immunes préexistant et ne sont pas probablement des agents étiologiques véritables. Ils pourraient amplifier les symptômes du LED soit en causant la libération de radicaux libres qui modifient la structure des antigènes du soi augmentant ainsi leurs immunogenicite de manière plus subtile, soit en entraînant l'apoptose des cellules cutanées, ce processus s'accompagne de l'expression à la surface cellulaire d'auto-antigènes lupiques associés a la photosensibilité(figure I).

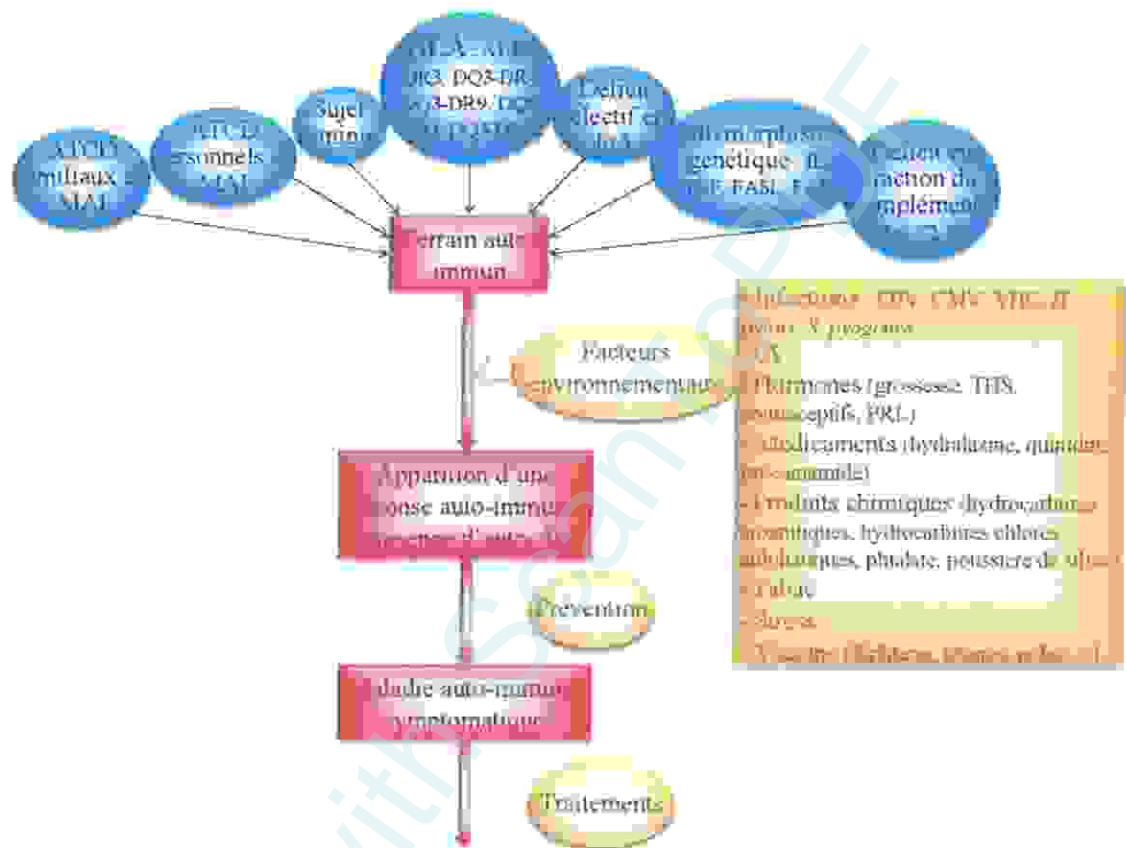


Figure 1: Facteurs génétiques et environnementaux des maladies auto-immunes [1]

De nombreux facteurs (principalement d'origine génétique) permettent de définir un terrain auto-immun qui correspond à la prédisposition à développer une maladie auto-immune.

Des facteurs environnementaux sont toutefois impliqués dans l'apparition d'une réponse auto-immune : il est conseillé de limiter l'exposition à ces facteurs chez les sujets présentant un fort terrain auto-immun.

Sous l'influence des facteurs constitutionnels et environnementaux, le système immunitaire développe une réaction contre un antigène du soi et on observe l'apparition dans le sang d'auto-anticorps.

La détection des auto-anticorps peut précéder l'apparition des signes cliniques de la maladie et permettre ainsi la mise en place de mesure de prévention primaire (aspirine en cas d'anticorps anti-phospholipides ...).

La réaction auto-immune provoque progressivement des lésions organiques qui se traduisent par l'apparition de signes cliniques. Des thérapeutiques sont mises en place pour limiter la réaction auto-immune ou réduire les atteintes symptomatiques.

4-Mécanismes fondamentaux de la tolérance de soi: (Haeney *et al.*, 2004).

La tolérance est un état de non réponse immunitaire à un antigène et elle est spécifique à cet antigène, il s'agit d'un phénomène actif induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants. C'est la tolérance de soi ou auto tolérance, ceci affecte les cellules B et T mais plus particulièrement les cellules T. La tolérance des cellules T est induite dans le thymus essentiellement par délétion clonale des clones de cellule T auto réactives. le répertoire des cellules T est un effet façonné par le double jeu des sélections positives puis négatives, dans un premier temps, dans le cortex thymique, les lymphocytes ayant acquis des TCR fonctionnels vont être sauvés d'une mort programmée apoptique si ces récepteurs se lient faiblement avec les molécules de CMH exprimées sur les cellules épithéliales thymiques, c'est la sélection positive, elles concerne des cellules T CD4/CD8 qui deviennent alors des TCD4 ou TCD8 selon qu'elles ont reconnues une molécules de classe II ou de classe I, respectivement. Dans un second temps les cellules CD4 ou CD8 qui reconnaissent, semble-il avec une assez forte avidité, un épitope du soi présente a la jonction cortico-médullaire par des cellules dendritiques ou des macrophages, en association avec une molécule du CMH, sont éliminées par apoptose. C'est la sélection négative ou délétion clonale. Ainsi, la majorité des clones T auto-réactives sont éliminés. Cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique, soit parce que l'auto-antigène correspondant n'est pas exprimé dans le thymus (auto-antigène séquestre), soit parce que l'épitope en question n'est pas reconnu avec une avidité suffisante (ces épitopes sont appelés cryptiques par opposition aux épitopes immuno-dominants). Trois mécanismes additionnels contribuent à l'auto tolérance : en contrôlant les clones des cellules T ayant échappés à la délétion clonale thymique.

4.1- L'ignorance :

L'ignorance ou indifférence des cellules T, elle concerne les épitopes présentes par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les cellules T peuvent entrer en contact avec eux sans les identifier, puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH.

4.2-L'anergie :

C'est un état de non réponse spécifique induit dans les lymphocytes T par une stimulation antigénique spécifique non accompagnée par des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigène. Ces molécules sont exprimées essentiellement par des cellules présentatrices activées, en leur absence, le lymphocyte T n'est pas morte mais fonctionnellement inactives.

4.3-Contrôle des clones auto-réactifs :

Par des lymphocytes suppresseurs qui paraissent former de réseau analogue au réseau idiotypique des anticorps.

5-La délétion et l'anergie des lymphocytes B :

Elles peuvent survenir au niveau central (moelle osseuse) ou périphérique (ganglion lymphoïdes, rate,...). En effet, la tolérance des cellules B est moins efficace que la tolérance des cellules T. De nombreux lymphocytes B persistent dans l'organisme, cependant, la pleine activation des cellules B nécessite la coopération de cellule T spécifique d'un autre épitope (dit épitope porteur) de la même molécule, le lymphocyte T fournit au lymphocyte B un deuxième signal (le premier est donné par la reconnaissance de l'épitope dit *hapténique* par le récepteur B), donc, en l'absence de T auto réactives fonctionnels, les B auto réactives ne secrètent guère d'auto- anticorps : ce sont les anticorps dit naturels de type IgM.

Donc, l'auto-tolérance repose essentiellement sur la tolérance des lymphocytes T qui peuvent être court-circuitée de différentes manières, fournissant alors aux lymphocytes B le deuxième signal nécessaire à la production de grandes quantités d'auto-anticorps potentiellement pathogènes.

Lors de la maturation des cellules B dans la moelle osseuse, la délétion clonale et l'inactivation des cellules B dirigées contre le soi préviennent l'émergence de cellules porteuses

de récepteurs capables de lier les molécules présentes dans le plasma ou à la surface des cellules humaines. Des mécanismes supplémentaires sont mis en jeu pour empêcher l'activation des cellules B par des antigènes tissulaires non exprimés dans la moelle osseuse. Le contrôle le plus important est exercé par la tolérance des cellules T, en d'autres termes, en l'absence de toute fonction auxiliaire. Lorsque la cellule B est stimulée par un auto-antigène, elle migre dans la zone des cellules T du tissu lymphoïde secondaire, si les cellules T auxiliaires activées ne sont pas disponibles, les cellules B activées par l'antigène meurent par apoptose.

6-Mécanismes de développement des maladies auto-immunes : (Haeney *et al.*, 2004).

Ils peuvent inclure : le mimétisme moléculaire, la régulation déficiente de la réponse anti-soi à travers les cellules Th1 et Th2 (dérégulation de la production de cytokines), l'activation polyclonale, la modification des antigènes du soi par les agents infectieux, le changement dans la disponibilité de l'antigène du soi et la dysrégulation du réseau d'idiotype.

6.1-Mimétismes moléculaires et court-circuit de la cellule T :

La réponse immunitaire adaptative contrôle continuellement les infections auxquelles elle répond en conséquence. Dans certains cas, cependant, une réponse peut être produite contre un épitope qui est identique ou presque identique dans le microbe et dans le tissu de l'hôte, conduisant à une attaque sur le tissu de l'hôte par les mêmes mécanismes effecteurs qui sont actifs pour éliminer l'agent pathogène. Par exemple la maladie cardiaque rhumatismale qui est due à un épitope qui est commun au muscle cardiaque et au streptocoque. Dans ce cas, les cellules B auto-réactives énergisées (et qui réagissent de manière croisée avec la bactérie) peuvent être réactivées en recevant des signaux co-stimulants des cellules T spécifiques du microbe. La cellule B interagit avec l'antigène microbien et présente les peptides microbiens aux cellules T spécifiques qui fournissent ensuite de l'aide et activent les cellules B auto réactives. Celles-ci peuvent également être activées si l'antigène microbien forme un complexe avec l'auto antigènes et présente les peptides microbiens aux cellules T et la cellule T spécifique à un microbe fournira de l'aide à la cellule B auto réactive sous forme de molécules costimulantes et de cytokines conduisant à la rupture de la tolérance (Haeney *et al.*, 2004).

6.2-Régulation défectueuse mediée par les cellules Th :

Une dérégulation du réseau des cytokines peut conduire à une activation des cellules T auto-réactives ; ceci est démontré expérimentalement par l'introduction d'un transgène contenant celui de l'IFN γ et un promoteur de l'insuline entraîne une forte expression et sécrétion d'IFN γ par les cellules pancréatiques, ceci provoque l'augmentation d'expression des molécules de classe 2 du CMH et l'activation des cellules T auto réactives selon un mécanisme encore inexpliqué ou semble intervenir des APC professionnelle activées par des cytokines. Les cellules T activées peuvent alors induire la destruction des cellules B. Il s'agit d'une véritable auto agression comme la montre la rapide destruction des cellules B appartenant à un greffon d'ilots syngéniques (génétiquement identiques) normaux (sans transgène), ce qui démontre que les cellules T auto réactives spécifiques du pancréas ont bien été induites (Roitt et Rabson, 2002).

6.3-Activation poly clonale via les antigènes microbiens :

Certains microbes ou leurs produits activent les lymphocytes indépendamment de leur spécificité antigénique. Par exemple infection par l'EBV qui a été liée à l'auto-immunité dans certains groupes d'individus infectés. La majorité des patients ont une mononucléose infectieuse causée par l'EBV et développent des auto-anticorps IgM contre plusieurs antigènes cellulaires, incluant L'ADN.

6.4-Modification des surfaces de la cellule par les microbes et les médicaments :

Les antigènes étrangers peuvent être absorbés sur les surfaces des cellules ou réagir chimiquement avec les antigènes de surface à la manière de pseudo haptènes afin d'altérer leur immunogénéité, une situation auto-immun like survient lorsque des antigènes microbiens sont activement exprimés sur les surfaces des cellules infectées ou transformées, spécialement durant l'infection virale, bien que la réponse immunitaire qui se développe postérieurement conduit forcément à la suppression de ces cellules infectées, dans certains cas, la destruction du tissu associé à l'élimination de ces antigènes peut conduire à une maladie médiée immunologiquement qui est plus sévère que l'infection elle-même. Par exemple : la thrombopénie est provoquée par les infections virales mais aussi par les médicaments (Roitt et Rabson, 2002).

6.5-Disponibilité d'auto-antigènes normalement séquestrés :

Puisque l'induction de la tolérance survient principalement au cours du développement embryonnaire, les auto-antigènes qui sont absents ou anatomiquement, séparés (séquestrés) du système immunitaire durant cette période ne sont pas reconnus comme soi. Ces auto-antigènes sont soit présents en quantités très faibles pour stimuler l'auto immunité ou sont séquestrés dans des sites immunologiquement privilégiés. Plus tard au cours de la vie, ces auto-antigènes peuvent être libérés après un traumatisme ou une infection. Ils stimulent ensuite les lymphocytes qui ont échappé à la tolérance, et provoquent le développement de la maladie auto-immune. Les auto-antigènes qui répondent à ce modèle sont ceux trouvés dans le cristallin de l'œil, le système nerveux central, la thyroïde et les testicules.

6.6-Dérégulation du réseau d'idiotypes :

Un autre mécanisme par lequel les auto-anticorps peuvent survenir est l'échec du contrôle idiotypes/anti-idiotypie. Les anticorps anti idiotypiques résultant d'une réponse immunitaire à une hormone pourraient interagir avec l'hormone, et donc initier la maladie. Par exemple : le développement d'auto-anticorps anti récepteurs de l'insuline et de l'acétylcholine.

Chapitre 2:

Les Types des hépatites

Produced with ScanPDF

1-Définition:

Hépatite est un état de santé défini par l'inflammation du foie et caractérisée par la présence de cellules inflammatoires dans le tissu de l'organe. Son nom vient du grec : *hépat*, qui signifie *le foie*, et le *suffixe: ite* signifie «inflammation» [2].

L'hépatite désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie. Les formes les plus connues étant les formes virales (notées de A à G) et alcoolique (Quaranta *et al.*, 1995). Mais l'hépatite peut aussi être due à un trouble du système immunitaire de l'organisme. L'hépatite est dite aiguë (Figure 2) lors du contact de l'organisme avec le virus et chronique (Figure 3) lorsqu'elle persiste au-delà de 6 mois après le début de l'infection. L'hépatite peut évoluer ou non vers une forme grave ou fulminante, une cirrhose (Figure 4) ou un cancer.

2-Les causes d'hépatites :

Les causes d'hépatites sont multiples. Elles peuvent être virales, vasculaires, toxiques, auto-immunes [3].

3-Les hépatites virales et bactériennes : (Tableau 1)

Ce sont des infections de l'organisme, par des virus qui ont la particularité de toucher plus particulièrement le foie et détruisant des hépatocytes. On décrit le plus souvent les hépatites A, B, C, ...G. Ces hépatites sont plus ou moins aiguës et graves, celles posant statistiquement le plus de problèmes étant les hépatites B et C.

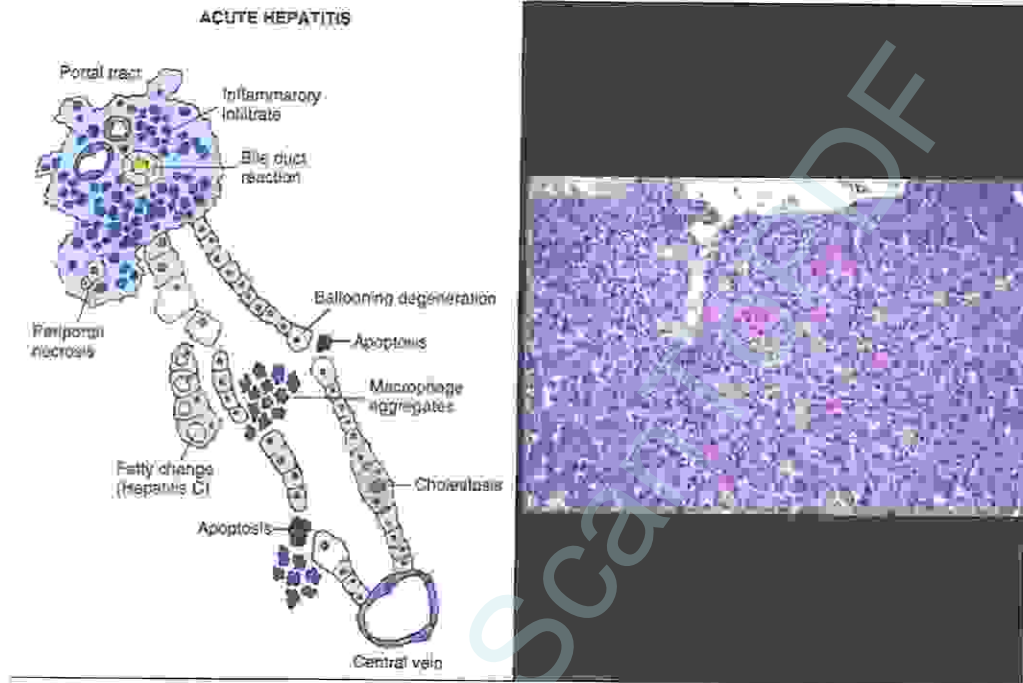


Figure 2 : l'hépatite aiguë [4]

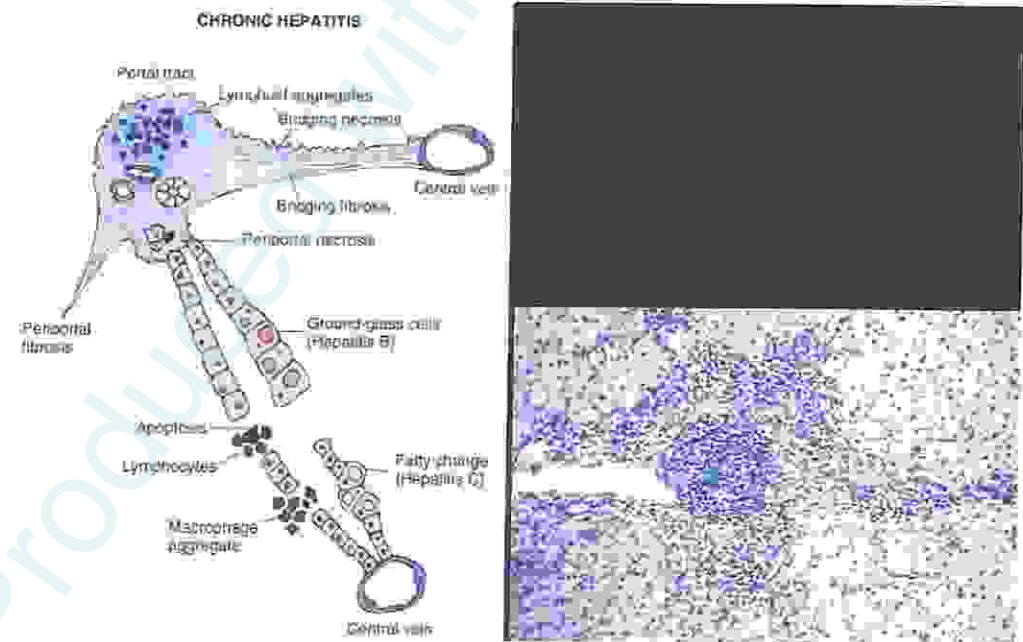


Figure 3 : l'hépatite chronique [4].

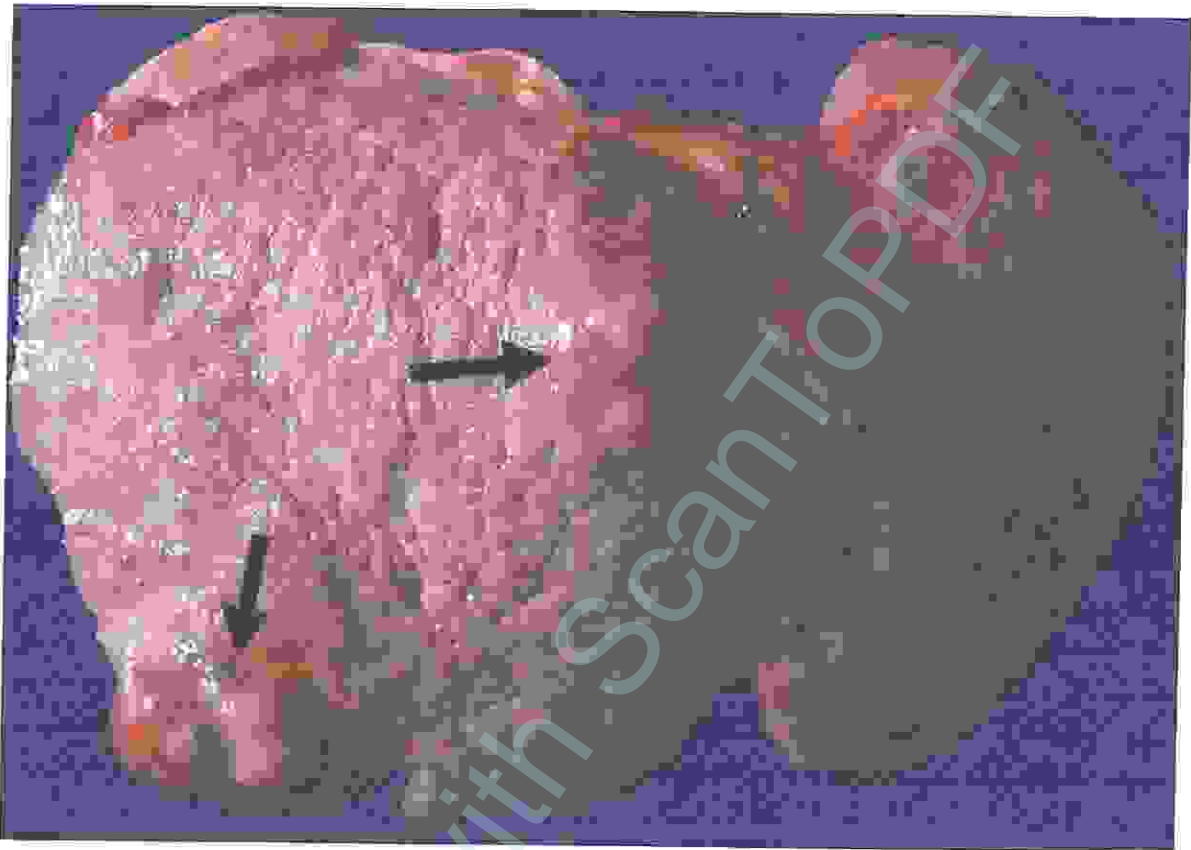


Figure 4: Présentation de la cirrhose [8].

3.1-Hépatite A : (Figure 5)

L'hépatite A est une maladie infectieuse due à un virus (virus de l'hépatite A ou VHA) appartenant à la famille des *Picornavirus* ou *Entérovirus* à ARN, du genre *Heparnavirus*. Le virus de l'hépatite A pénètre le plus souvent dans l'organisme par voie digestive et la transmission du virus se fait par ingestion d'eau ou d'aliments, habituellement contaminés par les selles de malades.

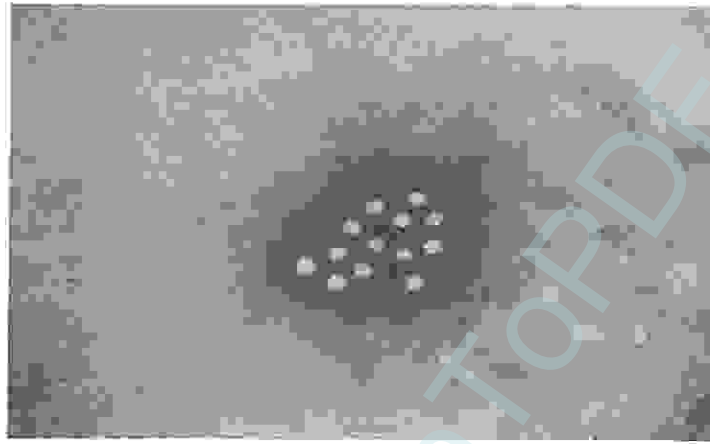


Figure 5 : le virus de l'hépatite A [6].

3.2-Hépatite B : (Figure 6 et 7)

L'hépatite B est une hépatite virale due à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Ce dernier est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*.

Il s'agit d'un virus à ADN double brin comporte trois antigènes importants: l'antigène de surface (AgHBs), l'antigène associé à la capsid (AgHBc), et l'antigène (AgHBe) situé à l'intérieur de la capsid. (Collier et Oxford, 2000)

Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain et la contagiosité élevée du virus est 50 à 100 fois supérieure à celle du virus du Sida (VIH).

La période d'incubation varie de 45 à 180 jours, mais la moyenne est de 60 à 90 jours, la durée pouvant augmenter ou diminuer selon la gravité de l'infection.

— Le risque de décès par cirrhose ou cancer du foie dus au virus de l'hépatite B est approximativement de 25% chez le porteur adulte chronique si l'infection a eu lieu pendant l'enfance.

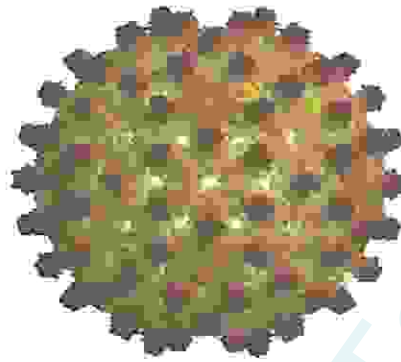


Figure 6 : le virus de l'hépatite B [7].

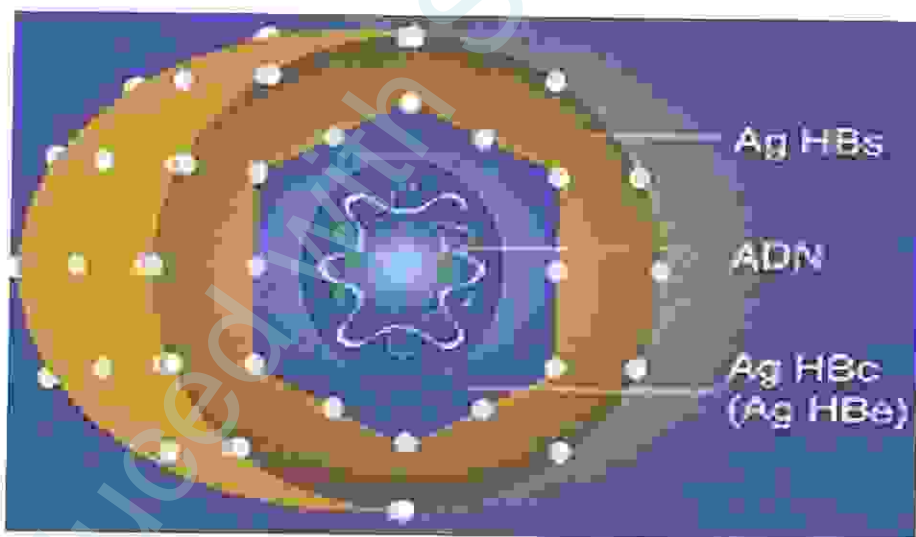


Figure 7 : la structure du virus de l'hépatite B [8].

La transmission du VHB se fait par l'intermédiaire des liquides et sécrétions biologiques. Les principaux modes de transmission sont les rapports sexuels, les injections chez les toxicomanes, les transfusions sanguines à risques, la transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement et le contact étroit avec une personne infectée (Wright et Lau, 1993).

— L'infection par le virus d'Hépatite B peut, soit être aiguë (guérison spontanée) soit chronique (évoluant à long terme). Les personnes dont le système immunitaire peut contrôler l'infection guérissent spontanément dans un délai d'une semaine à plusieurs mois.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour traiter l'hépatite B.

3.3-Hépatite C : (Figure 8)

C'est une maladie infectieuse souvent chronique (dans plus de 70% des cas) qui atteint le foie et provoque une inflammation, cette hépatite virale est causée par le virus de l'hépatite C. C'est un virus à ARN de la famille de *Flaviviridae*.

— On distingue l'hépatite C aiguë si elle dure moins de 3 mois ; et l'hépatite C chronique (dans plus de 85% des cas) si elle dure plus que 6 mois.

— Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet par contact de sang à sang. L'infection est caractérisée cliniquement par une période d'incubation d'environ 50 jours. Il n'existe aucun vaccin disponible contre l'hépatite C. Les symptômes de l'infection peuvent être contrôlés médicalement. Bien que la prise en charge médicale précoce soit utile, les personnes atteintes d'une infection par le VHC ne présentent souvent que des symptômes bénins et, par conséquent, ne sont pas demandeuses d'un traitement.

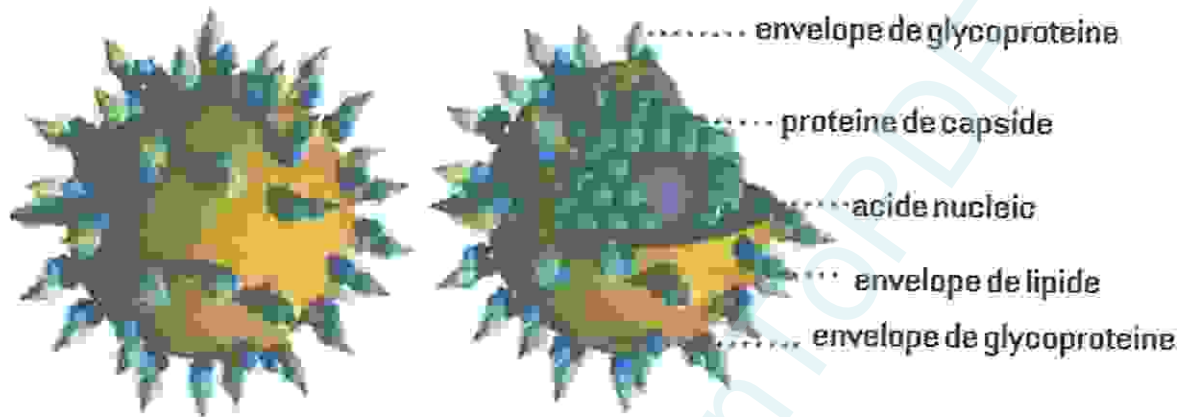


Figure 8: Le virus de l'hépatite C [9].

3.4-Hépatite D :

L'Hépatite D est une maladie provoquée par un petit virus à ARN circulaire (virus de l'hépatite delta ou virus de l'hépatite D, VHD de la famille des *Viroïdes*, Ce virus est de petite taille et contient un ARN partiel que les spécialistes en virologie appellent également défectif ne pouvant se répliquer qu'à condition d'être en présence du virus de l'hépatite B.

Le virus de l'hépatite D est peut-être le plus unique de tous les virus de l'hépatite, ainsi que la plus virulent. Et nécessite le revêtement extérieur de virus de l'hépatite B appelé la surface antigène afin de se reproduire dans un hôte humain.

Le virus infecte actuellement 15 millions dans le monde, presque tous des adultes, et il est plus commune parmi les consommateurs de populations d'utilisateurs de drogues.

L'hépatite D est une maladie transmissible par le sang et se transmet principalement par l'exposition à une personne infectée avec le sang ou les liquides corporels. De même, la transmission mère- enfant est rare. Les scientifiques estiment que la période d'incubation varie entre (30 - 45) jours.

Parce que le virus de l'hépatite D est dépendant du virus de l'hépatite B pour la répllication, l'hépatite D peut être évitée par la prévention de l'hépatite B par la vaccination de

routine ou par l'administration du vaccin contre la globuline B. Cependant, il n'existe aucun vaccin qui empêche l'hépatite D chez les personnes chroniquement infectés par le VHB.

3.5-L'hépatite E :

L'Hépatite E est une hépatite virale provoquée par une infection par le virus de l'hépatite E (VHE) de la famille de *Calicivirus*. L'infection par ce virus a été décrite pour la première fois en 1955 au cours d'une épidémie à New Delhi, en Inde (Krawczynski et Bradly, 1989).

L'hépatite E est très répandue dans la plupart des pays en développement et fréquente dans tous les pays au climat chaud. Elle se propage principalement par le biais de la contamination fécale de l'approvisionnement en eau ou en nourriture.

On estime que la transmission interhumaine n'est pas courante. Rien n'indique que la transmission puisse se faire par les voies sexuelles ou transfusionnelles.

Actuellement, il n'existe aucun vaccin pour prévenir l'hépatite E même l'immunoglobuline préparée à partir de plasma prélevé. De même, jusqu'à présent, il n'existe aucun traitement pour l'hépatite E (Krawczynski et Bradly, 1989).

3.6-L'hépatite F (fulminante):

Le virus de l'Hépatite F est un virus à l'existence hypothétique et qui serait responsable d'une forme d'hépatite virale. Plusieurs virus candidats pour l'hépatite F ont émergé dans les années 1990, mais aucun des cas rapportés n'a été suffisamment étayé.

Le virus a été nommé virus de l'hépatite F, ou virus de Toga. D'autres investigations n'ont pas confirmé l'existence du virus et il a été irradié de la liste des virus responsables d'hépatite infectieuse.

Une hépatite fulminante est définie par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 % (marqueur de l'insuffisance hépatocellulaire) associé à une encéphalopathie hépatique.

On parle d'hépatite fulminante si l'encéphalopathie apparaît dans les deux semaines suivant l'ictère, et d'hépatite subfulminante si le délai est deux à douze semaines.

Les principales causes d'hépatite fulminante sont : virales, Toxiques, Médicamenteuses, d'origine indéterminée, la maladie de Wilson, Hépatite auto-immune.

Le traitement étiologique dépend de la cause et reste limité : aciclovir en cas d'hépatite virale due au virus de l'herpès, extraction fœtale en cas de stéatose aiguë gravidique, N-acétylcystéine en cas d'intoxication au paracétamol.

La prise en charge de l'hépatite fulminante reste essentiellement symptomatique.

3.7-Les autres hépatites infectieuses :

Pratiquement toutes les affections bactériennes peuvent donner des hépatites notamment : tuberculose, syphilis, brucellose, légionelloses, staphylococcies, affections à clostridium

3.7.1-Les hépatites vasculaires :

Les hépatites vasculaires correspondent soit à des infarctus du foie, soit à des stases veineuses, c'est à dire des blocages de la circulation en aval du foie. Cela peut être une insuffisance cardiaque, une thrombose portale (obstruction par un caillot de la veine qui va du foie au cœur) ou une compression de cette veine avec blocage du flux sanguin dans le foie. Le problème pour le médecin est le diagnostic en cas de blocage, compression ou infarctus, et le traitement de la cause.

3.7.2-Les hépatites toxiques :

Les hépatites toxiques peuvent être liées à des empoisonnements. La plus fréquente est l'intoxication alcoolique. Les solvants sont aussi en cause (tétrachloréthylène, chloroforme). Le phosphore et le chlore de vinyle sont également dangereux. La maladie de Wilson est une maladie héréditaire caractérisée par des dépôts de cuivre entre autre sur le foie. Elle génère une hépatite qui peut s'associer à une cirrhose, et des troubles neurologiques.

3.7.3-Les hépatites médicamenteuses :

Elles s'apparentent aux hépatites toxiques. Beaucoup de médicaments peuvent induire des hépatites en cas de surdosage, c'est le cas du paracétamol. Les chimiothérapies anticancéreuses induisent régulièrement des hépatites passagères et réversibles. Tous les médicaments métabolisés par le foie peuvent induire, à dose normale, des hépatites chez des sujets prédisposés, sensibles, ou accumulant les risques (alcool, autres médicaments). Il suffit le plus souvent de les arrêter.

Le médicament ou leur métabolite peut se combiner avec un composant de la membrane des hépatocytes ou dénaturer un antigène du soi dans chaque cas se forme un nouvel antigène qui n'est plus toléré par le système immunitaire [10].

Tableau 1 : Caractéristiques des virus hépatotropes (A, B, C, D, E) : (Eugene *et al.*, 2004)

	A	B	C	D	E
Famille	Picornavirus	Héparna-Virus	Flavivirus	Viroïdes	Calicivirus
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Sang	-(bref)	+++	+++	+++	+(bref)
Selles	-	0	0	0	+
Transmission	Oro-fécale	Parentérale Sexuelle Mère-Enfant	Parentérale+++ Sexuelle+- Mère-Enfant	Parentérale Sexuelle Mère-Enfant	Oro-fécale
Incubation (jour)	15-60	30-120	15-90	30-45	10-40
Fulminantes	<5p1000	1%	0(?)	5%	<5p1000 20% (c)
Chronicité	Non	5%(adulte) 90% Nouveau-né	75 à 85% Aigue Tétérique 50%	<5% (a) 90% (b)	Non

- a. En cas de coinfection VHB-VHD.
 b. En cas de surinfection VHB-VHD.
 c. Femme enceinte au 3^{ème} trimestre.

Chapitre 3 :

L'hépatite Auto-immune

Proceed with ScantOPDF

Les hépatites auto-immunes constituent un syndrome dont la cause reste encore indéterminée. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques font intervenir des virus, des bactéries, des médicaments ou d'autres xénobiotiques comme agents déclenchant de l'auto-immunisation. Cette maladie à prédominance féminine, seulement génétiquement modulée du fait d'une forte association avec des marqueurs génétiques tels que le système HLA. Le diagnostic et la classification des hépatites auto-immunes a reposé jusqu'à présent essentiellement sur la mise en évidence d'auto anticorps sériques. Cependant, la complexité des manifestations et des phénomènes mis en jeu font difficilement comprendre que le diagnostic d'hépatite auto-immune ne peut reposer sur un simple test ou être attribué à un seul mécanisme.

1-Définition :

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps. La présence anormale de HLA II (Human Leucocyte Antigène) à la surface des hépatocytes entraîne une attaque des anticorps contre le foie : c'est l'hépatite auto-immune. Cette maladie peut évoluer vers la cirrhose [11].

2-Classification des hépatites auto-immunes : (Tableau 2)

Celle-ci repose de façon pratique mais un peu artificiel sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum.

Les tests comprennent habituellement les anticorps anti-noyau, anticorps anti-muscles lisses, anticorps anti-microsomes et anticorps anti-mitochondries. Lorsque ces auto-anticorps ne sont pas détectables et qu'il persiste une forte suspicion d'hépatite auto-immune, il est recommandé de faire la recherche d'anticorps contre les antigènes cytosoliques qui peuvent être analysés par tests radio-immunologiques ou tests Elisa.

2.1-Hépatite auto-immune de type 1 : (Tableau2)

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti -noyau et/ou d'anticorps anti-muscles lisses. Elle en représente la forme principale d'hépatite auto-immune avec 80 % des cas. 70% des patients sont des femmes avec un âge de survenue le plus fréquent compris entre 16 et 30 ans. Néanmoins, la moitié des patients ont plus de 30 ans à la découverte de la maladie. Il existe des

formes extra-hépatiques d'auto-immunité dans la moitié des cas. Environ 25 % des patients ont une cirrhose au moment du diagnostic (Herzog *et al.*, 1997).

2.2-Hépatite auto-immune de type 2 : (Tableau2)

Elle est caractérisée par la présence d'anticorps (anti-LKM1 : Liver Kindey-Microsome) anti-microsomes de type I dont la cible moléculaire est le cytochrome P450 2D6. Il peut s'y associer un anticorps anticytosolique particulier appelé anti-LC1 dirigé contre une formiminotransférase. Cette forme constitue 20 % des hépatites auto-immune en Europe et seulement 4 % aux Etats-Unis. Il existe également une prédominance féminine. C'est la forme qu'on observe plus particulièrement chez les enfants ou les adultes jeunes. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 10 ans, mais l'atteinte de l'hépatite auto-immune de type 2 peut être aussi observée chez l'adulte, notamment en Europe. L'association à des manifestations extra-hépatiques auto-immunes comme un diabète, un vitiligo ou une atteinte thyroïdienne plus fréquente que dans l'hépatite auto-immune de type 1. Le taux de concentration des gammaglobulines sériques est souvent modéré avec une réduction des immunoglobulines de type A. Il existe plus souvent un mode de révélation par une hépatite aiguë, voire une hépatite fulminante. L'évolution vers la cirrhose est élevée.

2.3-Hépatite auto-immune de type 3 : (Tableau2)

Ce sous-groupe est le plus controversé. Il est caractérisé par la présence d'un anticorps anti-cytosol [anti SLA (Soluble Liver Antigen) / LP (Liver Pancréas Antigen)]. La cible antigène a été récemment contestée. Il semble qu'il s'agit de la protéine associée à l'ARN de transfert de l'UGA et non d'autres candidats comme les cytokératines 8 et 18 ou les glutathion S-transférases. La prévalence de cette forme est rare. Plus de 90 % atteints sont des femmes et l'âge de découverte est principalement compris entre 20 et 40 ans. Cette forme ressemble à l'hépatite auto-immune de type 1 sur le plan clinique et immunologique et sur la réponse au traitement.

Tableau 2: Caractéristiques principales des trois types d'hépatites auto-immunes.

Caractères	Type 1	Type 2	Type 3
Types d'auto-anticorps	Anticorps anti-noyau, anti-muscles lissés	Anti-LKM1	Anti SLA/LP
Identification de l'auto-antigène	Actine	Cytochrome P450 2D6	Protéine associée à l'ARNt
Profil Clinique	Prédominance féminine adulte, cirrhose dans 25% au moment de la découverte, en général bonne réponse au traitement	Survenue surtout chez l'enfant, taux de concentration de gammaglobulines modéré, parfois baisse des IgA, manifestations auto-immunes extra-hépatiques plus fréquentes	Adulte, prédominance féminine (20 à 40 ans), cirrhose dans 25 % au moment de la découverte, bonne réponse au premier traitement
Predisposition génétique	HLA A1, B8, DR3 et DR4	HLA B14, DR3 et C4A-Q0, DRB, 0701	
Fréquence	80 %	5 à 20 %	< 5%

2.4-Les formes particulières d'hépatite auto-immune :

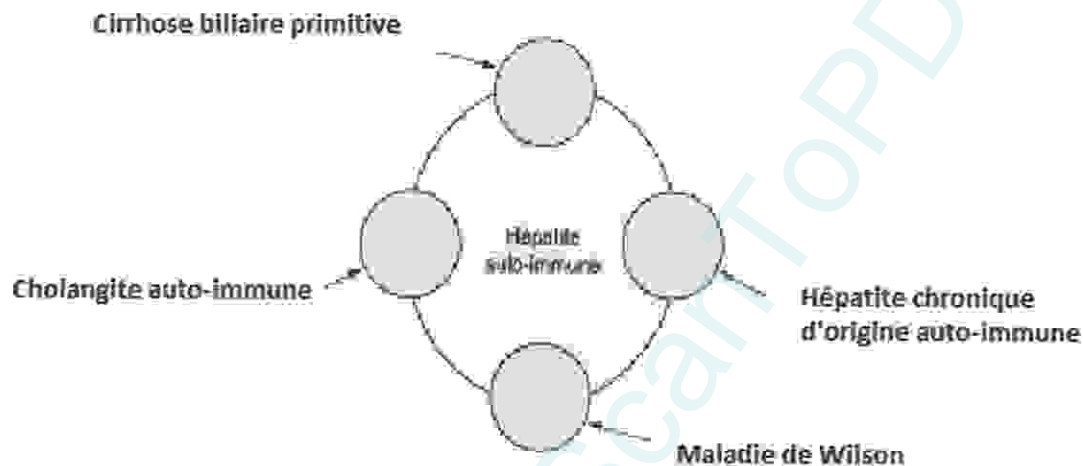


Figure 9 : Les maladies auto-immunes du foie [12].

2.4.1-Syndrôme de chevauchement ou « overlap » :

2.4.1-a La cirrhose biliaire primitive : (Figure 10)

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie progressive chronique caractérisée par une destruction graduelle des canaux biliaires intra hépatiques avec inflammation portale menant à la fibrose et la cirrhose. Elle est caractérisée par la présence de deux types d'anticorps :

Les anticorps anti-mitochondries de type 2 qui appartiennent à la classe des anticorps anti-tissus non spécifiques d'organe, et les anticorps anti-nucléaires de spécificité anti-gp 210, anti-p62, anti-sp100 ou anti-PML.

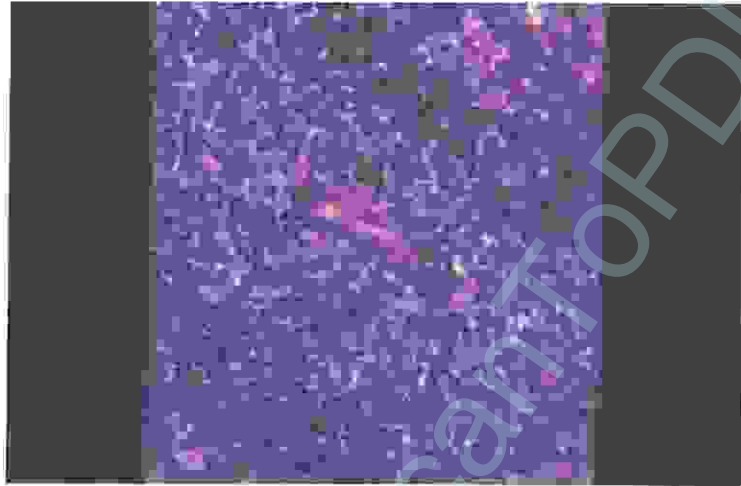


Figure 10: cirrhose biliaire primitive(x250)[13].

2.4.1. b-La cholangite sclérosante primitive :

Est une maladie hépatique cholestatique chronique caractérisé par une fibrose inflammatoire oblitérant les voies biliaires, elle peut mener à l'insuffisance hépatique et un carcinome des canaux biliaire.

Elle survient de façon prédominante chez les hommes et environ deux tiers des patients ont une colite inflammatoire associée. Elle est caractérisé par une fibrose oblitérative des canaux biliaires de petite au de gros calibre mise en évidence par la cholangiographie rétrograde endoscopique. la fréquence du syndrome (overlap) est de l'ordre de 10 à 20% .Les auto anticorps trouvés sont principalement les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) dans la moitié des cas ,des anticorps anti-muscles lisse ou des anticorps antinucléaire à des titres faibles.

2.4.2-Hépatite chronique active :

Est une inflammation chronique du foie qui dure plus de 6 mois. Sur base des images histologiques, on distingue deux catégories principales : l'hépatite persistante chronique et l'hépatite active chronique.

2.4.2. a-L'hépatite persistante chronique :

Est caractérisé par une inflammation non spécifique restreinte aux zones portales. Dans quelques cas, il s'agit d'une complication d'hépatite virale (particulièrement des hépatites B et C) d'abus d'alcool, d'hypersensibilité à des médicaments ou d'une maladie intestinale inflammatoire chronique. Au contraire de ce qui s'observe dans l'hépatite active chronique, les tests immunologiques sont normaux, l'évolution vers la cirrhose est rare, le traitement par les corticostéroïdes est inutile et le pronostic est bon.

Dans l'hépatite active chronique, on constate également la présence d'un infiltrat de cellules mononucléaires dans les zones portales, mais celui-ci s'étend dans le parenchyme ou il s'accompagne de nécrose de certains hépatocytes péri portaux (nécrose parcellaire).

Avec l'évolution de la maladie, cette nécrose s'étend vers les veines centrales (nécrose confluente), ce qui mène finalement à la cirrhose.

2.4.2. b-L'hépatite active chronique (IIAC) :

A aussi plusieurs étiologies très différentes : l'hépatite B ou C, l'alcool, certains médicaments, la maladie de Wilson. Dans les cas où aucun agent étiologique n'est identifié on suspecte une origine auto-immune.

2.4.3-La maladie de Wilson :

Est une maladie génétique secondaire liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme et se manifeste par des atteintes du foie et du système nerveux [14].

Mécanisme :

Elle est due à une anomalie d'un gène qui intervient dans le métabolisme du cuivre. La maladie de Wilson est une maladie génétique à transmission autosomique récessive : les deux parents étant simplement porteurs sains de ce gène.

Le gène anormal est situé sur le chromosome 13. 1 % de la population générale est porteur du gène anormal (porteurs sains hétérozygotes). En France 1000 à 1500 personnes sont atteintes de cette maladie. Il est principalement exprimé dans le foie et les reins.

Ce gène, nommé *ATP7B*, code une protéine transmembranaire de type ATPase, appelée ATP7B, intervenant dans le transport intra et extra cellulaire du cuivre, permettant de réguler la concentration de ce métal et son excrétion dans la bile. Si la protéine est déficiente, le métal s'accumule alors à l'intérieur des cellules.

Il existe près de 300 mutations décrites de ce gène mais seules une poignée de ces derniers est responsable de l'essentiel des cas de maladie de Wilson. Le type de mutation dépend également de l'origine ethnique du patient. En Europe, le type H1069Q est prédominant (Figure 11).

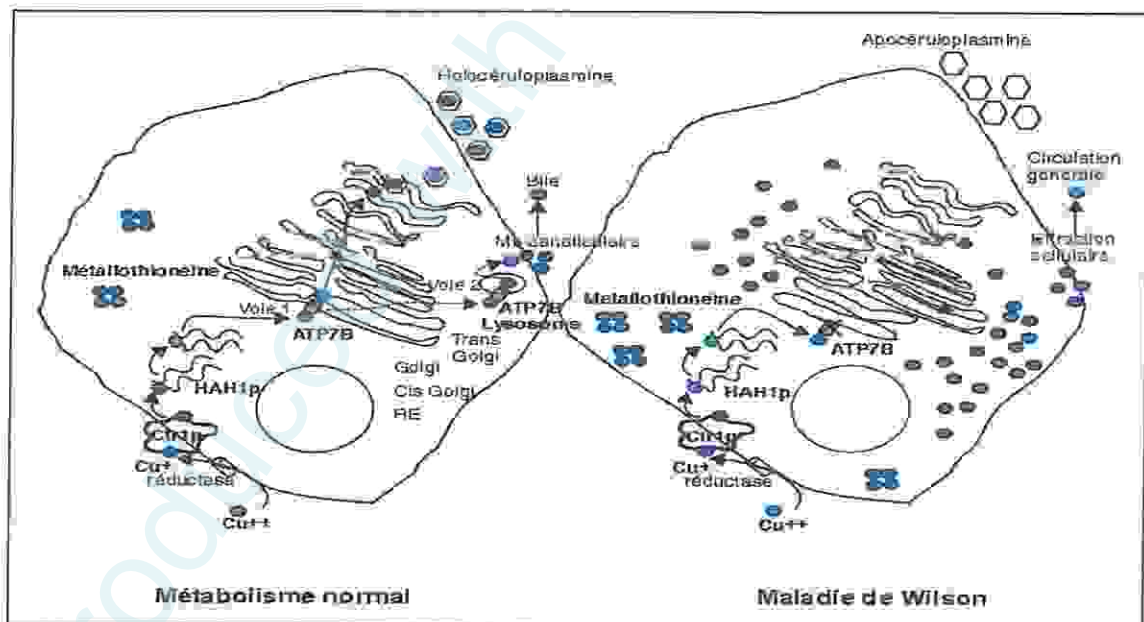


Figure 11 : Mécanisme du maladie de wilson [15].

3-Caractéristiques Cliniques:

La prévalence des hépatites auto-immunes est estimée entre 0,1 et 1,2 cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux. Les hépatites auto-immunes rendent compte d'environ 10 à 20 % des hépatites chroniques.

Néanmoins, dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par une fatigue et plus rarement par un ictère ou le bilan d'un syndrome dysimmunitaire. La révélation peut être plus tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique (érythrose palmaire, angiome stellaire, dermite ocre) ou d'une hypertension portale (splénomégalie, circulation veineuse collatérale superficielle abdominale). La mise en évidence peut s'effectuer encore à un stade plus tardif de l'évolution avec les complications de l'hypertension portale, notamment une ascite, une rupture des varices œsophagiennes ou d'insuffisance hépatocellulaire avec ictère et encéphalopathie hépatique. Dans 50 % des cas, ils s'y associent des manifestations extra-hépatiques. Celles-ci sont de nature auto-immune et incluent une atteinte thyroïdienne avec auto anticorps, une polyarthrite rhumatoïde ou autre rhumatisme inflammatoire, un diabète, un syndrome sec.

*-Les signes para cliniques :

-Les explorations fonctionnelles hépatiques :

Les tests hépatiques révèlent les anomalies suivantes, en association variable :

- La bilirubinémie est normale ou plus souvent augmenté (sous forme de bilirubine conjuguée) dans 80 à 90% des cas ;
- L'activité sérique des aminotransférases (ASAT, ALAT) est augmentée généralement entre 5 et 10 fois les valeurs normales et exceptionnellement plus de 20 fois la normale.
- Les phosphatases alcalines et la gammaglutamyl transpeptidase sont modérément augmentées.
- Les immunoglobulines sériques sont à des concentrations élevées, habituellement supérieures à 20g/l et souvent à plus de 30g/l, elles peuvent atteindre dans certains cas 60 à 70g/l. l'augmentation des immunoglobulines est polyclonale et concerne principalement les IgG.
- Le temps de Quick est normal ou allongé.

4- Histologie :

Comme dans toutes les hépatites chroniques, il est habituel de réaliser une biopsie hépatique. Dans le cas des hépatites auto-immunes, cet examen ne comporte pas de signes spécifiques et va mettre en évidence des signes de souffrance hépatocellulaire principalement dans la région péri portale associés à un infiltrat lymphocytaire. Ceci est associé plus rarement à une atteinte hépatique lobulaire. L'examen peut montrer des éléments pronostiques avec la présence d'une fibrose, voire d'une cirrhose. L'examen histologique contribue à éliminer d'autres causes. Ainsi, il est facile d'éliminer une maladie alcoolique, une hémochromatose ou un déficit en alpha antitrypsine. Il est important de pouvoir faire la part avec d'autres maladies chroniques du foie auto-immunes en montrant l'absence d'atteintes biliaires (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, cholangite auto-immune). En revanche, sur le seul examen histologique, il peut être impossible de faire la différence avec une hépatite chronique virale B, C ou B-D ou une hépatite chronique d'origine médicamenteuse de type auto-immune [11]

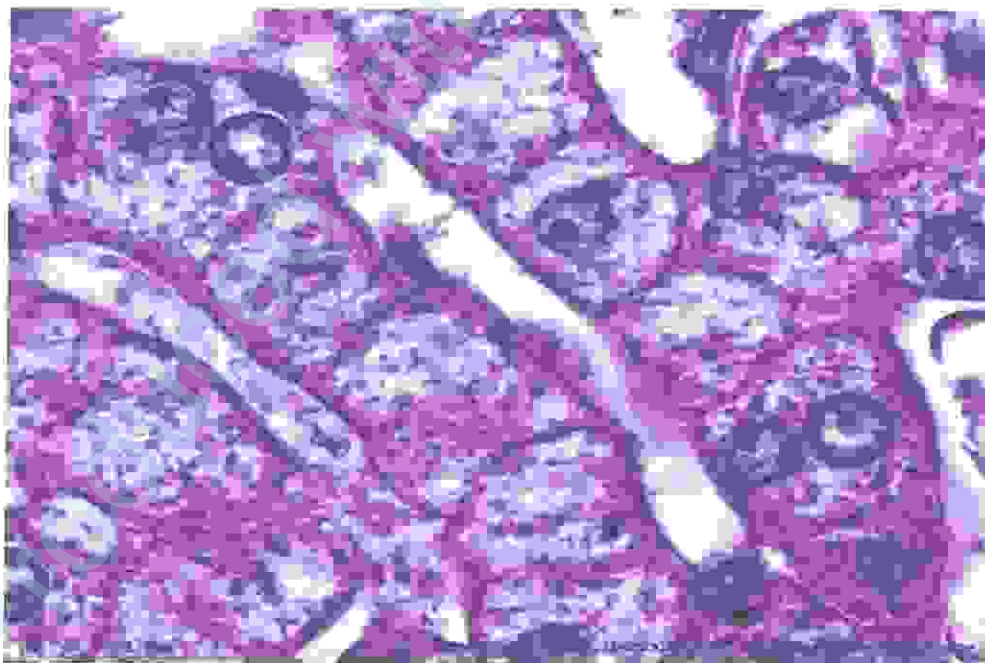


Figure 12 : histologie du foie après coloration[13].

5- Evolution:

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

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

En cas de cirrhose, le risque de mortalité est d'environ 60 % en 5 ans. L'évolution de l'hépatite auto-immune est influencée par les facteurs immunogénétiques. La présence d'HLA B8 est associée à une plus grande sévérité dans le degré d'inflammation à la découverte diagnostique et à un plus grand risque de rechute après traitement. Les patients avec HLA DR3 ont une plus faible probabilité de rémission avec traitement et des rechutes plus fréquentes, ils constituent plus souvent des indications de transplantation hépatique. Le type HLA DR4 constitue un groupe caractérisé par un âge plus élevé et un meilleur pronostic. Lorsqu'une cirrhose est constituée, il existe un risque de survenue de cancer qui est plus faible que dans d'autres hépatopathies chroniques telles que les causes virales, l'alcool ou l'hémochromatose [11].

6- Facteurs déclenchant :

Plusieurs éléments ont été incriminés comme pouvant déclencher une hépatite auto-immune : virus, tels que le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, ou encore le virus de la rougeole ; médicaments tels que la nitrofurantoïne ou la minocycline. Le mécanisme serait un phénomène de mimétisme moléculaire. Les agents incriminés auraient des déterminants antigéniques (épitopes) dont la "ressemblance" avec des antigènes du soi induirait une rupture de tolérance du soi, d'où le déclenchement d'une réponse immunitaire auto-immune (Voir chapitre 1).

7- Physiopathologie :

Les maladies auto-immunes sont des affections où les lésions des organes cibles résultent du déclenchement d'une réponse immunitaire dirigée contre des auto-antigènes. Les

lésions tissulaires sont en partie liées à des mécanismes lésionnels identiques à ceux mis en jeu dans les réactions immunitaires dirigées contre les antigènes étrangers.

8-Anticorps fondamentaux pour le diagnostic des hépatopathies auto-immunes :

8.1-Anticorps anti-muscle lisse :

Ils sont dénommés ainsi en raison de leur marquage des fibres musculaires lisses. Ces anticorps sont très hétérogènes et réagissent avec différents composants du muscle lisse (actine, vimentine, desmine, tubuline ...). Cependant, seuls les anticorps reconnaissant l'actine sont spécifiques de l'hépatite auto-immune de type 1.

Sur l'estomac de rat (Figure 12 a) : marquage homogène des fibres musculaires de la musculature muqueuse et de la musculature, ainsi que des relèvements mineurs et majeurs au niveau de l'épithélium cylindrique de l'estomac.

Marquage de la couche moyenne des artères au niveau des trois organes, estomac, foie et rein.

La fluorescence du muscle lisse donne de nombreuses réactions croisées évoquant l'actine au niveau du foie et du rein.

- Sur le foie (Figure 12 b) : marquage de la membrane des hépatocytes (actine sous-membranaire des hépatocytes), responsable de l'aspect polygonal ou en grillage ou en nid d'abeille du foie.

- Sur le rein (Figures 12 c et 12 d) : fluorescence au niveau des glomérules, ainsi que dans l'espace péri-tubulaire avec un aspect caractéristique de spicules ou d'épines.

Ces zones riches en actine ne sont pas marquées par les anticorps anti-muscle lisse non actine.

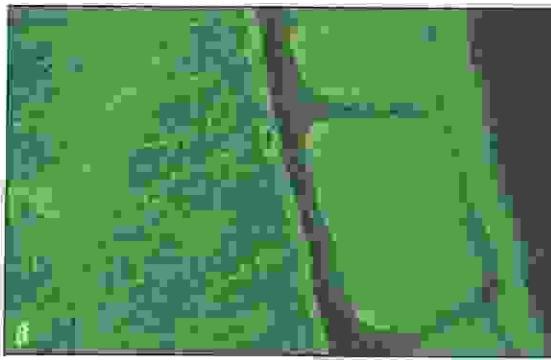
8.2- Anticorps anti-LKM1 :

Ils sont ainsi appelés car ils réagissent avec le cytoplasme des hépatocytes et de quelques tubules rénaux.

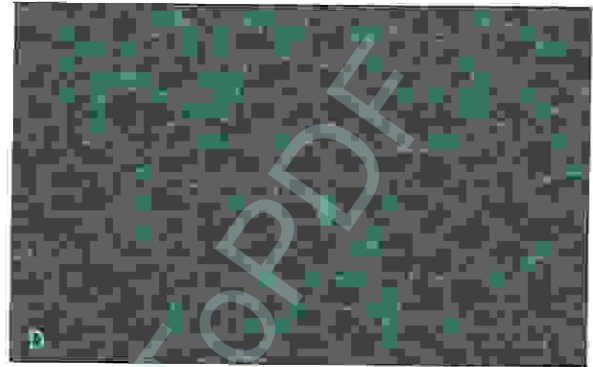
Sur le foie (Figure 13) : fluorescence de type homogène intense, répartie régulièrement dans le cytoplasme des hépatocytes.

8.3- Anticorps anti-LC1 :

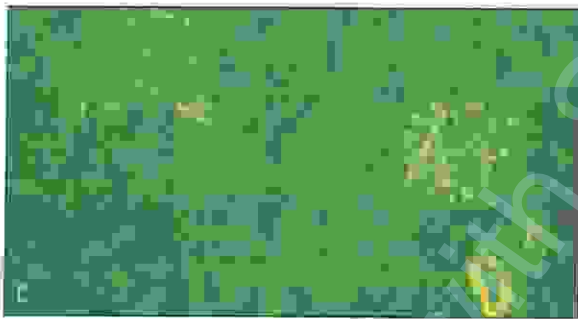
La fluorescence cytoplasmique du foie épargne les hépatocytes autour des veines centrolobulaires, donnant un aspect de fluorescence très particulier avec des ombres le long de ces veines (Figure14). Il n'y a pas de marquage au niveau du rein et de l'estomac. Les anticorps anti-LC1 peuvent être difficiles à identifier lorsqu'ils sont associés aux anticorps anti-LKM1.



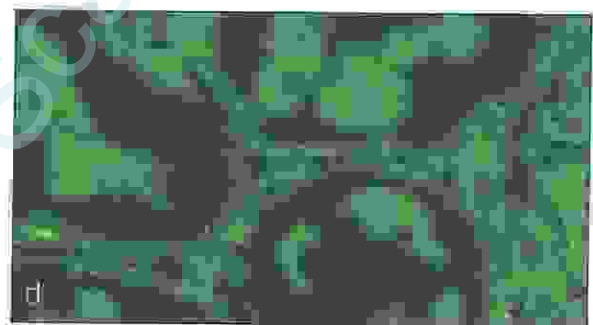
13-a : Estomac de rat, marquage de la musculuse et de la musculaire muqueuse (X100).



13- b : Aspect polygonal du foie de rat, X200



13- c : Rein de rat, marquage des glomérules (X 200).



13- d : Rein de rat, marquage des spicules péri-tubulaires, X 400

Figure 13 : Anticorps anti-muscle lisse, aspects en immunofluorescence indirecte sur triple substrat (Valla *et al.*, 2006).

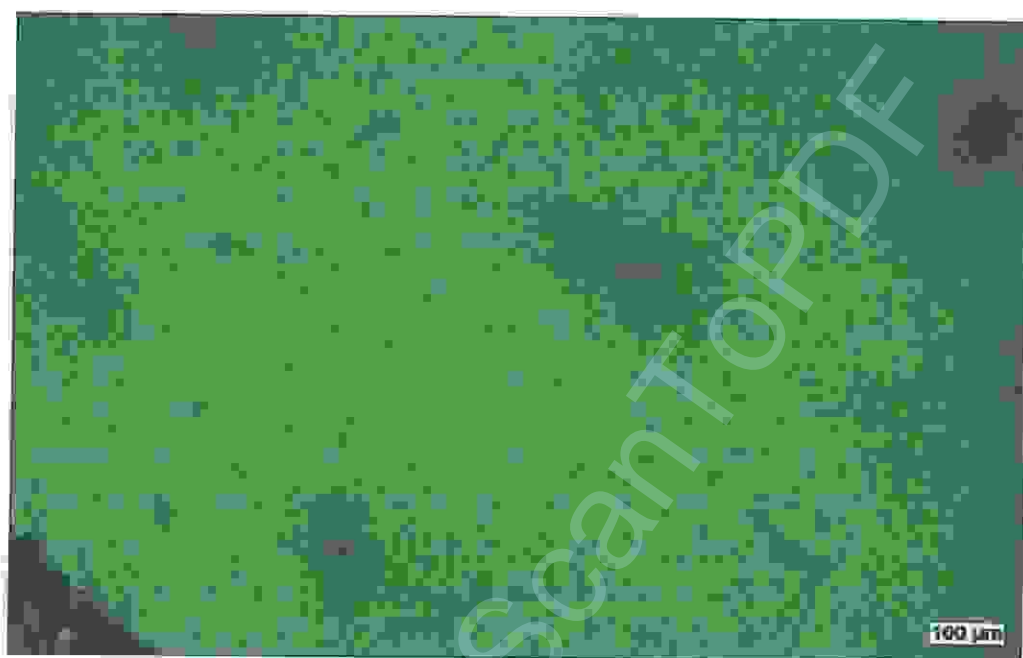


Figure 14 : Foie de rat, marquage du cytoplasme des hépatocytes, X 100.

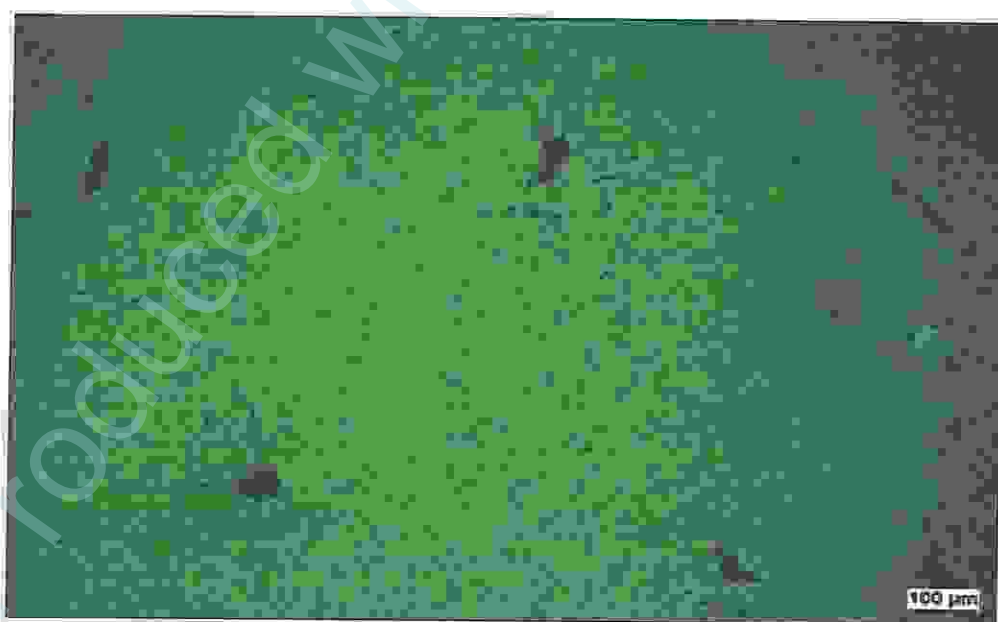


Figure 15 : Anticorps anti-LC1, aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat, X 100.
Les hépatocytes autour des veines centra-lobulaires sont négatifs.

8.4- Auto-anticorps multiples : (Figure 16)

Il est fréquent d'observer dans un même sérum plusieurs anticorps de spécificités différentes. Ceci est un des avantages importants de l'immunofluorescence indirecte: association d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-actine dans les hépatites auto-immunes de type 1 ; association des anticorps anti-LKM1 et des anticorps anti-LC1 dans les hépatites auto-immunes de type 2 ; association des anticorps anti-nucléaires et anticorps anti-M2 dans les cirrhoses biliaires primitives; association des anticorps anti-M2 et anticorps anti-muscle lisse dans les formes mixtes cirrhose biliaire primitive/hépatite auto-immune ; association des anticorps anti-M2 et anticorps anti-LKM1 dans les cirrhoses biliaires primitives après transplantation hépatique en cas d'infection par le virus de l'hépatite C. La lecture peut alors être plus délicate (ex: la présence d'anticorps anti-LC1 peut être masquée par la présence d'anticorps anti-LKM1).

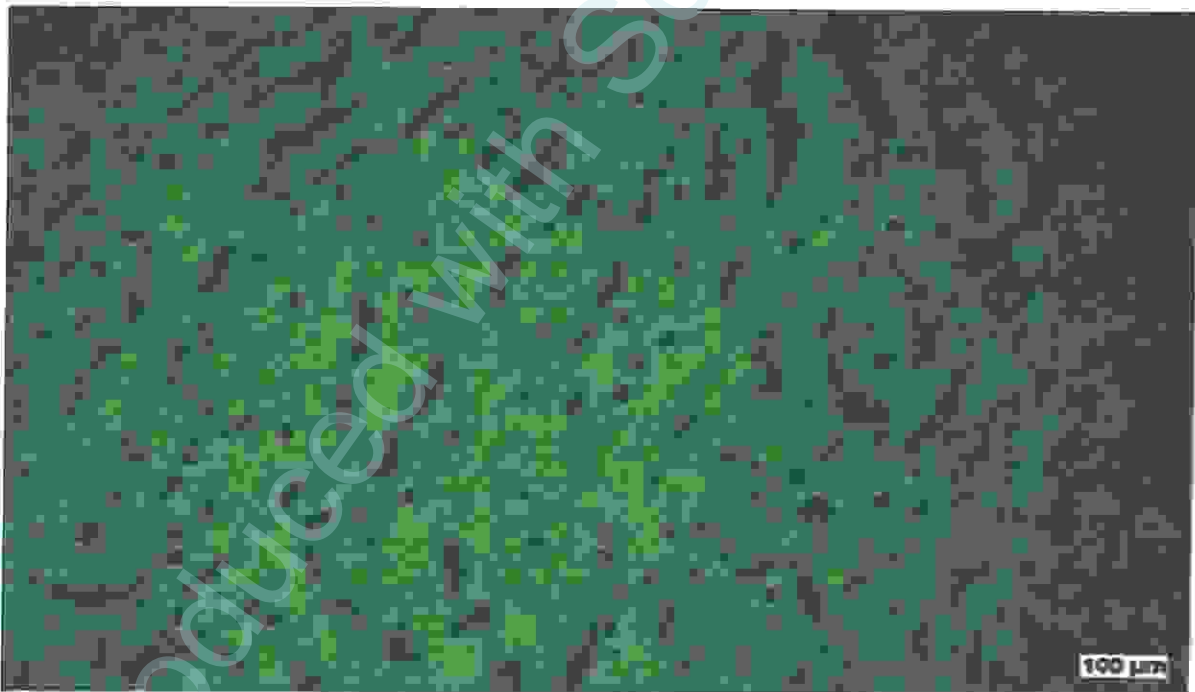


Figure 16: Auto-anticorps multiples (Aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat d'un anticorps anti-nucléaires (aspect homogène) associé à un anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine (aspect polygonal du foie), X 400).

8.5-Anticorps anti-nucléaires :

Sous le terme global d'anticorps anti-nucléaires ont été regroupés les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-membrane nucléaire pour simplifier les choses. Ces anticorps importants dans le diagnostic des maladies auto-immunes hépatiques sont systématiquement détectés sur le foie de rat, en même temps que les anticorps "anti tissus" et font partie intégrante du "bilan hépatique auto-immun". L'utilisation des deux substrats est en effet importante car il existe des discordances, certains aspects étant mieux détectés sur le foie (ex: aspect cerclé correspondant aux anticorps anti-gp21 0), d'autres nécessitant l'utilisation des cellules HEp-2 (anticorps anti-centromère, anticorps anti-nucléaires à grains multiples).

8.5.1- Aspects sur foie de rat :

Les aspects cerclé (Figure 17a), homogène (Figure 17b) et moucheté (Figure 17c) peuvent être observés sur foie de rat en utilisant le plus fort grossissement. L'aspect cerclé est principalement observé dans les cirrhoses biliaires primitives, l'aspect homogène principalement dans les hépatites auto-immunes, l'aspect moucheté dans les cirrhoses biliaires primitives et les hépatites auto-immunes. Devant une fluorescence d'aspect cerclé, une recherche d'anticorps anti-gp21 0 doit être effectuée.

8.5.2- Aspects sur cellules HEp-2 :

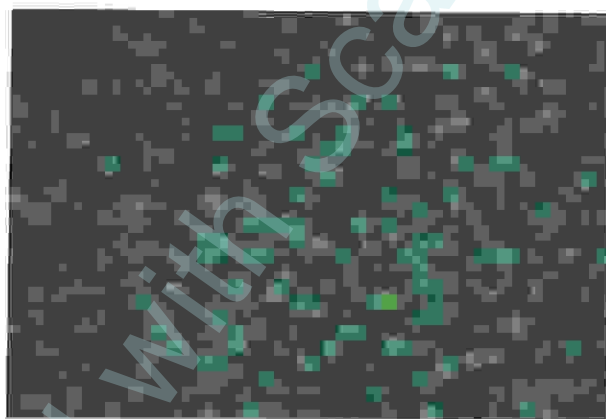
De nombreux aspects peuvent être observés sur cellules HEp-2 au cours des hépatopathies. Les plus fréquents sont les aspects homogènes, moucheté, membrane nucléaire, centromère et nucléaire à grains multiples aussi appelés dot nucléaires.



17-a : Aspect cerclé des noyaux, X 400



17-b: Aspect homogène des noyaux, X 400



17-c: Aspect moucheté des noyaux, X 400.

Figure 17: Anticorps anti-nucléaires et anti-membrane nucléaire, aspect en immunofluorescence indirecte sur foie de rat.

9- Les auto-antigènes :

La recherche d'auto-antigènes présentés par des molécules HLA à la surface des hépatocytes, induisant une réaction immunitaire de type synthèse d'auto-anticorps et infiltrat lymphocytaire T, a fait l'objet de nombreux travaux (Lapierre *et al.*, 1999).

Deux types d'auto-antigènes ont été incriminés. Le récepteur de l'asialoglycoprotéine serait l'auto-antigène cible de l'hépatite auto-immune de type 1, alors que le cytochrome P450IID6 (CYP2D6) serait l'auto-antigène cible de l'hépatite auto-immune de type 2.

Le récepteur de l'asialoglycoprotéine est une protéine de membrane, présente uniquement à la surface des hépatocytes. Sachant que la piecemealnecrosis est un marqueur de sévérité de l'activité de l'hépatite auto-immune (Haeney *et al.*, 2004), l'expression particulièrement élevée de ce récepteur au niveau des hépatocytes péri-portaux est un argument pour faire du récepteur de l'asialoglycoprotéine un auto-antigène ciblé de choix. Ce d'autant que chez la plupart des patients atteints d'hépatite auto-immune, on détecte des anticorps anti-récepteur de l'asialoglycoprotéine dont le titre varierait avec l'activité de la maladie (Haeney *et al.*, 2004). Cependant, ces auto-anticorps sont aussi présents chez certains malades ayant une hépatite virale ou d'autres maladies du foie, mais à titre faible.

De nombreuses études se sont intéressées au cytochrome P450IID6, cible des anticorps anti-LKM1. Plusieurs épitopes linéaires ou conformationnels reconnus par ces auto-anticorps ont été décrits (Haeney *et al.*, 2004).

D'autres enzymes cytosoliques telles que la glutathion-S-transférase, la formiminotransférase cyclodéaminase, l'arginosuccinate lyase, ont été proposées comme auto-antigènes cibles. Cependant, le rôle exact de ces auto-antigènes dans la réaction immunitaire reste obscur (Haeney *et al.*, 2004).

9.1-La présentation de l'antigène :

La présentation de l'antigène aux lymphocytes T est conditionnée par la nature des molécules HLA de classe I ou de classe II. Les molécules HLA de classe I présentent aux lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques des peptides antigéniques dérivés de protéines endogènes synthétisées par la cellule (protéines du soi), ou des protéines provenant de virus ou de bactéries à développement intracellulaire. Les molécules HLA de classe II présentent aux lymphocytes T CD4⁺ des peptides antigéniques provenant soit de protéines exogènes, telles que les protéines de bactéries à développement extra-cellulaire, soit de protéines membranaires ou sécrétées (Parham, 2003).

Dans la présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II, les peptides qui se logent dans le sillon de présentation de la molécule HLA sont d'environ 10 acides aminés. L'alignement du peptide dans le sillon dépend de la structure de la chaîne β de la molécule HLA de classe II. Cette chaîne β contient des résidus acides aminés polymorphiques qui se situent au niveau de trois régions hypervariables bordant le sillon de présentation. La région hypervariable

et lymphocytes T activés). Plusieurs études ont montré qu'il existait une expression des molécules HLA de classe II à la surface des hépatocytes chez les patients ayant une hépatite auto-immune. Cette expression aberrante des molécules HLA de classe II à la surface des hépatocytes, qui normalement n'en expriment pas, pourrait contribuer à la pathogénie de la maladie. En effet, l'expression aberrante de molécules HLA de classe II pourrait conduire à la présentation d'un auto-antigène à la surface des hépatocytes et donc, l'activation de lymphocytes T CD4+.

10- Les prédispositions génétiques :

Depuis longtemps, on sait que l'hépatite auto-immune est associée à des facteurs génétiques. L'hépatite auto-immune de type 1 est associée à HLA-DR3 chez les patients caucasiens. En l'absence d'HLA-DR3, il existe une association avec HLA-DR4.

La maladie associée à HLA-DR3 serait de survenue précoce, de forme sévère telle qu'observée chez les enfants et les femmes jeunes. La maladie associée à HLA-DR4 se rencontre chez les adultes, serait de forme modérée avec une augmentation de l'incidence des manifestations extra-hépatiques et répondrait bien au traitement par corticoïdes.

De façon plus précise, plusieurs allèles de susceptibilité ont été décrits. Les phénotypes DRB1*0301 et DRB1*0401 ont été identifiés chez des patients d'Europe du Nord. Ces allèles codent pour un même motif de six acides aminés, situé en position 67-72 de la chaîne DR β du sillon de présentation de la molécule HLA de classe II. Le résidu lysine, présent en position 71 de l'hélice α de la chaîne DR β , serait le résidu critique de l'interaction peptide-molécule HLA, chargé positivement et situé sur le bord du sillon, ce résidu lysine affecterait la configuration stérique du complexe HLA-peptide, et influencerait sur l'activation lymphocytaire. D'autres allèles de susceptibilité, DRB1*0405 et DRB1*0404, ont été décrits chez des patients japonais, argentins, brésiliens et mexicains. Ces allèles codent pour un résidu arginine au lieu d'un résidu lysine en position 71, mais au sein de la même séquence que celle codée par DRB1*0301 et DRB1*0401.

Chez les patients d'Europe du Nord, il a été rapporté que l'allèle DRB1*1501 serait protecteur contre le risque d'hépatite auto-immune de type 1. Cet allèle code pour un résidu alanine qui substitue ainsi le résidu lysine. Le remplacement d'un résidu polaire très chargé par un résidu apolaire neutre pourrait changer la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et

serait une explication au fait que l'allèle DRB1*1501 soit protecteur contre le risque d'hépatite auto-immune de type 1.

Il existe peu d'études concernant l'hépatite auto-immune de type 2. HLA-DR3 ainsi que HLA-B14 et HLA-DQ2 ont été rapportés comme étant associés à l'hépatite auto-immune de type 2 (Valla *et al.*, 2006).

10.1-Le complexe auto-antigène/HLA de classe II :

L'interaction peptide-molécule HLA de classe II met en jeu des points d'ancrage en position P1, P4, P6 et P9 du peptide. Les allèles de susceptibilité pour l'hépatite auto-immune de type 1 qui codent pour un résidu lysine ou arginine en position DRβ71 « imposent » au peptide susceptible de se loger dans le sillon de présentation d'avoir des résidus chargés négativement en position P4. La présence d'un acide aminé chargé positivement (lysine ou arginine) en position DRβ71 n'est compatible qu'avec un peptide ayant un acide aminé chargé négativement (acide aspartique ou acide glutamique) en position P4 (Figure 19). L'interaction est de type force ionique. Ainsi, la nature électrostatique de l'interaction peptide (position P4) – HLA (DRβ71 de la région HVR3) serait un élément déterminant de structure de l'auto-antigène cible de l'hépatite auto-immune de type 1.

La densité des complexes peptide-HLA présents à la surface des cellules présentatrices d'antigène, la capacité des lymphocytes T CD4+ à reconnaître plusieurs peptides présentés par un même allèle HLA, et la possibilité qu'un même peptide soit présenté par différentes molécules HLA-DR sont autant d'éléments pouvant jouer sur l'importance de la réponse immunitaire, qui expliqueraient que les allèles HLA-DR soient non seulement des gènes de susceptibilité, mais aussi des gènes de sévérité de l'hépatite auto-immune.

10.2-L'activation lymphocytaire T :

L'activation des lymphocytes T naifs par l'antigène met en jeu deux signaux. Le premier signal est lié à la reconnaissance peptide-HLA par le complexe récepteur T-CD3. Le second signal, appelé signal de co-stimulation, met en jeu les molécules B7 à la surface des cellules présentatrices d'antigène, et leur ligand spécifique, la molécule CD28, à la surface des lymphocytes T. La molécule CTLA-4, de nature analogue à CD28, est un autre ligand des molécules B7 exprimé à la surface des lymphocytes T activés (Parham, 2003).

Dans l'hépatite auto-immune de type I, il a été décrit un polymorphisme du gène CTLA-4 pouvant affecter la fonction immunomodulatrice de la molécule. La substitution d'une adénine par une guanine en position 29 du gène CTLA-4 a pour conséquence la substitution d'un résidu alanine par un résidu thréonine qui pourrait avoir des conséquences fonctionnelles au niveau de la protéine.

L'existence d'un polymorphisme du gène CTLA-4 codant pour une guanine au lieu d'une adénine en position 29 pourrait donner lieu à des interférences dans les fonctions de CTLA-4 (Figure 19).

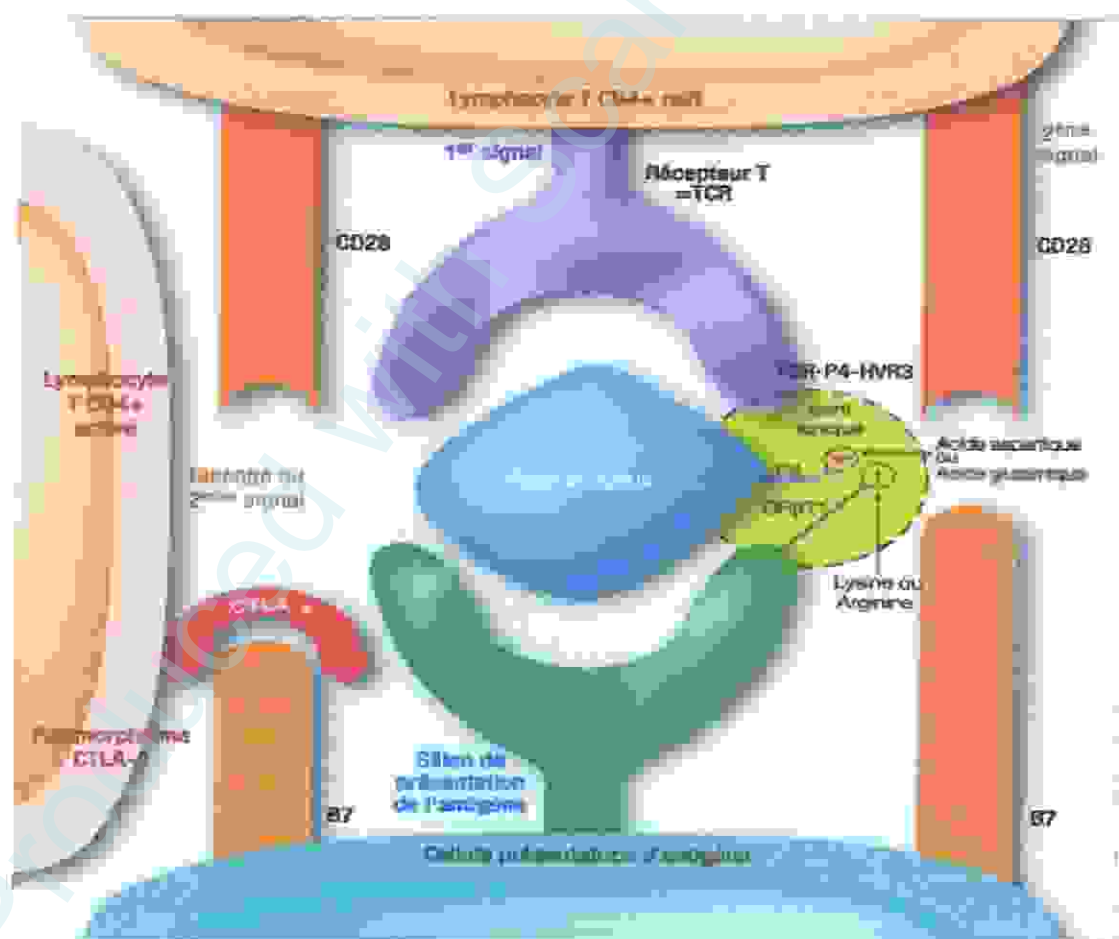


Figure 19: Mécanismes de présentation d'un auto-antigène et activation lymphocytaire T CD4+ (CZAJA, 2001).

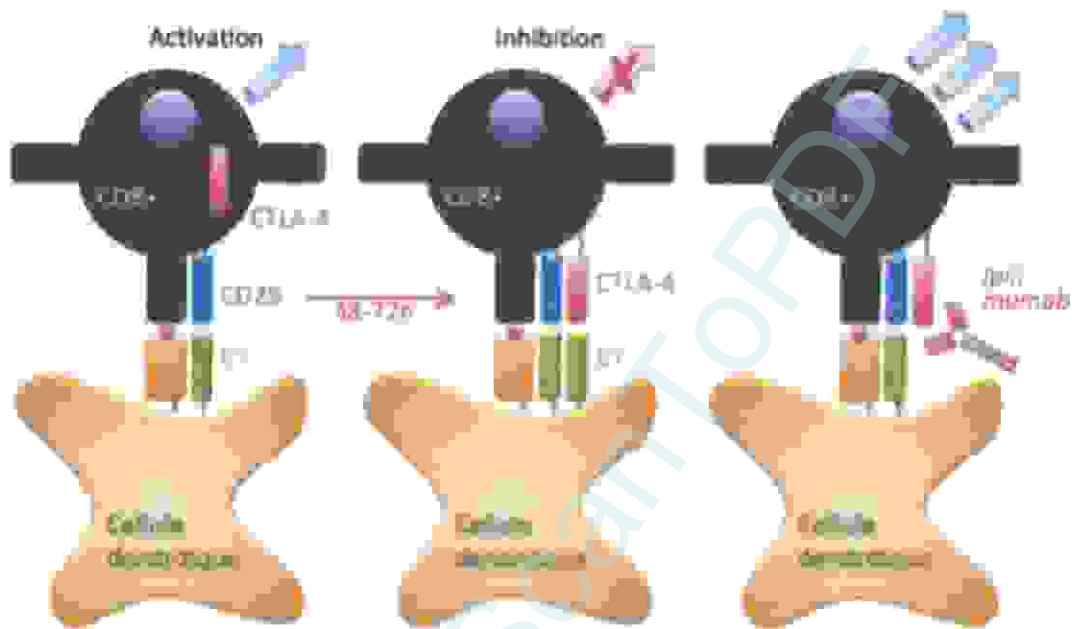


Figure 20: Compétition entre la molécule CTLA-4 et la molécule CD28 de cellule T pour l'interaction avec la molécule B7 de CPA [17].

10.2.1- Les cytokines :

Schématiquement, il existe deux types de profil de sécrétion de cytokines par les lymphocytes T. Les cellules TH1 produisent de façon préférentielle de l'interleukine (IL)-2 et de l'interféron γ (IFN γ), alors que les cellules TH2 synthétisent préférentiellement de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13, privilégiant la prolifération et la différenciation des lymphocytes B.

Les cytokines seraient impliquées dans la survenue, l'expression clinique et l'évolution de l'hépatite auto-immune. Différents profils de sécrétion des cytokines ont été décrits.

Les concentrations sériques d'IL-2 et d'IL-4 seraient inférieures à celles trouvées chez des sujets normaux. Chez les enfants atteints d'hépatite auto-immune de type 1, il y aurait une prédominance de cytokines TH1 au niveau du foie en cas d'activité de la maladie et une prédominance de cytokines TH2 dans le sang périphérique en cas de rémission. Enfin, d'autres auteurs ont rapporté une production élevée d'IL-4 par les lymphocytes T intra-hépatiques de patients atteints d'hépatite auto-immune de type 1, ainsi qu'une concentration sérique d'IL-4 élevée chez ces patients. Ces résultats suggèrent que le profil de sécrétion des cytokines puisse

varier au cours de la maladie, sans pouvoir déterminer si ce profil de sécrétion est la cause ou la conséquence de la réponse auto-immune (Valla *et al.*, 2006).

Les gènes responsables de la production de cytokines ont été étudiés. Les résultats concernant le gène TNF- α (TNFA*2) sont cependant contradictoires.

10.2.2-La lyse hépatocytaire : (Figure 21)

Deux types de mécanisme peuvent être impliqués dans la lyse hépatocytaire:

Un mécanisme de cytotoxicité cellulaire et un mécanisme dépendant des anticorps. Le mécanisme de cytotoxicité cellulaire met en jeu deux grandes catégories de lymphocytes cytotoxiques : les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules naturelles killer ou NK. Dans l'hépatite auto-immune, les études immunochimiques ont montré que l'infiltrat inflammatoire était principalement composé de lymphocytes T, suggérant que ces lymphocytes T jouent un rôle important dans la survenue des lésions hépatocytaire. Selon certaines études, les lymphocytes T intra-hépatiques seraient principalement des lymphocytes T CD8+.

Ces lymphocytes T CD8+ pourraient reconnaître un auto-antigène présenté par une molécule HLA de classe I à la surface des hépatocytes et détruire les hépatocytes cibles par un mécanisme de cytotoxicité dépendant de la libération des granules.

Dans le mécanisme de cytotoxicité dépendant des anticorps, une cellule cible recouverte d'anticorps spécifiques d'un antigène de surface est reconnue par des cellules phagocytaires (cellules NK notamment), par le biais de leurs récepteurs pour la région Fc de l'anticorps, et détruite. Dans l'hépatite auto-immune, une étude *in vitro* a montré que les hépatocytes de patients, couverts d'auto-anticorps, étaient détruits après incubation avec des lymphocytes autologues ou allogéniques.

On ne sait pas quels sont les principaux mécanismes responsables de la lyse hépatocytaire dans l'hépatite auto-immune. Sachant que la présence d'auto-anticorps est une caractéristique de l'hépatite auto-immune, il est licite de penser que les auto-anticorps puissent jouer un rôle dans cette affection. Cependant, ces auto-anticorps ne sont pas pathogéniques d'où l'hypothèse d'un rôle prépondérant des mécanismes à médiation cellulaire. Enfin, le rôle exact des cellules

régulatrices T CD4+, dont il a été suggéré que la fonction immunorégulatrice serait altérée chez les patients ayant une hépatite auto-immune, reste à définir.

D'autres études seront nécessaires pour comprendre les véritables mécanismes physiopathologiques de l'hépatite auto-immune.

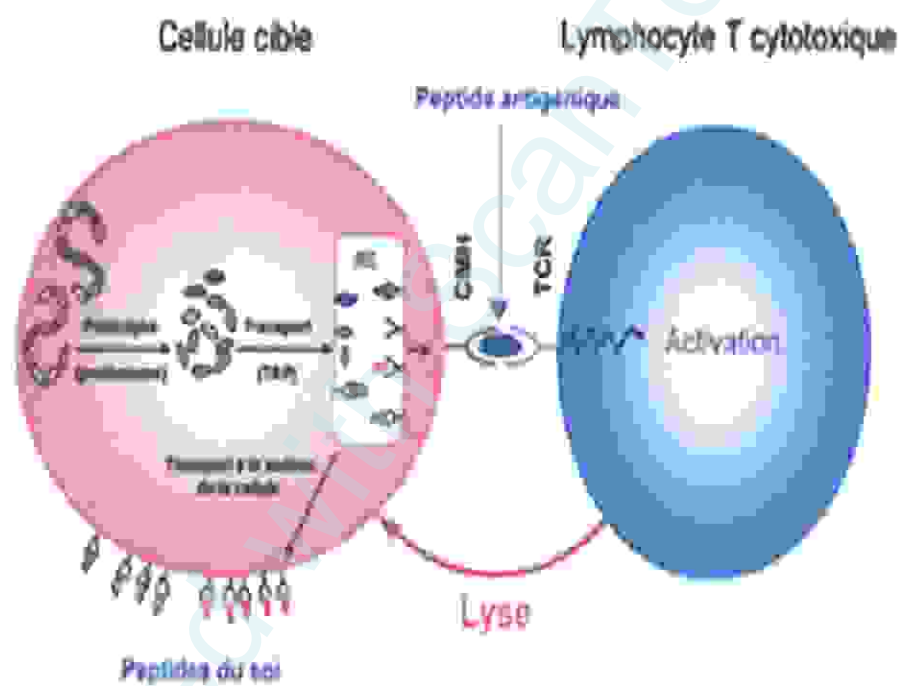


Figure 21: Activation de cellule T et la lyse de cellule cible [18].

11-Épidémiologie :

11.1-Fréquence :

Les hépatites auto-immunes sont des maladies rares, leur prévalence varie selon un gradient Nord-Sud. Il existe une fréquence très élevée en Europe du Nord que l'on peut expliquer par l'association avec l'haplotype HLA A1 B8 DR3.

Une étude montre que l'incidence relative de l'hépatite auto-immune est de 1.2%, l'hépatite auto-immune de type 1 représente 62 % contre 38% de type 2. Dans une étude portant sur des patients non sélectionnés dans Southampton l'incidence annuelle des hépatites chronique actives était de 3/100.000 habitants. Parmi ceux-ci 23 % présentaient des signes de l'hépatite auto-immune contre 77% pour les autres formes d'hépatites chroniques actives. Ces données reflètent probablement la situation observée dans de nombreux pays occidentaux (Alvarez, 2005).

En France, elles représentent moins de 6% des hépatites chroniques. En Italie, il a été trouvé que les hépatites auto-immunes représentent une moyenne de 15% des hépatites chronique en Occident et seulement 1% dans certaines régions comme Hongkong (Chazouillères, 2000).

Une étude retrospective concernant 35 patients sud-africains noirs hospitalisés à baragwanath hospital (Johannesburg) de 1972 à 1980 a montré que 20 patients (57%) présentaient une hépatite auto-immune contre 15 patients (43%) pour les autres hépatites chroniques actives.

En Algérie, il existe une prédominance féminine : 32 femmes pour 18 hommes, l'âge des patients est de 38 ans en moyenne (17-73 ans). Des manifestations auto-immunes extra hépatiques (MEH) sont associées à l'HAI dans 26 % des cas. Les signes cliniques de l'HAI sont insidieux et non spécifiques dans 80 %. Le bilan immunologique permet de classer 58 % des HAI dans le type 1; 6% dans le type 2. Dans 22 % des cas les HAI sont séronégatives et dans 14 % des cas elles réalisent des syndromes mixtes (chevauchement avec une cirrhose biliaire primitive dans cinq cas et avec une cholangite sclérosante primitive dans deux cas). Les biopsies hépatiques montrent une activité nécrotico-inflammatoire intense dans 56 % des cas, une fibrose extensive et/ou un stade de cirrhose dans 38 % des cas. Le traitement, institué chez 37 patients (74 %) présentant une forme active (intégrant les cirrhoses compensées) associe de l'azathioprine

et des corticoïdes. Les décès surviennent dans 14 cas (28 %) sur un suivi moyen de 19 mois (9-36 mois) essentiellement par complications hépatiques (cirrhose et trois greffes néoplasiques [19]).

11.1.1-Répartition selon l'âge :

Les hépatites auto-immunes peuvent débuter à tout âge, mais il existe deux pics de fréquence entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans.

11.1.2-Répartition selon le sexe :

Les hépatites auto-immunes touchent aussi bien les hommes que les femmes, mais il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio 0,25 en Europe. Ce sexe ratio est de 0.17 au Japon et 0.66 au Afrique du Sud.

12- Diagnostic des hépatites auto-immunes :

12.1-Critères diagnostiques négatifs : (Tableau 3)

Il s'agit en grande partie d'un diagnostic d'exclusion. La discussion diagnostique varie selon le type d'atteinte au moment de la découverte de la maladie. En particulier il convient d'éliminer dans les formes chroniques les infections virales B, B-D et C et dans les révélations sous forme aiguë les mêmes virus avec en plus les hépatites A, E, infections dues au virus d'Epstein-Barr, herpès simplex, cytomegalovirus. Il faut également éliminer une hépatite aiguë ou chronique due à un médicament, une hémochromatose, une maladie de Wilson chez un sujet jeune et un déficit en alpha-antitrypsine. Enfin, il faut éliminer une cirrhose biliaire primitive en s'aidant de la recherche d'anticorps anti-mitochondries de type 2 et de l'examen histologique [11].

12.2-Critères diagnostiques positifs:

Devant une hépatite chronique, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques ou immunologiques en faveur d'une hépatite auto-immune.

Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, pris collectivement, cela leur donne une valeur prédictive positive pour le diagnostic.

Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant alors qu'il est rare qu'une hépatite auto-immune survienne chez un homme.

Dans cette situation, les caractères cliniques de la maladie sont semblables mais il sera très important de rechercher d'autres causes confondantes. Parmi les critères biologiques, on notera une élévation concomitante des transaminases et des phosphatases alcalines. Le rapport des deux paramètres en nombre deux fois la normale inférieure à trois est plus en faveur du diagnostic.

La concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG est un critère diagnostique important d'autant que celle-ci dépasse 2 fois la limite supérieure de la normale. La présence d'auto-anticorps est un critère diagnostique important pour les adultes essentiellement la présence d'anticorps anti-noyau, d'anticorps anti-muscles lisses et moins souvent d'anticorps anti-microsomes de type 1 (anti LKM1) et anti-cytosol. Il faut y ajouter des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplo type HLA B8 DR3 ou DR4. L'association à d'autres manifestations auto-immunes chez le patient et les antécédents dans les familles de maladie auto-immune renforcent le diagnostic.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes.

Révélation sous forme d'hépatite chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
Hépatite B	Hépatite A
Hépatite B et D	Hépatite B, B-D
Hépatite C	Hépatite C
Hépatites médicamenteuses	Hépatite E
Maladie de Wilson	Virus d'Epstein-Barr
Hémochromatose	Virus herpès simplex
Déficit en alpha-antitrypsine	Cytomégalovirus
Alcoolisme chronique	Hépatites médicamenteuses
Cirrhose biliaire primitive	Maladie de Wilson
Cholangite sclérosante	
Cholangite auto-immune	

12.3-Score diagnostique d'hépatite auto-immune : (Tableau 4)

Un groupe de consensus a établi en 1993 un score diagnostique basé sur à la fois les critères diagnostiques d'élimination et des critères positifs. Chacun des paramètres est affecté d'un score. Le score total donne une évaluation sur la probabilité du diagnostic d'hépatite auto-immune. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement. La validité de cette méthode a été confirmée par 6 études importantes évaluant un total de 983 patients (Manns et Strassburg, 2001). La sensibilité globale du score diagnostique de certitude ou de forte probabilité d'hépatite auto-

immune est d'environ 90%. Cependant, sa spécificité pour différencier l'hépatite auto-immune d'un chevauchement avec la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante et la cholangite auto-immune est faible. Dans une étude appliquant ces critères diagnostiques à des patients avec une cholangite sclérosante, une cirrhose biliaire primitive et une cholangite auto-immune, 37 % des malades avaient un score probable d'hépatite auto-immune correspondant à une spécificité d'environ 60 % pour l'exclusion de l'hépatite auto-immune dans les maladies biliaires.

La présence de granulomes, de lésions des canaux biliaires, une prolifération néoductulaire avec une cholangiolite, une accumulation du cuivre sont contre le diagnostic d'hépatite auto-immune [11].

Tableau 4 : Score international d'HAI (1999).

Sexe	Masculin	0	Auto-Ac (AAN,AML, L KM1)	>1/80	+3
	Féminin	+2		1/80	+2
M.auto immune associée		+2		1/40	+1
Prise de médicament	Non	-4		<1/40	0
	Oui	+1	Ac anti mitochondries ⁺		-4
Alcool	>60g/j	-2	Histologie	Nécrose parcellaire	+3
	<25g/j	+2		Infil.Lympho-plasmo	+1
Marqueurs viraux	Négatif	+3		Rosettes	+1
	Positif	-3		Aucun de ces signes	-5
γ-globulines	>20g/l	+3		"signes biliaires"	-3
	15-20g/l	+2		Autres signes	-3
	10-15g/l	+1	Autres marqueurs	Autres auto-anticorps	+2
	<10g/l			HLA DR3 ou DR4	+1
ALAT ou ASAT	<1,5N	+2	Dg certain: >15; probable	Entre 10-15	
	1,5-3N	0	Traitement	Réponse complète	+2
	>3N	-2		Rechute à L'arrêt	+1
			Dg certain: 17; probable:	12 à 17	

13- Le traitement de l'hépatite auto-immune :

13.1-But du traitement :

Dans l'hépatite auto-immune, 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.

Ce traitement est fondé sur 3 essais thérapeutiques historiques qui sont par ordre chronologique :

- L'essai du royal free hospital.
- L'essai de la Mayo clinic.
- L'essai du King's college hospital.

Ces trois essais sont concordants pour dire que la corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace dans le traitement des hépatites auto-immunes et l'association prednisonne -azathioprine offre le meilleur rapport bénéfice = risque avec une efficacité équivalente à celle de la prednisonne seule avec significativement moins d'effets secondaires.

13.2-Indications du traitement :

Selon les recommandations de l'AASLD (association américaine pour l'étude du foie), les indications au traitement sont les suivantes.

13.2.1-Indications absolues:

Le traitement est nécessaire dans les situations suivantes:

- une forme fulminante qui est une urgence thérapeutique
- une cytolysse élevée avec des ALAT supérieures à 10 fois la normale (10N)
- des ALAT supérieures à 5 fois la normale (5N) avec des Gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale (2N)
- des signes cliniques invalidants
- une atteinte histologique modérée à sévère définie par le degré de l'atteinte inflammatoire et de la nécrose.

13.2.2-Indications relatives :

Pour les patients peu ou pas symptomatiques avec des ALAT ou des

Gammaglobulines peu augmentées, une inflammation modérée en histologie, l'indication du traitement est relative car le rapport risque / bénéfique n'a pas été prouvé. En effet, à 5ans, la survie est normale avec 17% de cirrhose. Entre abstention et traitement, le choix sera essentiellement guidé par la clinique (asthénie, myalgies).

13.2.3-Absence d'indication :

Les patients cirrhotiques ont les mêmes indications au traitement, l'abstention sera de mise uniquement en cas de :

- cirrhose inactive.
- cirrhose décompensée.

13.3-Modalités du traitement :

13.3.1. Traitement initial :

Le but du traitement initial est la mise en rémission de la maladie. Les définitions des réponses au traitement initial sont les suivantes [20] :

La rémission : définie par l'absence de symptômes, une bilirubine normale, des gammaglobulines normales, des transaminases $< 2N$ et une histologie normale ou une inflammation minimale sans hépatite d'interface.

L'échec défini soit par l'aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observance, soit par une augmentation des transaminases $\geq 67\%$, soit par l'apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie.

La réponse incomplète :

Définie soit par l'absence d'amélioration ou par une amélioration partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques, soit par l'absence d'atteinte de rémission après 3ans de traitement.

Les grands essais thérapeutiques déjà cités, en particulier ceux de la Mayo clinic, ont permis d'établir que le traitement d'attaque doit être basé sur les corticoïdes. Deux modalités de traitement sont possibles, soit les corticoïdes en monothérapie, soit association corticoïdes-azathioprine (Figure 22). A dose égale l'efficacité des corticoïdes est considérablement renforcée par l'adjonction d'azathioprine. Cette association permet donc d'utiliser une dose moindre de corticoïdes et ainsi de limiter leurs effets secondaires. Par conséquent, le traitement combiné est

le traitement recommandé sauf en cas de cytopénie, de grossesse, de pathologie cancéreuse, ou de déficit en thiopurine méthyl transférase. Alors que les corticoïdes agissent rapidement, 3 mois sont nécessaires pour la pleine efficacité de l'azathioprine.

Le traitement permet d'obtenir un taux de rémission de 65% à 18 mois et de 80% à 3 ans.

La rémission clinique et biologique est habituellement obtenue rapidement dans les 6 premiers mois de traitement, mais la rémission histologique est retardée de 6 à 12 mois, ce qui rend indispensable la poursuite du traitement pendant cette durée après l'obtention de la rémission biologique.

Les facteurs prédictifs d'échec du traitement sont :

- une nécrose sub-massive.
- l'existence initiale d'un ictère.
- l'existence initiale d'une ascite.

La présence d'une cirrhose n'est pas prédictive d'une résistance au traitement et une diminution de la fibrose peut même être observée.

Chez les patients traités selon les recommandations de l'AASLD, la durée moyenne de traitement jusqu'à l'obtention d'une rémission est de 22 mois.

Tableau 5: Modalités du traitement initial selon les recommandations de l'AASLD.

	Prednisone seule (mg/j)	Traitement combiné	
		Prednisone (mg/j)	Azathioprine (mg/j)
Semaine 1	60	30	50
Semaine 2	40	20	50
Semaine 3	30	15	50
Semaine 4	30	15	50
Semaine 5	20	10	50

Les complications sévères de la corticothérapie surviennent surtout pour une posologie quotidienne supérieure à 10mg pendant plus de 18 mois et que la prévalence des effets secondaires est supérieure à 60% pour une posologie $\geq 20\text{mg/j}$ pendant 10 ans.

Schématiquement, les patients sont donc traités pendant 2ans et 80% sont mis en rémission clinico-biologique. Une biopsie hépatique est alors recommandée car ses résultats sont les principaux facteurs prédictifs d'évolution à l'arrêt du traitement. En effet, la rechute après arrêt du traitement, définie par une augmentation de l'activité des transaminases $> 3N$ et ou une augmentation de l'activité des gammaglobulines $> 20\text{g/l}$ est très fréquente, globalement de 50% à 6mois et de 70% à 3ans. La fréquence de la rechute à 6mois n'est que de 20% si la biopsie de contrôle est normale, de 50% en cas d'hépatite purement portale et de 100% si une hépatite d'interface est présente ou s'il y a eu constitution d'une cirrhose sous traitement. A noter qu'une hépatite d'interface peut être présente chez 55% des patients ayant une réponse biologique.

En l'absence d'hépatite d'interface, le traitement est arrêté sur une période de 6semaines. Durant le sevrage en corticoïdes les tests hépatiques sont répétés toutes les deux semaines puis tous les 3mois pendant la 1ère année.

En présence d'une hépatite d'interface le traitement, sauf en cas d'effets secondaires majeurs, doit être prolongé aux doses minimales permettant de maintenir la réponse clinico-biologique.

- Traitement des rechutes :

Si le diagnostic de rechute est précoce, le traitement d'attaque est à nouveau efficace mais la probabilité d'obtenir une rémission prolongée à l'arrêt du traitement diminue. Les malades qui rechutent ont un risque accru de progression vers la cirrhose et le développement d'effets secondaires du traitement notamment après la seconde rechute.

En cas de rechutes multiples ≥ 2 , traitement au long cours est indiqué. L'azathioprine semble plus efficace dans la prévention des rechutes mais expose au risque de complications d'une immunosuppression prolongée.

- Attitude thérapeutique en cas d'échec ou de réponse incomplète au traitement initial :

Les recommandations de l'AASLD dans ces 2situations sont les suivantes :

- **En cas d'échec**, le traitement se fera soit par de la prednisone en monothérapie à raison de 60 mg/j, soit par de la prednisone 30mg/j associée à l'azathioprine 150mg/j pendant au moins 1mois, puis diminution mensuelle (10mg et 50mg respectivement) en cas d'amélioration jusqu'aux doses habituelles d'entretien.
- **En cas de réponse incomplète**, il faut diminuer les posologies au niveau le plus bas permettant de maintenir un traitement au long cours avec absence d'aggravation.
- **En cas de survenue d'insuffisance hépatique aigue ou subaiguë** malgré le traitement, une transplantation hépatique doit être réalisée très rapidement.

13.3.2- Traitement d'entretien :

La baisse des doses de corticoïdes s'effectue par paliers successifs, de façon à donner la dose de Cortancyl* ou de Solupred* minimum pour maintenir la normalisation des transaminases ; généralement entre 5 et 15 mg de corticoïdes par jour [21].

Ce traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années (5 à 10 ans en moyenne) jusqu'à ce que l'interruption des corticoïdes n'entraîne pas de rechute. Celle-ci se produit dans environ 50% des cas. C'est pourquoi, chez ces malades, le traitement corticoïde doit être maintenu indéfiniment afin de prévenir une rechute.

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

Une biopsie de contrôle doit être réalisée à la fin du traitement dans le but d'apprécier l'amélioration histologique. Le problème est de définir la « fin du traitement ». Selon une étude récente, au moins deux ans de normalisation complète du bilan hépatique sont nécessaires avant d'envisager un arrêt du traitement. La persistance d'une inflammation, malgré une normalisation des transaminases sériques est une contre-indication à l'arrêt du traitement.

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

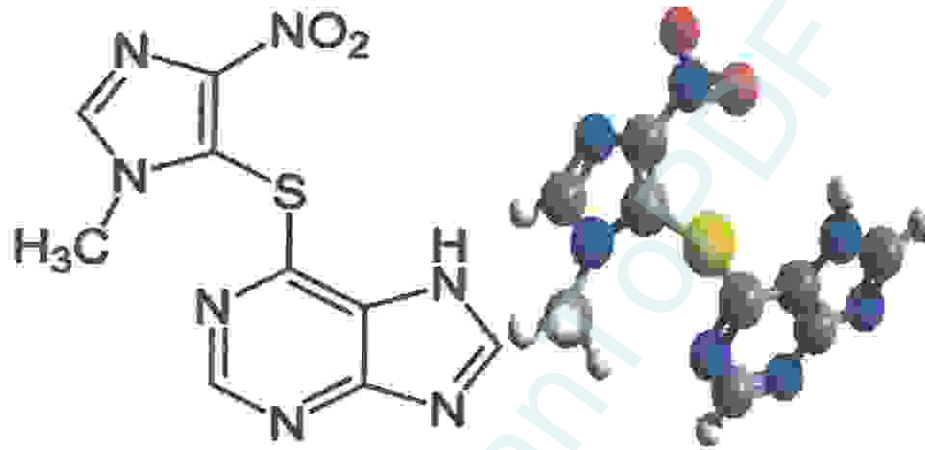


Figure 22: Structure chimique de l'Azathioprine.

14-La transplantation hépatique : (Figure 23)

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

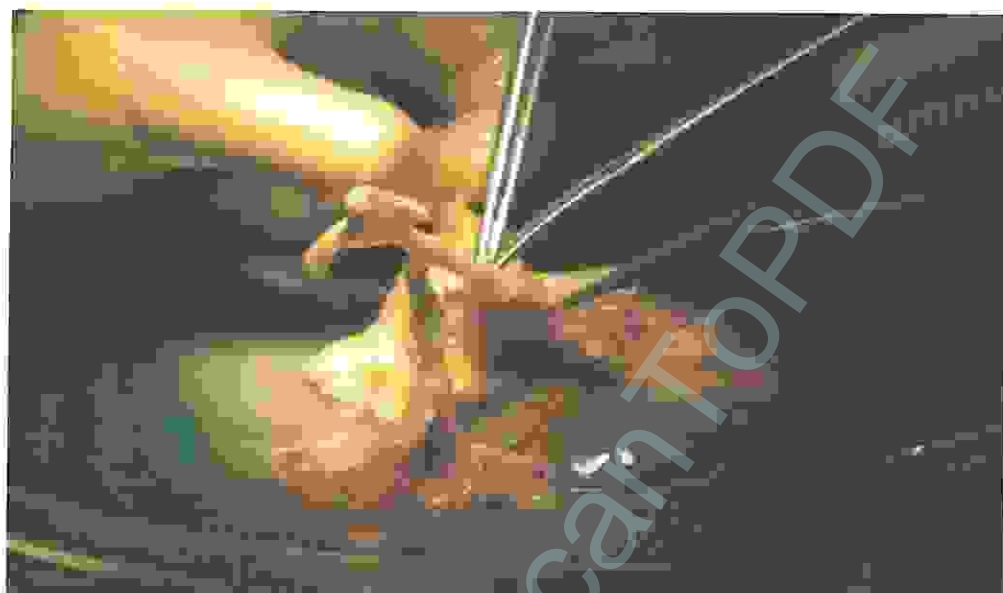


Figure 23 : La transplantation hépatique [22].

Produced with ScanTOPDF

Conclusion

Produced with ScantOPDF

Conclusion:

Les hépatites auto-immunes représentent un exemple de maladie auto-immune pour laquelle, bien qu'il existe des critères diagnostiques précis et une thérapeutique immunosuppressive efficace, de nombreuses interrogations subsistent telle que:

- La nature des auto-antigènes,
- la nature des mécanismes effecteurs,
- la compréhension des formes frontières,
- la prise en charge des formes corticosurrénales.

Bien que les mécanismes physio-pathologiques de l'hépatite auto-immune commencent à être mieux connus, il reste encore de nombreuses zones d'ombre qui doivent être éclaircies par d'autres recherches.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- Alvarez F., 2005. L'hépatite auto-immune. *Paediatrtrica*, **16** (6) : 20-24.
- Chazouillères O., 2000. Hépatites auto-immunes : actualités. *J. Hepatol.* 17-29.
- Collier L. & Oxford J., 2000. Virologie Humaine. (eds. Flammarid). 155p.
- Czaja A.J., 2001. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am. Gastroenrol.* **96**:1224-1231.
- Deschamps F., Boulanger-Deschamps S., Les 100 principales maladies professionnelles et environnementales. 2007. 109p
- Eugène C., Costentin L., Beaulieu S., Les hépatites virales. 2004 (eds. Masson), 50p.
- Haeney M., Misbah S, Snouden N., 2004. Immunologie Clinique. (eds. de boeck). 264-267-269-271p.
- Herzog D., Rasquin Weber A.M. & Alvarez F., 1997. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type I. *J. Hepatol.* **27** (23): 578-582.
- Krawczynskisik & Bradly D., 1989. Enterically transmitted non A non B hépatites: identification of virus associated antigen in experimentalles infected cynomolgus nacaques. *J. infect.Dis.* **159**. 1042-1047.
- Lapière P., Hajoui O., Homberg J.C & Alvarez F., 1999. Formiminotransferase cyclodéaminase in an organ specific auto-antigen recognized by sera of patients with auto-immune hepatitis. *Gastroenterology.* **116** (3): 643-649.
- Manns M.P, Strassburg C.P., 2001. Auto-immune hepatitis. Clinical challenges. *Gast. aenrology.* **120**:1502-1517.
- Parham P., 2003. Le système immunitaire. (eds.de boeck). 70-311-375 p.
- Quaranta J., Brigitte R. & Casutto J., 1995. Les hépatites. (eds. Dahleb). 126.
- Roitt I. & Rabson A., 2002. Immunologie médicale l'essentiel. (eds. Maloine). 235- 239 p.
- Rosen D. & Geha R., 2010. Cas cliniques en immunologie. (eds.de boeck). 253p.
- Valla C. D., Mosnier J-F., Stéphanie Huguët-Jacquot, Yvan Boniface Absalan, Bach Ngaphan, Johanet C., Ballot E., 2006. Les maladies auto-immunes du foie (eds.Bio forma). 146.
- Wright & Lau J., 1993. Clinical aspects of hépatite B virus infection (eds. Lancer). 342

Sites Web :

- [1] http://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ph.html
- [2] <http://www.chb.aphp.fr/foieEtMaladies/maladies/hepatiteautoimmune/index.phtml>
- [3] <http://www.chb.aphp.fr/foieEtMaladies/maladies/hepatiteautoimmune/index.phtml>
- [4] http://www.eopathologies.com/acad/Robbins_pdf/06_Foie.pdf
- [5] <http://www.stop-alcool.ch/fr/maladies-liees-a-la-consommation/risques-pour-l-appareil-digestif>
- [6] http://www.chacasbl.be/hfm/infos_hepat_a_portrait.html
- [7] <http://www.hepatoweb.com/hepatite-B-virus.php>
- [8] <http://www.jancovic.com/web/index.php/content/view/324/350/>
- [9] http://sante-tn.com/news/ailleurs_detail.php?id_art=33
- [10] <http://www.pharmacovigilance.org/>
- [11] <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC811.pdf>
- [12] <http://www.ibs-corata.org/medias/direct/I-S2-2010-C.Johanel.pdf>
- [13] <http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/objectifs/publication4/422.htm>
- [14] http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Wilson
- [15] http://www.jle.com/en/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/04/12/1F/article.phtml?fichier=images.htm
- [16] <http://www.vdsciences.com/pages/sciences-biologiques/biologie-cellulaire/biologie-cellulaire-4.html>
- [17] http://rms.medhyg.ch/resume.php?ID_ARTICLE=RMS_296_1126
- [18] http://www.cmu.s.fr/Cmu_spresse/1380/1.html/1380a04.html
- [19] <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsadt=1/266890>
- [20] <http://www.stmi.org.tn/docs/xCongres/ACTUALITES%20THERAPEUTIQUES%20DANS%20LES%20HEPATITES%20AUTOIMMUNES.pdf>
- [21] <http://hepatoweb.com/congres/chb2005/DuclosVallee.pdf>
- [22] http://www.visceralsurgery.ch/visceral/index.php?option=com_content&view=article&id=276&Itemid=156&lang=en
- [23] <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/information/Francia/11.htm>
- [24] <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>
- [25] <http://www.medecine-et-sante.com/maladiesexplications/polymyosite.html>

Résumé

Produced with ScantOPDF

Résumé :

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps et l'absence d'autres causes (virus, alcool, médicaments, maladie de Wilson ou déficit en alpha 1-antitrypsine). La maladie a deux pics de fréquence : de 15 à 25 ans et 45 à 70 ans et touche principalement les femmes. Les premiers signes cliniques sont l'asthénie, l'ictère, les arthralgies, l'aménorrhée. Les transaminases sont entre 2 et 50 fois la normale, les gamma-globulines sont souvent entre 25 et 50 g/L. La maladie peut commencer comme une hépatite aigue, voire comme une hépatite fulminante. En l'absence de traitement, l'évolution se fait par poussées, sur une durée de 8 à 15 ans. Une cirrhose se développe en 3 à 5 ans dans environ 40% des cas. La corticothérapie associée à l'azathioprine est indiquée dans les formes symptomatiques, avec élévation des transaminases et des gamma-globulines et signes histologiques d'hépatite active. Dans certains cas résistants à la corticothérapie, la ciclosporine a pu être efficace.

Produced with ScanTopdf

المخلص:

التهاب الكبد المناعي الذاتي هو مرض التهابي مزمن في الكبد يتميز بوجود الأجسام المضادة الذاتية وعدم وجود أسباب أخرى (الفيروسات، والكحول والمخدرات ومرض ويلسون أو نقص الفا 1- أنتي تريبيسين). وينتشر في فئتين عمريتين من: 15 إلى 25 عاماً، و من 45 إلى 70 ويصيب بشكل رئيسي النساء. و أولى علاماته هي الوهن، اليرقان، آلام المفاصل، انقطاع الطمث، الترانساميناز ما بين 2 و 50 مرة أكثر من الحالة الطبيعية، غاما الجلوبيولين غالباً ما تكون بين 25 و 50 غرام / لتر. قد يبدأ المرض مثل التهاب الكبد الحاد أو التهاب الكبد مزمن. و من دون علاج، يحدث تطور في الزيادات على مدى فترة من 8 إلى 15 سنة. في حوالي 40% من الحالات يتطور تليف الكبد في 3 إلى 5 سنوات. يشار إلى علاج بالجلايكورتيكود مع الأزوثيوبرين للمرضى العرضيين مع ارتفاع الترانساميناز وغاما الجلوبيولين وفي دراسة في تسيجية تدل على الالتهاب الكبدني النشط في بعض حالات عدم التجاوب للعلاج بالجلايكورتيكود قد يكون السيكلوسبورين فعالاً.

Produced with Scan

Summary:

The autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver characterized by the presence of autoantibodies and the absence of other causes (viruses, alcohol, drugs, Wilson's disease or deficiency of alpha 1-antitrypsin). The disease has two peaks of frequency: 15 to 25 years and 45 to 70 years and mainly affects women. The first clinical signs were asthenia, jaundice, joint pain, amenorrhea. Transaminases are between 2 and 50 normal liver, and gamma-globulins are often between 25 and 50 g / L. The disease may begin as acute hepatitis or as fulminant hepatitis. Without treatment, evolution occurs in spurts over a period of 8 to 15 years. Cirrhosis develops in 3 to 5 years in about 40% of cases. Glucocorticoid therapy with azathioprine is indicated in symptomatic patients with elevated transaminases and gamma-globulins and histological evidence of active hepatitis. In some cases resistant to corticosteroids, cyclosporine has been effective.

Produced with Scantopdf

Glossaire

Produced with ScantOPDF

Glossaire :

Arthrite de Lyme :

L'arthrite (du grec arthron : articulation) est une inflammation aiguë ou chronique des articulations dont l'origine est rhumatismale ou infectieuse. Elle ne désigne pas la pathologie répertoriée sous le nom d'arthrose, mais un signe clinique d'une des nombreuses maladies articulaires [23].

Arythmies ventriculaires cardiaques :

Les troubles du rythme cardiaque ou arythmies sont une famille de maladies cardiaques.

Cholangite auto-immune :

Est une maladie auto-immune caractérisé par la présence des auto anticorps anti mitochondrie.

Colite Inflammatoire :

Elles rassemblent essentiellement 2 pathologies chroniques: maladie de Crohn et recto-colite hémorragique, dont l'étiopathogénie correspond à une réponse inflammatoire inappropriée aux germes intestinaux, chez un sujet génétiquement prédisposé (le polymorphisme du gène NOD2 est lié à un risque accru de Crohn).

Connectivite mixte :

Connectivite mixte ou Le syndrome de Sharp est une association chez un patient des signes d'au moins deux connectivites (maladies systémiques, maladie auto-immune).

Cytopénies auto-immunes :

La cytopénie est un déficit quantitatif d'un certain type de cellule du sang.

Diabète auto-immune :

Il résulte d'une destruction cellulaire médiée par auto-immunité de la cellule bêta du pancréas.

Étiopathogéniques :

L'étiologie (ou étiopathogénie) est l'étude des causes et des facteurs d'une maladie, ce terme est aussi utilisé dans le domaine de la psychiatrie et de la psychologie pour l'étude des causes des maladies mentales.

Lupus érythémateux disséminé (LED) :

Est une maladie à complexe immuns la plus répandue dans les pays développés pour des raisons inconnues il affecte 10 fois les femmes que les hommes. (Rosen , Geha).2010

Maladies bulleuses auto-immunes :

Il s'agit d'un groupe de maladies liées à la production d'anticorps dirigés contre les systèmes de jonction de la peau aboutissant à la formation de bulles [24].

Maladie cardiaque rhumatismale :

Il s'agit d'une inflammation des tissus qui atteint le péricarde (enveloppe du cœur), le myocarde (muscle du cœur) et l'endocarde (tunique interne du cœur). Elle est généralement associée à une inflammation d'autres organes comme les poumons, les articulations et la peau. La cardite rhumatismale se traduit par une fièvre, une douleur dans la poitrine et parfois un essoufflement. Il s'y ajoute souvent des douleurs articulaires.

Myasthénie :

La myasthénie ou myasthénie grave (MG, en latin myasthenia gravis = « grave faiblesse musculaire ») est une maladie neuromusculaire de la musculature striée squelettique par atteinte de la transmission neuro-musculaire entraînant une faiblesse musculaire fluctuante et une fatigabilité excessive.

Polyarthrite rhumatoïde (PR) :

Est la cause la plus fréquente des polyarthrites chroniques. C'est une maladie dégénérative inflammatoire chronique, elle est caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes.

Polychondrite atrophiant :

Est une maladie rare, grave et chronique associant des lésions oculaires et une dégénérescence avec disparition plus ou moins totale des cartilages. Elle évolue en quelques années par des poussées s'accompagnant d'une atteinte de l'état général et du cœur. Sa ou ses causes sont inconnues, peut-être auto-immunes (les patients fabriquent des anticorps contre leurs propres tissus).

Polymyosite et dermatopolymyosite :

Ce sont des affections musculaires touchant surtout la racine des membres et qui entrent dans le cadre des maladies auto-immunes ou connectivités (voir notre article à ce sujet). La gravité et l'évolution sont variables. La présence de lésions de la peau différencie la dermatomyosite de la polymyosite [25]

Rhumatisme inflammatoire :

Plusieurs pathologies sont classées dans la catégorie rhumatismes inflammatoires chroniques. Ce sont en général des maladies très invalidantes, douloureuses et d'origine inconnue. On peut citer par exemple la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique ou encore le lupus érythémateux systémique.

Rétinite auto-immune :

Est une maladie d'origine auto-immune atteint l'œil.

Rougeole :

Est une maladie grave, très contagieuse, causée par un virus qui se transmet facilement par voie aérienne. Le virus peut survivre dans l'air pendant quelques heures. Le seul fait d'avoir partagé un espace avec une personne contagieuse, même durant une courte période de temps, peut suffire pour être infecté et développer la maladie par la suite.

Sclérodermie :

Sclérodermie est une maladie auto-immune qui, dans sa forme localisée, provoque des anomalies de la peau. Ce sont des affections musculaires touchant surtout la racine des membres et qui entrent dans le cadre des maladies auto-immunes ou connectivités. La gravité et l'évolution sont variables. La présence de lésions de la peau différencie la dermatomyosite de la polymyosite.

Syndrome de Gougeront- Sjögren:

Le syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires. La maladie touche 1% à 3% de la population, plus souvent les femmes que les hommes (9/1). Il peut être primitif (c'est-à-dire isolée), ou secondaire (50/50) et associé à une autre maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde.

Syndrome sec :

Il est particulièrement répandu dans la population même si on a souvent coutume d'employer à tort ce terme pour désigner d'autres troubles oculaires qui ne s'y apparentent que par la symptomatologie.

Thrombopénie (taux faible des plaquettes) :

Une thrombopénie est définie par une diminution du taux des plaquettes circulantes au-dessous de 150 Giga/L.

Uvéite auto-immune :

Une uvéite est (chez l'Homme ou l'animal) une inflammation de l'uvée (la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil.).

Vascularité primitive :

Les vascularités sont des maladies inflammatoires dégradant la paroi vasculaire. Elles peuvent être primitives ou secondaires à d'autres affections par exemple le lupus érythémateux disséminé (LED).

Vitiligo :

Le vitiligo, leucodermie ou achromie est une maladie de l'épiderme qui se caractérise par des taches blanches (dépigmentation) qui apparaissent et s'étendent sur la peau.

Xénobiotiques :

Un xénobiotique (à l'origine, le terme vient de xénobiose, du grec ancien xéno «étranger» et biotique « vie ») est une substance qui est étrangère à l'organisme vivant.