

L'hépatite Auto-Immune en Tunisie. Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas

Radhouane Debbech, Nadia Maàmourî1, Salem Ajmi2, Mohamed Moussaddek Azzouz3, Nabyl Ben Mami1, Mohamed Hédi Dougui4, Azza Filali5, Abeljabbar Ghorbel6, Faouzi Khedhiri7, Mohamed Salah Krichene8, Taoufik Najjar, Hammouda Saffar9, Béchir Zouari10

(Service de Gastro-entérologie- Hôpital Charles Nicolle -Tunis ; (1) Service de Gastro-entérologie B - Hôpital la Rabta -Tunis ; (2) Service de Gastro-entérologie - Hôpital Sahloul - Sousse ; (3) Service de Gastro-entérologie - Hôpital Mohamed Tahar Maàmourî-Nabeul ; (4) Service de Gastro-entérologie - Hôpital FSI- Tunis ; (5) Service de Gastro-entérologie A- Hôpital la Rabta- Tunis ; (6) Service de Gastro-entérologie - Hôpital Habib Thameur -Tunis ; (7) Service de Gastro-entérologie - Hôpital Militaire -Tunis ; (8) Service de Gastro-entérologie - Hôpital Hédi Chaker-Sfax ; (9) Service de Gastro-entérologie- Hôpital Fattouma Bourguiba - Monastir ; (10) Service d'Epidémiologie de la faculté de médecine de Tunis.

R. Debbech, N. Maàmourî, S. Ajmi, M. M. Azzouz, N. Ben Mami, M. H. Dougui, A. Filali, A. Ghorbel, F. Khedhiri, M. S. Krichene, T. Najjar, H. Saffar, B. Zouari

R. Debbech, N. Maàmourî, S. Ajmi, M. M. Azzouz, N. Ben Mami, M. H. Dougui, A. Filali, A. Ghorbel, F. Khedhiri, M. S. Krichene, T. Najjar, H. Saffar, B. Zouari

L'hépatite Auto-Immune En Tunisie.
Étude Multicentrique Rétrospective de 83 Cas

Autoimmune Hepatitis In Tunisia. Retrospective Multicentric Study About 83 Cases.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 834 - 840

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 834 - 840

RÉSUMÉ

Prérequis: L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire rare du foie, de cause inconnue. Ses caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et évolutives sont mal connues en Tunisie.

But : Analyser les aspects épidémiologiques, anatomo-cliniques, immunologiques et histologiques de l'HAI et déterminer les facteurs de récurrence après traitement et de décès.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique s'étalant de Janvier 1996 à décembre 2004 et incluant les sujets répondant au diagnostic de l'HAI selon le score international révisé de l'HAI (1999).

Résultats : Quatre vingt trois malades ont été inclus (70 femmes ; âge moyen = 49 +17,9 ans). Le diagnostic d'HAI était probable dans 63% des cas et certain dans 37% des cas. Trente deux pour cent des malades avaient un mode de début aigu. L'hépatite auto-immune était de type I dans 83% des cas et de type II dans 5% des cas. Cinquante sept pour cent des patients étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic. Des manifestations auto-immunes associées ont été retrouvées chez 27 patients, dominées par le diabète, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Goujerot-Sjögren. Un syndrome de chevauchement a été retenu dans 25 % des cas, de type Cirrhose biliaire primitive-HAI dans 20% des cas ou de cholangite sclérosante primitive-HAI dans 5% des cas. Cinquante patients ont été traités par corticothérapie seule ou associée à l'azathioprine. La rémission complète a été obtenue dans 90% des cas. Quatorze pour cent des sujets ont récidivé après un délai moyen de 12 mois. Les facteurs de récurrence étaient représentés par : la durée de traitement par Azathioprine < 18 mois, l'absence de nécrose lobulaire à l'histologie et la présence d'anticorps anti-nucléaires. La mortalité était de 17 %. Les facteurs prédictifs de décès étaient représentés par l'encéphalopathie qui était un facteur indépendant et la durée de traitement par Azathioprine < 18 mois.

Conclusion : En Tunisie, le profil épidémiologique et clinique des malades est similaire à celui rapporté dans la littérature, mais avec un taux de cirrhose au moment du diagnostic plus élevé. La durée de traitement par Azathioprine < 18 mois est le facteur prédictif de récurrence le plus important dans notre étude et représente avec l'encéphalopathie un facteur lié au décès.

SUMMARY

Background: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory condition of the liver of unknown etiology. Its epidemiological and anatomoclinical characteristics and its outcome were unknown in Tunisia.

Aim : To analyse epidemiological, anatomoclinical, immunological and histological aspects of AIH and to determine factors predicting relapse after treatment and death of this disease in Tunisia.

Methods Patients presenting with AIH between January 1996 and December 2004 were evaluated in retrospective multicentric study. The diagnosis of AIH was established according to the criteria of the revised score of the international autoimmune hepatitis group (1999)

Results: Eighty three patients were identified (70 female; mean age = 49 +17,9 years). 63% presented probable AIH and 37% presented definite AIH. Thirty two percent presented with the acute pattern. Eighty three per cent of cases were type I AIH and 5 % of cases were type II HAI. Fifty seven percent of the patients were cirrhotic at presentation. Associated autoimmune diseases was seen in 27 patients, dominated by diabetes, autoimmune thyroiditis and Sjögren's syndrom. An overlap syndrome was diagnosed in 25% of cases; primary biliary Cirrhosis-AIH in 20% of cases and primary sclerosing cholangitis-AIH in 5% of cases. Fifty patients were treated by glucocorticoids as monotherapy or in combination with azathioprine. Complete remission was achieved in 90% of cases. Fourteen percent relapsed within a median time of 12 months. Factors associated with relapse were: treatment with Azathioprine <18 months, absence of lobular necrosis and anti-nuclear antibody (+) profile. Mortality was observed in 17 % of cases. Factors associated with death were encephalopathy as an independant factor and treatment with Azathioprine < 18 months.

Conclusion: In Tunisia, epidemiological and clinical characteristics of AIH were similar to those reported in the literature but with a higher frequency of cirrhosis at presentation. Treatment with Azathioprine < 18 months was the main factor associated with relapse and represented with encephalopathy a factor associated with death.

Mots-clés

Hépatite auto-immune - syndrome de chevauchement

Key- words

Autoimmune hepatitis - Overlap syndrome

العنوان: التهاب الكبد أحادي المناعة في تونس . دراسة حول 83 حال
الباحثون : رضوان دباش-نادية المعموري-سالم العجمي-محمد مصدق عزوز-نبيل بن مامي-محمد هادي الدقي-عزة فلالي-عبد الجبار غريبال-فوزي خديري-محمد صالح كرشان-توفيق النجار
حمودة سفر-بشير الزواري
الكلمات الأساسية : التهاب الكبد أحادي المناعة - متلازمة الامتطاء

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, d'auto-anticorps et d'au moins une hépatite périportale (nécrose parcellaire) à l'histologie et ce en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuse, toxique ou génétique dont l'exclusion est indispensable. Sa pathogénie reste obscure malgré les nombreux progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension des facteurs immunogénétiques de susceptibilité. L'hétérogénéité du tableau clinique et l'absence de signes spécifiques font que son diagnostic repose sur un ensemble de critères, comme cela a été proposé par le groupe international de l'hépatite auto-immune de 1992 et modifié en 1999 (1,2). Son traitement standard (corticoïdes avec ou sans Azathioprine) permet d'obtenir une rémission clinique, biologique et histologique d'environ 80 % à 3 ans (3). Le taux de récurrences à l'arrêt du traitement est cependant élevé de l'ordre de 40 à 80 % (4,5). Le but de ce travail est de décrire le profil épidémiologique, clinico-biologique, immunologique et histologique de notre population de sujets atteints d'HAI et de rechercher des facteurs pronostiques à savoir des facteurs de récurrence et des facteurs de survie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique s'étalant de janvier 1996 à décembre 2004 et sollicitant 10 services de gastro-entérologie de Tunisie. Nous avons inclus les sujets âgés de plus de 15 ans ayant une HAI probable ou certaine selon le score international révisé de l'HAI de 1999 (1). Nous avons retenu le diagnostic de syndrome de chevauchement Cirrhose biliaire primitive (CBP)-HAI lorsque 2 des 3 critères de l'HAI et 2 des 3 critères de la CBP suivants étaient présents (critères de CBP : phosphatases alcalines ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (N) et/ou GGT ≥ 5 N, anticorps anti-mitochondries $\geq 1/80$, cholangite destructrice lymphocytaire à l'histologie ; critères d'HAI : Alanines aminotransférases ≥ 5 N, Immunoglobulines G ≥ 2 N ou anticorps anti-muscles lisses $\geq 1/80$, lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées). Nous avons retenu le diagnostic de syndrome de chevauchement Cholangite sclérosante primitive (CSP)-HAI lorsque le diagnostic de l'HAI était au moins probable associé à l'existence de lésions biliaires à la CPRE (Cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique) ou à la Bili-IRM faisant retenir le diagnostic de CSP.

Le mode de révélation de l'HAI a été défini comme suit :

-Aigu : si le taux de transaminases était > 10 N, associé à des signes cliniques à type d'ictère, d'asthénie ou de fièvre.

-Insidieux : si le taux de transaminases était < 10 N, avec des signes cliniques évoquant une hépatite chronique ou une cirrhose.

-Asymptomatique : en présence d'une cytolysse sans signes cliniques.

Nous nous sommes basés sur les critères du groupe international de l'HAI pour définir la rémission et la récurrence (2). Ont été exclus les patients répondant au score au moins

probable de l'HAI mais ayant une infection virale B ou C active, attestée par un examen virologique, ou d'autres causes d'hépatite, à savoir les autres hépatites virales, les hépatites médicamenteuses et alcooliques. Nous avons précisé pour chaque patient, les données épidémiologiques, clinico-biologiques, immunologiques, les résultats des examens para-cliniques (échographie abdominale et fibroscopie oeso-gastro-duodénale), les manifestations auto-immunes associées, les données concernant le traitement et les modes évolutifs.

Etude statistique

Dans l'étude descriptive, nous avons calculé pour les variables quantitatives les moyennes, les médianes et les écarts-types et pour les variables qualitatives les fréquences simples et relatives. La recherche de facteurs de risque a été réalisée par l'établissement de courbes ROC en univarié et par la régression logistique en multivarié. L'étude de la survie a été faite par la méthode Kaplan Meier et les facteurs pronostiques par le test de Log Rank en univarié et en utilisant la méthode de régression logistique en multivarié. Le test de significativité a été fixé à $< 5\%$.

RÉSULTATS

A- Etude descriptive :

-Quatre vingt trois malades ont été inclus durant la période de l'étude. Ils étaient répartis en 70 femmes et 13 hommes, ayant un âge moyen de $49 + 17,89$ ans (16-84 ans). Vingt patients, soit 24 %, avaient un âge ≥ 65 ans au moment du diagnostic.

L'HAI était probable dans 63 % des cas et certaine dans 37 % des cas.

1) Données cliniques :

Le mode de révélation de la maladie était aigu, insidieux et asymptomatique dans respectivement 32 %, 63 % et 5% des cas. Les signes cliniques, représentés dans le tableau n°1, étaient dominés par l'asthénie, l'ictère et l'anorexie. Dans plus du 1/3 des cas, il existait une ascite et une splénomégalie.

Tableau 1 : HAI : Signes fonctionnels et signes d'examen clinique

	Fréquence		
Signes fonctionnels	Asthénie	68 %	
	Ictère	65 %	
	Anorexie	41 %	
	Sd oedémato-ascitique	38 %	
	Amaigrissement	37 %	
	Arthralgies	33 %	
	Prurit	32 %	
	Douleurs de l'hypochondre droit	17 %	
	Fièvre	9 %	
	Myalgies	7 %	
	Rash	8 %	
	Signes d'examen	Splénomégalie	33 %
		Hépatomégalie	17 %
Encéphalopathie		8 %	
Angiomes stellaires		6 %	
Examen normal		28 %	

HAI : Hépatite anti immune

2) Données biologiques :

-Les résultats des examens biologiques sont résumés dans le tableau n° 2. La valeur médiane des transaminases était de 3,7 N (1-88) et 5,5 N (1-90) respectivement pour les ALAT et les ASAT. Une analyse plus détaillée montre que les taux de transaminases étaient supérieurs à 2N dans 60% des cas, 5N dans 53 % et 10N dans 30 % des cas. Le taux de gammaglobulines était élevé chez 90 % des patients, supérieur à 20 gr/l dans 70% des cas et à 30 gr/l dans 32 % des cas.

Tableau 2 : HAI : Résultats des bilans biologiques

Paramètre	Médiane
ASAT (N)	5,5 (1 - 90)
ALAT (N)	3,7 (1 - 88)
PAL (N)	1,5 (1 -16)
Gamma GT (N)	2,85 (1 - 28)
Bilirubine (gr/l)	3,9 (1 - 70)
Gamma globulines (gr/l)	24,5 (4,6 - 99)
Immunoglobuline G (N)	1,5 (1 - 25,9)
TP (%)	58 (16 - 100)
Albuminémie (gr/l)	30 (17,2 - 44,1)

HAI : Hépatite anti immune

3) Données immunologiques :

L'HAI de type I était prédominante retrouvée dans 83 % des cas. Les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-muscles lisses étaient présents de manière isolée dans respectivement 35% et 40 % des cas et associée dans 27% des cas. L'HAI de type II n'était que observée chez 4 patients.

4) Données morphologiques :

L'échographie abdominale a été pratiquée chez 81 patients. Elle a mis en évidence une hépatomégalie dans 22% des cas et des signes d'hypertension portale dans 41 % des cas. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée chez 74 patients et a montré des signes d'hypertension portale dans la moitié des cas (voir tableau n°3)

Tableau 3 : HAI : Résultats des examens morphologiques

		Fréquence
Echographie abdominale	Hépatomégalie	22 %
	Hypertension portale	41%
	Carcinome hépato-cellulaire	2 %
Fibroscopie	VO	51 %
	VCT	9 %
Oeso-gastro-duodénale	Gastropathie hypertensive	34 %
	Normale	47 %

HAI : Hépatite anti immune

5) Données histologiques :

La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez 46 patients, soit 57 % des cas. Les données histologiques sont résumées dans le tableau n° 4. L'inflammation portale était retrouvée dans

97 % des cas avec une hépatite d'interface dans 87% des cas et une fibrose dans 91 % des cas. Chez 44% des patients, la fibrose était déjà au stade de cirrhose.

-Au terme des ces différentes données, 57 % des patients étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic de l'hépatopathie (37 % décompensée sur le mode oedémato-ascitique et 20 % compensée). L'hépatite aiguë et l'hépatite chronique étaient observées chez respectivement 14% et 29 % des malades.

Tableau 4 : HAI : histologie hépatique

	Fréquence
Inflammation portale	97 %
Hépatite d'interface	87 %
Nécrose lobulaire	62 %
Rosette	43 %
Lésions biliaires	47 %
Fibrose	91 %

HAI : Hépatite anti immune

6) Maladies auto-immunes associées :

- Vingt sept patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatopathie (Voir tableau n°5). Ces maladies étaient dominées par le diabète de type I, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Gougerot sjögren.

Le syndrome de chevauchement « CBP-HAI » a été retenu chez 17 patients, soit dans 20 % des cas et le syndrome de chevauchement « CSP-HAI » chez 4 malades, soit dans 5 % des cas.

Tableau 5 : Fréquence de maladies auto-immunes associées à l'HAI

Paramètre	Moyenne
Diabète de type I	14 %
Thyroïdite auto-immune	8 %
Syndrome de Gougerot Sjögren	8 %
Anémie hémolytique	6 %
Anémie de Biermer	3 %
Lupus érythémateux disséminé	4 %
Maladie de Crohn	3 %

HAI : Hépatite anti immune

7) Traitement :

Cinquante malades ont été traités. Le traitement a consisté en une corticothérapie seule chez 16 patients et en un traitement combiné par les corticoïdes et l'azathioprine (Imurel®) chez 34 malades, soit dans 68% des cas. La durée moyenne du traitement par les corticoïdes était de 18 mois (1-83 mois). Elle était de 33 mois (1-84 mois) pour l'imurel®. Les doses moyennes de corticoïdes et d'imurel® étaient respectivement de 39,5 mg/j (10-60mg/j) et de 68 mg/j (50-200 mg/j). Les effets secondaires des corticoïdes étaient notés dans 38 % des

cas (diabète n=14 ; HTA : n=1 ; acné : n=1 ; Syndrome de Cushing : n=1 ; ostéoporose : n=1). Les effets secondaires de l'imurel® étaient notés dans 9 % des cas (pancréatite : n=2; anémie : n=1).

La rémission complète a été obtenue après traitement initial chez 45 patients, soit dans 90 % des cas. Six patients, soit 14 % ont récidivé à l'arrêt du traitement avec un délai moyen de 12 mois. 10 % des patients n'ont pas répondu au traitement. Quatorze malades, soit 17 % sont décédés au cours de l'évolution, par complications de la cirrhose dans la majorité des cas (hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes : n=5; encéphalopathie : n=2; infection du liquide d'ascite : n=1; syndrome hépato-rénal : n=2)

B- Etude pronostique :

1) Facteurs prédictifs de récidive :

La survie globale sans récidive était de 90 % à 1 an et de 84 % à 5 ans et à 10 ans (Voir figure n°1). L'analyse univariée montre que le taux de survie sans récidive était significativement plus bas en cas de durée de traitement par Imurel < 18 mois (P=0,019), en présence d'anticorps anti-nucléaires (P=0,027) et en l'absence de nécrose lobulaire (P=0,0002). Ces 3 Facteurs étaient des facteurs indépendants liés directement à la récidive

Figure 1: Survie globale sans récidives en fonction du temps.

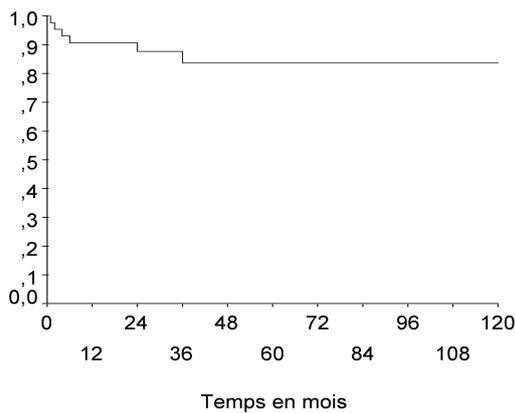
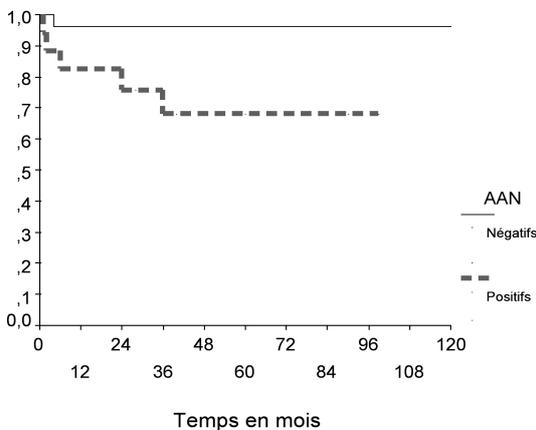


Figure 1b: Le taux de survie sans récidive est significativement plus bas en présence d'anticorps antinucléaires.



(Voir figure n°1a, 1b et 1c).

2) Facteurs prédictifs de survie :

La survie globale cumulée était de 91 % à 1 an et de 82 % à 5 ans et à 10 ans (Voir figure n°2). En analyse univariée, la survie globale était significativement plus basse en l'absence de réponse au traitement (P< 10-4), en cas de cirrhose décompensée (P=0,005), en cas de durée de traitement par Imurel < 18 mois (P=0,0008), lorsque le taux d'albumine était < 27gr/l (P=0,001), en présence d'un syndrome oedémato-ascitique (P=0,008) et d'une encéphalopathie (P< 10-4) (Voir figure n°2a, 2b, 2c, 2d, 2e et 2f). L'analyse multivariée a permis de retenir 2 facteurs indépendants de décès : l'encéphalopathie et la durée de traitement par Imurel <18mois.

DISCUSSION

Cette étude nous a permis de faire les constatations suivantes :

- Un taux élevé de cirrhose au moment du diagnostic et une grande fréquence du syndrome de chevauchement «CBP-HAI».
- La durée brève du traitement d'entretien par Azathioprine représente un facteur important prédictif de récidive et constitue avec l'encéphalopathie un facteur lié au décès.

Figure 1a: Le taux de survie sans récidive est significativement plus bas en cas de durée de traitement par imurel ® < 18 mois.

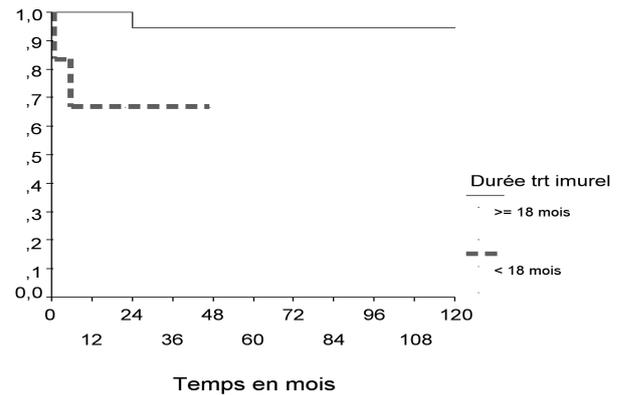


Figure 1c: Le taux de survie sans récidive est significativement plus bas en l'absence de nécrose lobulaire.

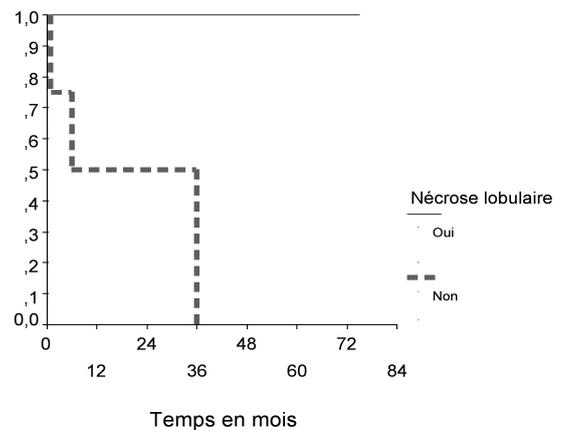


Figure 2 : Survie globale cumulée en fonction du temps

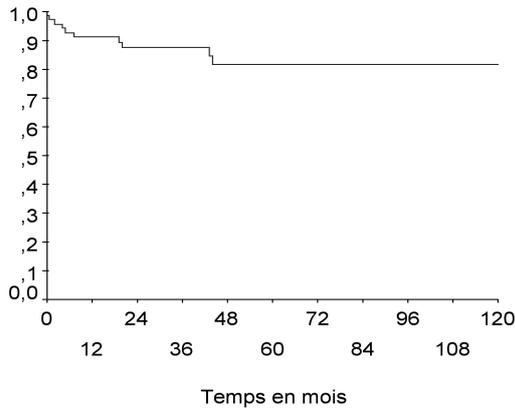


Figure 2a: La survie globale cumulée est significativement plus basse en l'absence de réponse au traitement, en analyse univariée

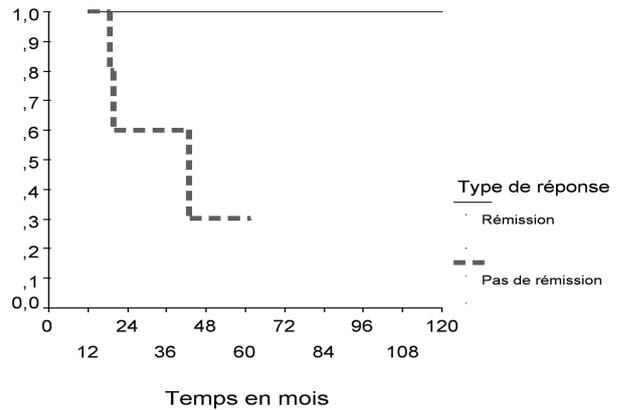


Figure 2b: La survie globale cumulée est significativement plus basse en cas de cirrhose décompensée, en analyse univariée.

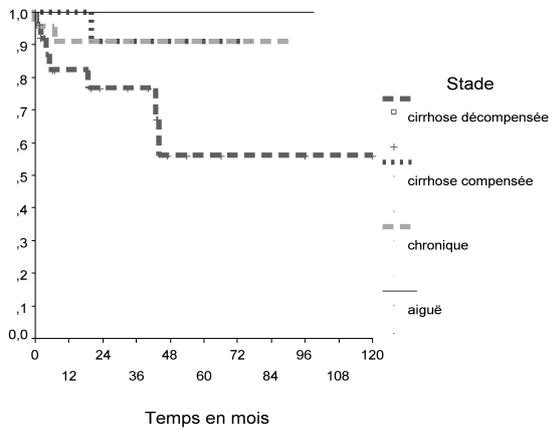


Figure 2c: La survie globale cumulée est significativement plus basse en cas de durée de traitement par imurel® < 18 mois, en analyse univariée.

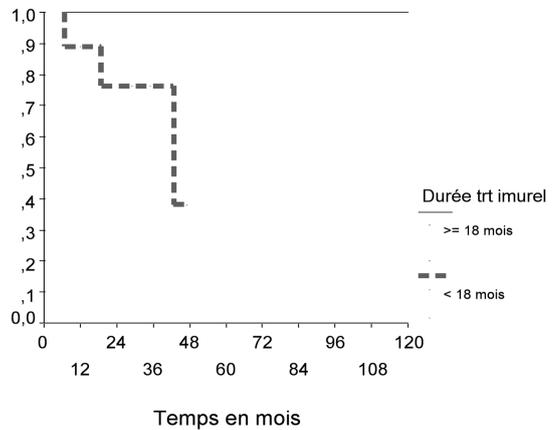


Figure 2d: La survie globale cumulée est significativement plus basse en cas d'albuminémie < 27gr/l, en analyse univariée.

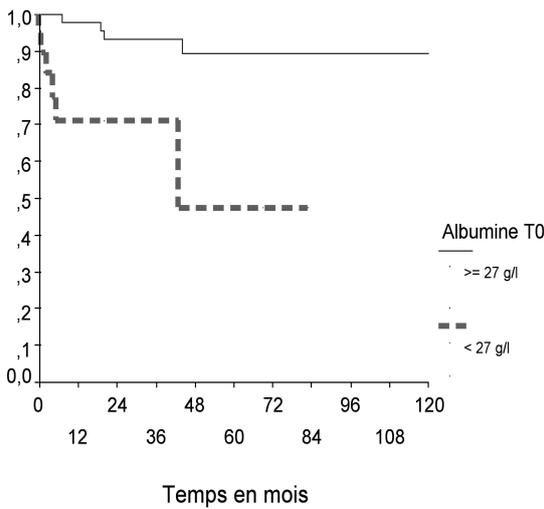


Figure 2e: La survie globale cumulée est significativement plus basse en présence d'un syndrome oedémato-ascitique, en analyse univariée.

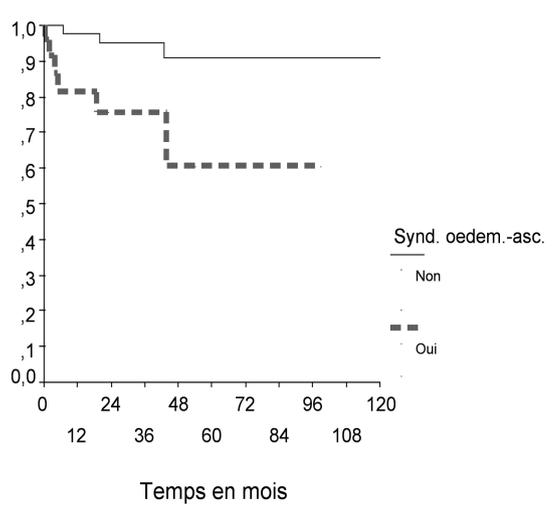
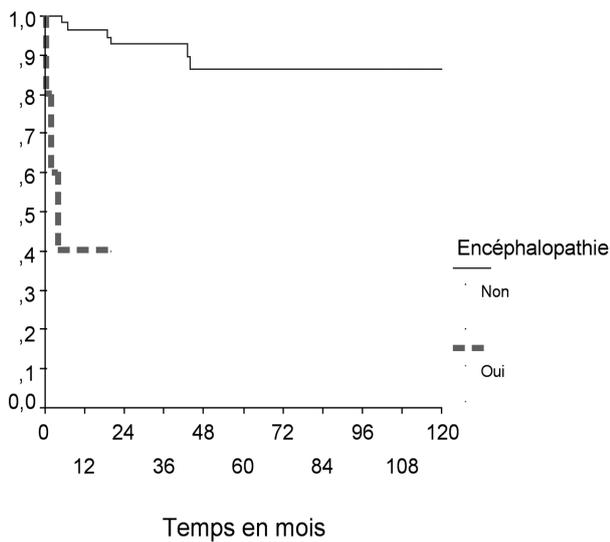


Figure 2f: La survie globale cumulée est significativement plus basse en présence d'une encéphalopathie, en analyse univariée.



- Un faible taux de récurrence à l'arrêt du traitement

L'HAI est caractérisée comme toute maladie auto-immune par une large prépondérance féminine. Elle est classiquement reconnue comme une maladie de la femme jeune. Les études récentes suggèrent cependant une fréquence de l'hépatopathie non négligeable chez le sujet âgé (6,7). Vingt patients de notre série, soit 24% avaient un âge avancé (>65 ans) ce qui rejoint les taux rapportés dans la littérature récente. Ces nouvelles données doivent amener à considérer le diagnostic de la maladie indépendamment de l'âge.

La symptomatologie clinique et biologique de l'HAI n'est pas spécifique. Elle réalise des tableaux souvent hétérogènes, de gravité variable. Le mode de révélation aigu, se traduisant par un tableau d'hépatite aiguë ictérique et retrouvé chez 32 % de nos patients, est rapporté dans 26 à 55 % des cas dans les différentes séries (8,9). Il n'est cependant pas précisé s'il s'agissait d'une HAI de novo ou d'une exacerbation d'une hépatite chronique préexistante méconnue, d'évolution insidieuse. L'hétérogénéité de la symptomatologie clinique et l'absence de critères totalement spécifiques rendent nécessaire l'exclusion des autres causes d'hépatites chroniques ou aiguës selon le mode de présentation de la maladie. Dans notre travail, nous n'avons retenu que les patients répondant au diagnostic au moins probable de l'HAI selon le score révisé de l'HAI de 1999 et chez qui les autres étiologies d'hépatopathie (virale, médicamenteuse, toxique ou alcoolique) ont été exclues.

Cinquante sept pour cent de nos malades étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic de leur hépatopathie. La cirrhose était décompensée 2 fois sur 3, comme le reflète les taux élevés du syndrome ascitique et de l'hypertension portale clinique, échographique et endoscopique. Le taux de cirrhose inaugurale varie de 26 à 34 % dans la littérature témoignant d'une évolution souvent indolente de la maladie (10,11). Le

taux de cirrhose plus élevé dans notre série pourrait être dû à un biais de sélection, les patients n'étant adressés dans les grands hôpitaux de Tunisie qu'au stade de complications de leur hépatopathie. Il pourrait également être dû à un retard de diagnostic. Cependant nous n'avons pas précisé le délai séparant l'apparition des symptômes de celui du diagnostic de l'HAI.

La coexistence de manifestations auto-immunes et/ou l'association à des antécédents familiaux de maladies dysimmunitaires, constituent un critère important pour le diagnostic de cette hépatopathie et témoignent d'un terrain prédisposant. La fréquence de ces manifestations auto-immunes associées varie de 26 à 40 % dans la littérature. Elles sont dominées par la thyroïdite auto-immune, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren et le diabète insulinodépendant (12,13,14). Vingt sept de nos patients avaient au moins une maladie auto-immune associée à l'hépatopathie. Il s'agissait surtout du diabète de type I, retrouvé dans 14 % des cas, de la thyroïdite auto-immune dans 8 % des cas, du syndrome de Gougerot-Sjögren dans 8 % des cas, de l'anémie hémolytique et du lupus érythémateux disséminé.

La fréquence des overlap syndromes « CBP-HAI » estimée parmi les groupes de malades ayant une HAI varie de 2,4 % à 10 % dans la littérature (12, 15, 16). En appliquant les critères diagnostiques de Chazouillères et al (17), ce syndrome de chevauchement a été retenu chez 17 de nos patients, ce qui correspond à un taux de 20 %. Cette fréquence élevée laisse supposer une sous-évaluation des cas d'HAI isolées asymptomatiques ou en poussées modérées et impose une plus grande vigilance pour le diagnostic de la maladie.

Le traitement de l'HAI a pour but de mettre en rémission la maladie et de prévenir ses rechutes, de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Ce traitement se base soit sur une corticothérapie seule ou sur l'association corticoïdes et azathioprine. Cette association est préférée car elle permet une épargne en corticoïdes et limite ainsi ses effets secondaires (3). Dans notre série, 68% des patients traités ont reçu un traitement combiné. Le traitement permet l'obtention d'un taux de rémission de 65 % à 18 mois et de 80 % à 3 ans (3). La fréquence de la récurrence à l'arrêt du traitement après rémission clinique, biologique et histologique est cependant élevée de l'ordre de 80 % (18). Dans notre série, le taux de rémission complète, définie selon les critères du groupe international de l'HAI, a été obtenu chez environ 90 % des patients avec un suivi de 45,8 mois, ce qui rejoint les données de la littérature. Cependant, malgré un suivi suffisamment long d'environ 4 ans, seuls 14 % des malades ont récidivé. Ce taux très bas de récurrence pourrait être dû à un défaut de diagnostic de la rechute. Il pourrait d'autre part témoigner des particularités propres à notre population en rapport avec un groupe HLA particulier.

Plusieurs facteurs prédictifs de récurrence ont été identifiés. Le taux de gammaglobulines initial élevé, le groupe HLA B8, le retard à l'obtention d'une rémission, l'échec de normalisation complète des transaminases de manière continue chez les patients en rémission et surtout l'aspect histologique de

contrôle sont associés à un plus grand risque de rechute à l'arrêt du traitement (9,18,19). En effet, la rechute à 6 mois n'est que de 20 % si la biopsie de contrôle est normale, elle s'élève à 50% en présence d'une hépatite purement portale et à 100 % en présence d'une hépatite d'interface (20). Dans notre série, nous avons trouvé 3 facteurs indépendants de récurrence, à savoir l'absence d'anticorps anti-nucléaires, une durée de traitement par azathioprine inférieure à 18 mois et l'absence de nécrose lobulaire à l'histologie. Ces résultats inattendus, pourraient être expliqués par l'existence d'un facteur de confusion directement lié à la nécrose et soulignent l'intérêt d'un traitement d'entretien prolongé par l'azathioprine. Il est à noter par ailleurs que la ponction biopsie du foie n'a été pratiquée que chez 57 % de nos patients et que l'existence d'une nécrose lobulaire n'a pas été toujours précisée.

Les facteurs de mauvais pronostic sous traitement liés au décès ou à l'aggravation de l'hépatopathie ont été peu étudiés dans la littérature. Ils sont représentés par un taux de gammaglobulines initial élevé, le développement d'une cirrhose au cours du traitement, un rapport aspartate aminotransférase sur alanine aminotransférase élevé et une mauvaise réponse au traitement

initial (9,21,22). Dans notre série, nous avons trouvé 2 facteurs indépendants prédictifs de décès : la durée de traitement par Imurel inférieure à 18 mois et l'encéphalopathie.

CONCLUSION

Le profil épidémiologique et clinico-biologique des malades tunisiens atteints d'HAI est similaire à celui rapporté dans la littérature, mis à part un taux plus élevé de cirrhose au moment du diagnostic et une plus grande fréquence du syndrome de chevauchement « CBP-HAI ». Ceci pourrait être en rapport avec un biais de recrutement et/ou une sous évaluation des cas d'HAI peu ou pas symptomatiques. La durée brève du traitement d'entretien par Azathioprine représente aussi bien dans notre travail que dans la littérature un facteur important prédictif de récurrence et constitue avec l'encéphalopathie un facteur lié au décès. Le faible taux de récurrence à l'arrêt du traitement dans notre série, pourrait être dû à un défaut de diagnostic ou à un profil particulier de notre population. Une détermination du groupe HLA pourrait nous éclairer sur les particularités de nos malades et sur leur réponse au traitement.

Références

- Johson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993 ; 18 : 998-1005.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 929-38.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 36 : 479-97.
- Hegarty JE, Nouri-Aria KT, Portmann B et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983 ; 3 : 685-9.
- Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH et al. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 5-9.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006 ; 43 : 532-8.
- Verslype C, George C, Buchel E, Nevens F, Van Steenberghe W, Fevery J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 695-9.
- Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D et al. Type 1 autoimmune hepatitis : patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the acute type.. *QJM* 2004 ; 97 : 407-12.
- Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindarajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type 1 autoimmune hepatitis : role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1510-6.
- Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2051-7.
- Choudhuri G, Somani KS, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of uncommon disease. *BMC Gastroenterol* 2005 ; 15 : 27.
- Hakem D, Berrah A, Berkane S et al. Autoimmune chronic active hepatitis :Anatomoclinic's study of 50 patients. *Rev Med interne* 2005 ; 26 : 858-65.
- Miyake Y, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese male patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 519-23.
- Granito A, Muratori L, Pappas G et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 1273-9.
- Hurlburt KJ, McMahan, Deubner H, Hsu-Trawinski, Williams JL, Kowdley JV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska natives. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2402-7.
- Yamamoto K, Terada R, Okamoto R et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its applications for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 :52-9.
- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998 ; 28 : 296-301.
- Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002 ; 35 :890-7.
- Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leucocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991 ; 13 : 701-6.
- Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBs Ag negative chronic hepatitis. *Hepatology* 1984 ; 4 : 622-7.
- Kanzler S, Gerken G, Lohr H et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 354-5.
- Hino T, Kumashiro R, Ide T et al. Predictive factors for remission and death in 73 patients with autoimmune hepatitis in Japan. *Int J Mol Med* 2003 ; 11 : 749-55.