UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2020 N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anatomie et cytologie pathologiques

par

Oli Tiana RAKOTONIRINA

née le 06/08/1990 à Montpellier

_____

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2020

_____

Les hépatites auto-immunes à auto-anticorps anti-SLA/LP doivent-elles être distinguées des hépatites auto-immunes de type 1 ?

_____

Président : Madame le Professeur Céline BOSSARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur **Jean-François MOSNIER**, pour avoir accepté de diriger cette Thèse.
Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité pour m'orienter dans ce travail. Merci pour votre patience, votre disponibilité et votre bienveillance.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Madame la Professeur **Céline BOSSARD**, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci pour ton enseignement et ton encadrement pendant mes années d'internat.

À Monsieur le Professeur **Mohamed HAMIDOU**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Au Docteur **Sophie CONCHON**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de Thèse, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur **Jérôme GOURNAY**, vous avez accepté de siéger dans ce jury de Thèse sans hésitation. Je tenais à vous remercier de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma gratitude.

A l’ensemble des médecins des services d'anatomie et cytologie pathologiques de Nantes, la Roche-sur-Yon, Saint Nazaire, et Toulouse qui ont pris le temps de me former et pour les connaissances qui m’ont été transmises.

Aux techniciens, techniciennes, secrétaires des laboratoires d’anatomie et cytologie pathologiques avec qui j’ai eu le plaisir travailler, merci pour votre sympathie au quotidien et votre aide.

A mes co-internes et toutes les personnes que j’ai rencontré durant mes stages.

A mes parents, pour leurs sacrifices, leur patience et leur aide.

A mes frères, pour leur soutien et leur encouragement tout au long de mes études.

A mes amis d’Orange, de Nîmes, de Nantes et d’ailleurs, vous avez participé à certains de mes plus beaux souvenirs, sans compter ceux à venir.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS **7**

INTRODUCTION **10**

1 ASPECT CLINIQUE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES 11
1.1 Épidémiologie *11*
1.2 Mode de présentation clinique *12*
1.2.1 Signes cliniques 12
1.2.2 Maladie auto-immune associée 12
1.3 Score diagnostic *12*
1.3.1 Score modifié du groupe international de l'hépatite auto-immune (1999) 12
1.3.2 Score simplifié du groupe international de l'hépatite auto-immune (2008) 13
1.3.3 Sensibilité et spécificité des scores diagnostics 14
1.4 Anomalie biologique *15*
1.4.1 Test hépatique 15
1.4.2 Immunoglobuline 15
1.5 Les anticorps dans les hépatites auto-immunes : pertinence clinique et diagnostic *15*
1.5.1 Classification 15
1.5.2 Anticorps anti-nucléaire 15
1.5.3 Anticorps anti-muscle lisse 16
1.5.4 Anticorps anti-pANCA 17
1.5.5 Anticorps anti-LKM1 17
1.5.6 Anticorps anti-LC1 17
1.5.7 Anticorps Anti-Asialoglycoprotein Récepteur 17
1.5.8 Anticorps anti-SLA/LP 17
1.6 Traitement *19*
1.6.1 Objectifs et indications de traitement 19
1.6.2 Traitement Immunosuppresseur 19
2 ANATOMOPATHOLOGIE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES 19
2.1 Intérêt de la biopsie hépatique dans l'hépatite auto-immune *19*
2.2 Le diagnostic *20*
2.2.1 Quelles sont les lésions évocatrices d'une hépatite auto-immune ? 20
2.2.2 Quelles sont les lésions d'hépatite auto-immune aiguë ? 22
2.2.3 Quelles sont les lésions suggérant un diagnostic différentiel ? 23
2.3 Le pronostic *24*
2.4 Le suivi et le retrait du traitement *27*
3 PHYSIOPATHLOGIE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES 28
3.1 Susceptibilité génétique et facteur déclenchant *28*
3.1.1 HLA 28
3.1.2 Infection 28
3.2 Physiopathologie *28*
3.3 Apport de l'immunohistochimie dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques *30*
3.3.1 Lymphocytes T CD8 + ... 30
3.3.2 Lymphocytes T CD4 + régulateurs 30
3.3.3 Lymphocytes B et plasmocytes 30
3.3.4 Lymphocytes natural killer 31
3.3.5 PD1 - PDL1 31

LA QUESTION POSÉE **33**

MATÉRIEL ET MÉTHODE **34**

1. PATIENTS ET CRITERES D'INCLUSION 34
2. RECUEIL DE DONNEES 34
3. SCORE DIAGNOSTIC SIMPLIFIE DE 2008 DU GROUPE INTERNATIONAL DE L'HEPATITE AUTO-IMMUNE (IAIHG) 34
4. ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE DES PONCTIONS BIOPSIES HEPATIQUES 34
5. ÉTUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE 35
6. ANALYSES STATISTIQUES 36

RÉSULTATS **37**

1. LES PATIENTS AVEC UNE HEPATITE AUTO-IMMUNE AVEC AUTO-ANTICORPS SLA/LP 37

1.1 Les caractéristiques cliniques de la population avec une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP *37*
1.2 « Forme primaire » : hépatite auto-immune révélée par une poussée aiguë *40*
1.2.1 Les données biologiques *40*
1.2.2 Les données morphologiques *40*
1.2.3 Corrélations anatomo-cliniques et-biologiques *41*
1.3 « Forme primaire » : hépatite auto-immune diagnostiquée en dehors d'une poussée aiguë *42*
1.3.1 Les données biologiques *42*
1.3.2 Les données morphologiques *42*
1.3.3 Corrélations anatomo-cliniques et -biologiques *43*
1.4 « Forme secondaire » d'hépatite auto-immune SLA/LP+ *43*
1.4.1 Les données biologiques *43*
1.4.2 Les données morphologiques *43*
1.4.3 Corrélations anatomo-cliniques et -biologiques *44*
1.5 Les données immunohistochimiques *45*
1.6 Le score diagnostic simplifié de 2008 du groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG) *46*
1.7 Les données de suivi *47*
1.7.1 Les données cliniques *47*
1.7.2 Évolution morphologique des lésions *47*
2. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HEPATITE AUTO-IMMUNE SLA/LP + ET LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HEPATITE AUTO-IMMUNE DE TYPE 1 SLA/LP - 49
2.1. Les données cliniques et biologiques *49*
2.2. Histopathologies des formes aiguës d'hépatite auto-immune *50*
2.3. Histopathologie des formes chroniques d'hépatite auto-immune *51*
2.4. Les données immunohistochimiques *52*
2.5. Évolution morphologique des lésions d'HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP négatifs *53*
3. LE GROUPE CONTROLE D'HEPATITE CHRONIQUE LIEE AU VIRUS C 54
3.1 Histopathologie des hépatites chroniques liées au virus C *54*
3.2 Comparaison des populations lymphoïdes présentes dans les hépatites auto-immunes SLA/LP+, les hépatites auto-immunes SLA/LP- et les hépatites chroniques liées au virus C *55*
3.2.1 Comparaison entre les hépatites auto-immunes SLA/LP- et SLA/LP+ 56
3.2.2 Comparaison entre les hépatites auto-immunes et les hépatites chroniques liées au virus C 57
DISCUSSION **58**
BIBLIOGRAPHIE **63**

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : anticorps anti-nucléaire

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

AMA : anticorps anti-mithochondrie

AML : anticorps anti-muscles-lisses

pANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (fluorescence périnucléaire)

Anti- ASGRP : Anticorps Anti-Asialoglycoprotein Récepteur

Anti-LC1 : anticorps anti-liver cytosolic protein type 1

Anti-LKM1 : anticorps anti-liver/kidney microsome type 1

Anti SLA/LP : anticorps anti soluble liver antigen/liver-pancreas

ASAT : aspartate aminotransférase

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte antigen-4

CSP : Cholangite sclérosante primitive

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

GGT : gamma glutamyl transferase

HAI: hépatite auto-immune

HES : hématoxyline-éosine-safran

HVC : Hépatite C

HLA : antigènes des leucocytes humains

IAIHG : Groupe international de l'hépatite auto-immune

IFI : immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

IL : interleukine

LT CD4 : lymphocyte T CD4+

LT CD8 : lymphocyte T CD8+

LTH1 : lymphocytes T helper de type 1

LTH2 : lymphocytes T helper de type 2

LTH17 : lymphocytes T helper de type 17

LT reg : lymphocytes T régulateurs

PAL : Phosphatases alcalines

PD-1: Programed cell death antigen-1

PD-L1: programed cell death ligand-1

Score HAI: Hepatitis activity index

TGF beta : facteur de croissance transformant bêta

TCR : T-Cell récepteur

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Incidence et prévalence des hépatites auto-immunes 11
Tableau 2. Score modifié (1999) du groupe international de l'hépatite auto-immune 13
Tableau 3. Critères diagnostics du score simplifié (2008) du groupe international de l'hépatite auto-immune 14
Tableau 4. Sensibilité et spécificité des lésions histologiques d'hépatite auto-immune selon une étude incluant 45 biopsies d'hépatite auto-immune et 56 biopsies d'hépatite chronique virale 22
Tableau 5. Score d'hépatite auto-immune selon Ishak 25
Tableau 6. Activité nécrotico-inflammatoire selon le score de Scheuer 26
Tableau 7. Anticorps utilisés au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes 36
Tableau 8. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients avec une hépatite auto-immune SLA/LP+ au moment de la biopsie 39
Tableau 9. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites avec auto-anticorps anti-SLA/LP+ 45
Tableau 10. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites virales liées au virus C 55
Tableau 11. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites auto-immunes de type 1 56

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Lésions d'empéripolèse 21
Figure 3. Stadification des hépatites chroniques selon le score de Ludwig 26
Figure 4. Corrélation entre niveau de transaminase et d'immunoglobuline IgG et activité histologique d'une hépatite auto-immune évaluée selon le score d'ishak..... 27
Figure 5. Pathogénèse de l'hépatite auto-immune..... 29
Figure 6. Nécrose de collapsus avec lésion d'hépatite lobulaire HES x20 41
Figure 7. Rosette hépatocytaire HES x20..... 41
Figure 8. Hépatite d'interface avec plasmocytes HES x40 44
Figure 9. Nodule lymphoïde et immunohistochimie objectif x20 46
Figure 10. Suivi patiente n°8..... 47
Figure 11. Suivi patient n°3..... 48
Figure 12. Suivi patiente n°9..... 48
Figure 13.Hépatite à cellules géantes HES x40..... 51
Figure 14. Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire lobulaire en immunohistochimie objectif x20..... 52
Figure 15. Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire lobulaire en immunohistochimie objectif x20..... 53

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois dans les années 1950 par Jan Waldenström (1), plusieurs noms ont été donnés à l'hépatite auto-immune au cours des années. Les plus connus sont l'hépatite chronique active (2) et l'hépatite lupoïde (3). Proposé en 1965 (4) ce n'est qu'en 1992 que le groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG) adopte le terme d'hépatite auto-immune (5).

C'est une maladie inflammatoire chronique du foie, évoluant par poussée, d'étiologie inconnue. Elle apparait autant chez l'adulte que chez l'enfant, chez les deux sexes mais avec une prévalence plus importante chez les femmes. L'hépatite auto-immune présente des aspects cliniques et biologiques hétérogène. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.

Elle peut se présenter sous une forme aiguë ou chronique. Elle se caractérise par un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'immunoglobuline G (Ig G), par la présence d'auto-anticorps, et de lésions histologiques nécrotico-inflammatoires sans autre cause de maladies hépatiques. Elle se distingue par une bonne réponse à la corticothérapie.

La présence d'auto-anticorps permet de distinguer deux types d'hépatite auto-immune :

- Le type 1 caractérisé par la présence d'anticorps anti-noyau (AAN), anti-muscle lisse (AML), et anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles- fluorescence périnucléaire (pANCA).
- Le type 2 caractérisé par la présence d'anticorps anti-liver/kidney microsomal type 1 (anti-LKM-1), et anticorps anti-liver cytosolic protein type 1 (anti-LC1).

La place des auto-anticorps anti-SLA/LP reste encore discutée à ce jour. Ils sont considérés comme des marqueurs très spécifiques des hépatites auto-immunes. La présence de ces anticorps est associée à un risque de rechute plus élevé et à un plus mauvais pronostic.

1 ASPECT CLINIQUE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES

1.1 Épidémiologie

Les données disponibles sur l'incidence et la prévalence de l'hépatite auto-immune sont rares et probablement sous-estimées. La plupart des éléments collectés intéressent des diagnostics faits avant la mise en place d'un score standardisé (6). La présentation d'une hépatite auto-immune sous la forme d'une hépatite fulminante (7) ou d'une cirrhose sur hépatite cryptogénétique conduit aussi à un sous-diagnostic de la pathologie.

De plus, initialement, beaucoup de données ont été recueillies avant la découverte des hépatites liées au virus C (HVC) et n'ont pas été exclues (8). Or, chez les patients atteints d'HVC il n'est pas rare d'observer la présence d'auto-anticorps (9) et certains ont pu recevoir un diagnostic erroné d'hépatite auto-immune (10).

En Europe, l'incidence annuel varie de 0,85 à 2 cas pour 100 000 avec une prévalence de 10,7 à 24,5 pour 100 000 (6,11–14). A ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur les données épidémiologiques en France. Il existe une prédominance féminine avec un ratio de 4/1 (11–16). Cette pathologie affecte toutes les ethnies (13,16). On note une distribution bimodale de l'hépatite auto-immune avec un pic à l'adolescence et un pic à 40-60 ans (11,12,14). Néanmoins l'hépatite auto-immune peut se présenter à tout âge. Une étude a montré une augmentation de l'incidence après 65 ans (16).

Région	Référence	Période	Nombre de cas	Incidence per 100,000/an	Prévalence per 100,000
Pays-Bas	(13)	1967-2011	1313	1,1	18,3
Danemark	(11)	1994-2012	1721	1,68	23,9
Suède	(12)	1990-2009	634	1,2	17 ,3
Norvège	(6)	1986-1995	25	1,9	16,9
Nouvelle Zélande	(16)	2008	131	1,8	23

Tableau 1. Incidence et prévalence des hépatites auto-immunes

1.2 Mode de présentation clinique

1.2.1 Signes cliniques

La présentation des hépatites auto-immunes est polymorphe. Dans la plupart des cas, le mode de révélation est asymptomatique ou insidieux avec la présence de symptômes aspécifiques (nausée, asthénie, arthralgie, malaise etc.). Elle diffère peu des autres formes d'hépatite chronique. La présentation sous une forme aiguë est présente dans 25 % des cas et les tableaux d'hépatites fulminantes sont rares. Les symptômes révélateurs sont liés à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie ou splénomégalie) (17).

Dans les formes avancées, ce sont les conséquences de l'hypertension portale telles que l'ascite, la rupture de varice œsophagienne, ou l'encéphalopathie hépatique qui témoignent de la maladie.

1.2.2 Maladie auto-immune associée

L'hépatite auto-immune est une maladie souvent associée (dans 42% des cas selon l'étude de Wong et al. (18)) à d'autres maladies auto-immunes. La présence d'une maladie auto-immune concomitante à l'hépatite auto-immune est même un critère diagnostic pris en compte dans le score diagnostic modifié de 1999 de l'IAIHG (19). On observe principalement des maladies auto-immunes thyroïdiennes, cutanées et des connectivites.

L'hépatite auto-immune de type 1 est le plus souvent associée à des pathologies thyroïdiennes et des rhumatismes inflammatoires (20). Dans les hépatites auto-immunes de type 2, les pathologies auto-immunes les plus observées sont l'hyperthyroïdie et les pathologies cutanées telles que le vitiligo, la vascularite leucocytoclasique, l'urticaire et la pelade.

1.3 Score diagnostic

1.3.1 Score modifié du groupe international de l'hépatite auto-immune (1999)

L'hépatite auto-immune est une maladie hétérogène de diagnostic difficile. Aucun critère clinique, biologique ou histologique n'est pathognomonique et ne permet de faire le diagnostic certain de l'hépatite auto-immune. Afin d'homogénéiser son diagnostic un score a été mis en place par l'IAIHG en 1992 (5) et réactualisé en 1999 (19). Il permet de distinguer les patients sans hépatite auto-immune, de ceux avec une hépatite auto-immune « probable » et de ceux avec une hépatite auto-immune « certaine ». Il prend en compte les caractéristiques cliniques et para-cliniques des patients.

Sexe féminin	+2
Ratio PAL*/ASAT (ou /ALAT)	
▪ < 1,5	+2
▪ 1,5 – 3	0
▪ >3	-2
Gammaglobulines ou IgG	
▪ >2 LSN**	+3
▪ 1.5 – 2 LSN	+2
▪ 1 – 1.5 LSN	+1
▪ <1 LSN	0
AAN, AML ou anti-LKM 1	
▪ >1/80	+3
▪ 1/80	+2
▪ 1/40	+1
▪ <1/40	0
AMA* positif**	-4
Marqueurs viraux	
▪ Positifs	-3
▪ Négatifs	+3
Prise de médicament hépatotoxique	
▪ Oui	-4
▪ Non	+1
Alcool	
▪ < 25 g/j	+2
▪ > 60 g/j	-2
Histologie hépatique	
▪ Hépatite d'interface	+3
▪ Infiltrat plasmocytaire prédominant	+1
▪ Rosette hépatocytaire	+1
▪ Aucun des critères ci-dessus	-5
▪ Lésions biliaires	-3
▪ Autres modifications	-3
Maladie auto-immune associée(s)	+2
Paramètres additionnels	
▪ Positivité d'un autre auto-anticorps défini	+2 +1
▪ HLA DR3 ou DR4	
Réponse au traitement	
▪ Complète	+2
▪ Rechute	+3
Interprétation des scores	
Pré-traitement	
▪ HAI certaine	>15
▪ HAI probable	10-15
Post-traitement	
▪ HAI certaine	>17
▪ HAI probable	12-17

Tableau 2. Score modifié (1999) du groupe international de l'hépatite auto-immune

PAL*: phosphatase alcaline- LSN**: limite supérieure de la normale - AMA***: anticorps anti-mithochondrie

D'après Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. nov 1999 (19)

1.3.2 Score simplifié du groupe international de l'hépatite auto-immune (2008)

Initialement, les scores de 1993 et 1999 étaient destinés à la recherche. En 2008, jugés trop complexes et difficilement applicables en routine clinique un score simplifié a été mis en place. Ce

nouveau score ne compte plus que quatre paramètres contre douze (21). Il repose sur la présence d'auto-anticorps, le taux d'immunoglobulines G, les lésions histologiques ainsi que l'absence d'hépatite virale. Un score de 6 points désigne une hépatite auto-immune « probable », un score de 7 points ou plus une hépatite auto-immune « certaine ».

Variable	Seuils	Points
AAN ou AML **AAN ou AML** **Ou anti-LKM** **SLA/LP**	≥ 1/40 ≥ 1/80 ≥ 1/40 Positifs	1 2 2 2
IgG	> limite supérieure de la normale > 1.10 fois la LSN*	1 2
Histologie hépatique (la preuve de l'hépatite est une condition nécessaire)	Atypique Compatible avec hépatite auto-immune Typique d'hépatite auto-immune	0 1 2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
Score totale		= 6 : hépatite auto-immune probable ≥7 : hépatite auto-immune certaine

*LSN = limite supérieure de la normale

Tableau 3. Critères diagnostics du score simplifié (2008) du groupe international de l'hépatite auto-immune
D'après *H*ennes EM, Zeniya M, Czaja AlbertJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. juill 2008) (21)

1.3.3 Sensibilité et spécificité des scores diagnostics

Les spécificités du score diagnostic simplifié (2008) d'hépatite auto-immune et du score original révisé (1999) varient respectivement de 90 à 98 % et de 73 à 97 %. Les sensibilités du score diagnostic simplifié (2008) et du score original révisé (1999) varient respectivement de 29 à 95% et de 67,7 à 100 % (22–24). Le score diagnostic simplifié a une spécificité comparable voire meilleure que le score original révisé mais a une moins bonne sensibilité.

En effet, le score simplifié présente des limites selon la présentation de l'hépatite auto-immune. Dans une étude menée par Fujiwara et al. (24), seulement 40% des hépatites auto-immunes avec une présentation aiguë ont été diagnostiquées avec le score simplifié contre 90% avec le score modifié de 1999 de l'IAIHG. L'étude de Czaja (25) montre que le score original révisé permet de relever les diagnostics d'hépatite auto-immune cryptogénétique sous diagnostiquée par le score simplifié.

Concernant les syndromes de chevauchement, les deux scores ont une sensibilité comparable. Pour les hépatites auto-immunes avec une autre pathologie hépatique associée, le score orignal révisé a une meilleure sensibilité (22).

Néanmoins, en aucun cas, les scores diagnostics ne doivent se substituer au jugement clinique qui prime toujours. Les scores diagnostics sont des outils qui aident ou appuient une suspicion clinique.

1.4 Anomalie biologique

1.4.1 Test hépatique

Les élévations du sérum en ASAT, ALAT et en bilirubine sont variables dans l'hépatite auto-immune. La bilirubine et les transaminases ont des concentrations qui varient entre la limite de la normale jusqu'à 50 fois la normale. Les concentrations en phosphatase alcaline (PAL) sont généralement normales ou légèrement augmentées (19).

1.4.2 Immunoglobuline

On observe une hypergammaglobulinémie avec une augmentation sélective des immunoglobulines G dans environ 85% des patients atteints d'hépatite auto-immune (19,26). Dans les formes aiguës, ce taux est plus faible car de nombreux patients ont une concentration normale d'Ig G (21,27). En générale, les Ig A et Ig M sont normales. Une élévation des Ig A suggère une stéatohépatite éthylique ou non éthylique ou une hépatite médicamenteuse plutôt qu'une hépatite auto-immune. Une augmentation du taux Ig M est en faveur d'une cholangite sclérosante primitive.

Le taux d'IgG se normalise sous immunosuppresseur.

1.5 Les anticorps dans les hépatites auto-immunes : pertinence clinique et diagnostic

1.5.1 Classification

On distingue deux types d'hépatite auto-immune selon la présence d'auto-anticorps. Ces deux types d'hépatite auto-immune diffèrent sur leur mode de présentation, leur distribution, et leur pronostic.

Les hépatites auto-immunes de type 1 sont caractérisées par la présence des auto-anticorps anti-noyau, des auto-anticorps anti-muscle lisse, et auto-anticorps anti-pANCA. L'hépatite auto-immune de type 1 représente 70-80% des hépatites auto-immunes (19). Elle se rencontre à tout âge et sous formes cliniques diverses (28,29).

Les hépatites auto-immunes de type 2 sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps anti-LKM1 et auto-anticorps anti-LC1. Elles atteignent préférentiellement les enfants ou les jeunes adultes (30), sous des formes plus agressives que dans l' hépatite auto-immune de type 1 (31).

1.5.2 Anticorps anti-nucléaire

Les auto-anticorps anti-nucléaire sont les premiers anticorps à être identifiés comme étant associés à l'hépatite auto-immune (3). Ils sont observés dans 70-80% des hépatites auto-immunes (19,32). Ils sont connus pour avoir plusieurs cibles antigéniques tels que la chromatine, les histones, les centromères, la cycline A, l'acide désoxyribonucléique (ADN) simple et double brin et les

ribonucléoprotéines nucléaires. Néanmoins aucune de ces cibles n'est caractéristique de l'hépatite auto-immune.

Les auto-anticorps anti-nucléaire sont recherchés par l'immunofluorescence indirecte (IFI), et l'enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (33). En première intention, on utilise l'IFI. Pour ce, on utilise des cellules HEp-2 (human epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient. Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Dans l'hépatite auto-immune, on admet qu'un prélèvement est positif quand la fluorescence apparaît à une dilution d'au moins 1/40 chez l'adulte et 1/20 chez l'enfant (27,34).

Les auto-anticorps anti-nucléaire ont une spécificité de 76% et une sensibilité de 32%. Ils sont observés dans d'autres désordres auto-immuns tels que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren ou la sclérodermie mais aussi dans la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, les hépatites virales, les hépatites alcooliques, les stéatoses hépatiques non alcooliques (35) ou même chez les sujets sains (36). Leur présence au cours de la pathologie n'est pas liée à l'activité de l'hépatite ni au pronostic (37). Ils ont uniquement une valeur diagnostic.

1.5.3 Anticorps anti-muscle lisse

Les auto-anticorps anti-muscle lisse ont été décrits pour la première fois dans les hépatites auto-immunes en 1965 par Johnson et al. (38). Ils sont observés dans 63% des hépatites auto-immunes. Les auto-anticorps anti-muscle lisse sont dirigés contre des antigènes actines et non actines parmi lesquels la desmine, la tubuline, la vimentine (39).

Lidman et al. (40) ont montré que les auto-anticorps anti-muscle lisse de type actine-F (F pour filamenteuse) sont spécifiques des hépatites auto-immunes de type 1. Dans l'étude menée par Cazja et al., ils sont associés aux auto-anticorps anti-muscle lisse dans 99% des cas (41).

La détection des anticorps est réalisée par IFI en routine sur section hépatique, gastrique et néphrologique ou peut être effectuée par test ELISA. En IFI, les auto-anticorps anti-muscle lisse fixent la paroi des vaisseaux dans les trois tissus, le muscle dans l'estomac et les axes vasculaires dans la lamina propria de la muqueuse gastrique. Sur les sections de tissu rénale, les auto-anticorps anti-muscle lisse présentent différents patterns : V pour vasculaire, G pour glomérule et T pour tubule. Les patterns VG et VGT sont fréquemment associés à l'hépatite auto-immune.

Les différentes sections de tissus sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes et l'on considère qu'un prélèvement est positif quand la fluorescence émet à une titration d'au moins 1/40 chez l'adulte et 1/20 chez l'enfant.

Les auto-anticorps anti-muscle lisse ont une faible sensibilité et une spécificité de 96%. On peut les observer dans les hépatites virales liées au virus C. Comme les auto-anticorps anti-noyau, leur concentration et leur détection ne reflètent ni l'activité de l'hépatite, ni la réponse au traitement.

1.5.4 Anticorps anti-pANCA

Les anticorps anti-pANCA ne sont pas recommandés en première intention dans les investigations des hépatites auto-immunes. Ils s'avèrent utiles en l'absence d'anticorps détecté et permettent ainsi de reclasser les hépatites cryptogénétiques (42). Ils sont associés aux hépatites auto-immunes de type 1 (43). La cible antigénique est inconnue dans les hépatites auto-immunes. Les autoanticorps anti-pANCA sont recherchés par IFI sur des polynucléaires neutrophiles. Le seuil de positivité est de 1/20. Ils sont aussi observés dans 60–92% des cholangites sclérosantes primitives et dans 60-87% des recto-colites ulcéro-hémorragiques (33).

1.5.5 Anticorps anti-LKM1

C'est en 1988 que Homberg et al. (31) ont identifié un second type d' hépatite auto-immune avec la présence d'anticorps anti-LKM1. Ils sont observés dans 3-4% des hépatites auto-immunes (19,32). La cible antigénique des anticorps anti-LKM1 est le cytochrome mono-oxygénase P450 IID6, une protéine microsomale de 50 kDa impliquée dans le métabolisme de xénobiotiques. Elle présente des homologies avec le virus de l'hépatite C et l'herpès simplex 1. C'est pourquoi, on peut identifier des anticorps anti-LKM1 lors de ces infections (42). La recherche de ces anticorps s'effectue par IFI sur section de foie, rein et estomac. Un prélèvement est positif si les anticorps sont révélés par une immunofluorescence à une titration d'au moins 1/40. La concentration d'anticorps anti-LMK1 n'est pas affectée par le traitement immunosuppresseur (30).

1.5.6 Anticorps anti-LC1

L'anticorps anti-LC1 peut être observé seul ou en associant avec l'anticorps anti-LKM1 (44). Il peut être détecté sur IFI ou par western blot. Son antigène est la formiminotransférase cyclodeaminase (27,42). C'est une enzyme hautement exprimée dans le foie qui catalyse la conversion de l'histidine en acide glutamique (45). La concentration de l'anticorps anti-LC1 varie en fonction de l'activité de l'hépatite auto-immune. Elle permet donc de suivre la réponse au traitement (30).

1.5.7 Anticorps Anti-Asialoglycoprotein Récepteur

L'anti-ASGRP est dirigé contre une glycoprotéine transmembranaire à la surface des hépatocytes. On l'observe dans les hépatites auto-immunes de type 1 ou de type 2 (36). Sa concentration est corrélée à l'activité inflammatoire. Sa persistance sous traitement est un signe de non-réponse. La réapparition est prédictive de rechute. Sa recherche n'est pas indiquée en première intention, car il est non spécifique des hépatites auto-immunes et peut être observé dans des désordres hépatiques non auto-immuns (42).

1.5.8 Anticorps anti-SLA/LP

- Historique des anticorps-anti SLA/LP

Les anticorps anti-SLA/LP ont été décrits pour la première par Manns et al. en 1987 (46). On peut les observer dans les hépatites auto-immunes de type 1 (47–50) , dans les hépatite auto-immunes de type 2 ainsi que les syndromes de chevauchement (51,52). Ils ont été intégrés dans les scores

diagnostics en 1999. Les anticorps anti-LP ont été décrits en 1993 par Stechemesser et al (53). Ils sont identiques aux anticorps anti-SLA (54), expliquant ainsi la nomenclature SLA/LP utilisée.

- **Détection des anticorps -anti SLA/LP et cible antigénique**

Les cytokératines 8 et 18 (55) ainsi que qu'une sous unité de la glutathione S-transférase (56) ont été proposées comme des cibles antigéniques des anticorps anti-SLA. Wies et al. (54) ont montré que la cible antigénique des anticorps anti-SLA/LP est en réalité une protéine enzymatique de 50kD cytosolique soluble, associée à un ARNT ayant un rôle dans le métabolisme de la sérine sélénocystéine : tRNP(Ser)Sec. Les anticorps anti-SLA/LP ne peuvent pas se détecter par immunofluorescence. Ils se détectent par technique radio-immunologique, test ELISA, ou western blot.

- **Anticorps-anti SLA/LP : un marqueur diagnostic spécifique**

Les anticorps anti-SLA/LP sont présents dans les hépatites auto-immunes de l'adulte et de l'enfant dans 12 % à 54% des cas (47–49,52,57,58), seuls ou associés à d'autres anticorps. Ils permettent de relever le diagnostic des hépatites cryptogénétiques dans 8 à 53% des cas (47,50,57,58). Néanmoins, les anticorps anti-SLA/LP ne sont pas toujours identifiés au début de la pathologie et peuvent se positiver au cours du suivi. Ma et al. (52) ont montré que seul 50% des patients avaient des anticorps anti-SLA/LP détectés à la présentation initiale.

Les anticorps anti-SLA/LP ont une spécificité pour les hépatites auto-immunes de plus de 99% (47,49,54). Cependant Eyraud et al. (50) ont montré qu'ils pouvaient être identifiés dans les hépatites virales liées au virus C, les hépatites médicamenteuses entre autres.

- **Anticorps-anti SLA/LP : marqueur pronostic et réponse au traitement**

Sur le plan histologique certaines études ont montré qu'il n'y avait aucune différence sur le grade et le stade entre les hépatites auto-immunes avec auto-anticorps SLA/LP positifs et les hépatites auto-immunes avec auto-anticorps anti-SLA/LP négatifs, au moment du diagnostic (47,49,57). Deux études (52,58) ont montré une activité histologique plus importante au diagnostic des patients atteints d'une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP comparé aux patients atteints d'une hépatites auto-immunes SLA/LP séronégatives.

Plusieurs études ont montré que les patients avec des auto-anticorps anti-SLA/LP positifs rechutaient plus, et ce de manière significative , comparativement aux patients avec auto-anticorps anti-SLA/LP négatifs (48,49,52,57,58). Dans l'étude menée par Czaja et al. (48), 100% des patients atteints d'une hépatite auto-immune avec auto-anticorps SLA/LP+ ont rechuté à l'arrêt du traitement, quand la rémission clinique, biologique et histologique étaient obtenues. Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Baeres et al. (49). Seule l'étude menée par Ballot et al. (47) a montré qu'il n'y avait pas plus de rechute chez les patients avec auto-anticorps anti- SLA/LP positifs.

La réponse thérapeutique des hépatites auto-immunes avec auto-anticorps anti-SLA/LP est bonne et comparable aux autres hépatites auto-immunes (48,50,57,58). L'étude de Ma. (52) a montré que le

temps pour atteindre la rémission était plus long chez les patients atteints d'une hépatite avec auto-anticorps anti-SLA/LP+ (16 mois ; 1- 50 mois versus 5 mois, 1-12 mois pour les patients avec une hépatite auto-immune sans auto-anticorps SLA/LP+ p<0,001).

1.6 Traitement

1.6.1 Objectifs et indications de traitement

Le but du traitement d'une hépatite auto-immune est d'induire les rémissions clinique, biologique et histologique et de maintenir cette rémission afin de limiter les risques d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Le pronostic des hépatites auto-immunes non traitées est mauvais. En l'absence de traitement, le taux de mortalité est de 50% à 5 ans (21).

Il est admis que l'on traite les patients avec une activité modérée à sévère avec un grade d'activité supérieur ou égal à 4, et ceux avec une fibrose avancée ou au stade de cirrhose (27).

Les patients avec une activité légère et sans fibrose avancée ne nécessitent pas de traitement d'emblée. Leur prise en charge thérapeutique dépend des comorbidités, de l'âge, des préférences du patient ainsi que des sérologies.

1.6.2 Traitement Immunosuppresseur

L'hépatite auto-immune est connue pour bien répondre au traitement immunosuppresseur. Le traitement recommandé est l'association de corticostéroïdes et d'azathioprine. Le schéma standard requis est un traitement initial par corticoïdes de 0.5 à 1 mg/kg/jours suivi d'une adjonction d'azathioprine au bout de deux semaines (27).

L'immunosuppression doit être continuée au moins jusqu'à deux ans après la normalisation des transaminases et des immunoglobulines. En cas d'intolérance à l'azathioprine, on peut proposer du mycophénolate mofétil ou le rituximab.

2 ANATOMOPATHOLOGIE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES

2.1 Intérêt de la biopsie hépatique dans l'hépatite auto-immune

L'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique est un élément clé pour le diagnostic d'hépatite auto-immune et fait partie des critères recommandés à évaluer.

L'étude histologique permet d'appuyer le diagnostic clinique d'hépatite auto-immune, d'éliminer d'autres entités et d'identifier les comorbidités. Surtout en l'absence d'auto-anticorps, la biopsie hépatique permet de relever des diagnostics d'hépatite auto-immune (59).

Elle a également une valeur pronostic en évaluant la sévérité de l'activité nécrotico-inflammatoire (le grade) ainsi que la fibrose (le stade).

La biopsie hépatique est également recommandée si l'arrêt du traitement est envisagé (60).

Son examen permet d'évaluer la réponse au traitement. Certaines lésions sont prédictives de rechute après l'arrêt des thérapies et doivent être reconnues par le pathologiste. Son interprétation peut influencer la durée et les doses de traitements.

2.2 Le diagnostic

Il n'existe pas de lésions spécifiques de l'hépatite auto-immune. Les lésions histologiques de l'hépatite auto-immune varient selon la présentation clinique de la maladie, le type d'hépatite auto-immune mais aussi le grade d'activité et le stade évolutif de la maladie.

2.2.1 Quelles sont les lésions évocatrices d'une hépatite auto-immune ?

Dans les scores diagnostics mis en place par l'IAIHG (5,19,21), les lésions histologiques prises en compte sont l'hépatite d'interface, l'infiltrat inflammatoire plasmocytaire prédominant, ou lymphoplasmocytaire, les rosettes hépatocytaires et l'empéripolèse.

Dans les critères d'évaluation de 1999, l'hépatite d'interface (= piecemeal necrosis) (+3 points), l'infiltrat plasmocytaire prédominant (+1 point) et la présence de rosettes hépatocytaires (+1 point) sont considérés comme des lésions « typiques ».

La rosette hépatocytaire correspond à la disposition circulaire de quelques hépatocytes autour d'un canalicule biliaire parfois non visible. Elle fait suite à une régénération des hépatocytes après une agression hépatique. L'hépatite d'interface correspond à une infiltration inflammatoire portale s'étendant vers le lobule hépatique. Elle se compose de lymphocytes, histiocytes et plasmocytes. On peut y trouver également des polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles. Généralement, les plasmocytes sont prédominants, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic.

Dans les lésions histologiques concernant le score simplifié de 2008, les lésions sont classées en « typiques » (2 points), « compatibles » (1 point) ou « atypiques » (0 point).

Les anomalies dites « typiques » sont l'hépatite d'interface, la rosette hépatocytaire et l'empéripolèse. L'empéripolèse est la pénétration et la traversée d'un lymphocyte ou d'un plasmocyte à travers le cytoplasme d'un hépatocyte. L'empéripolèse est médiée par les LT CD8 et induirait l'apoptose de l'hépatocytes ainsi que du lymphocyte lui-même (61).

Si tous les critères sont présents, la biopsie est classée comme « typique ». Si l'un des critères est manquant, mais qu'il existe des lésions d'hépatite chronique avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire portale, la biopsie est classée comme « compatible ». Si d'autres lésions telles que la stéatose ou l'atteinte des canaux biliaires sont retrouvées, les lésions sont classées comme « atypiques ».

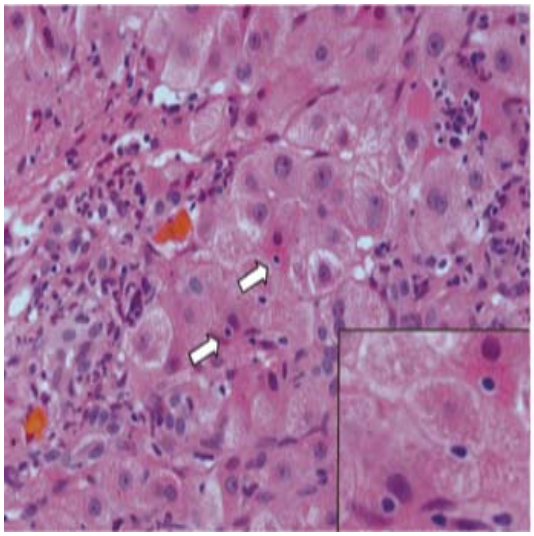

Figure 1. Lésions d'empéripolèse
(Miao Q, et al. Emperipolesis Mediated by CD8 T Cells Is a Characteristic Histopathologic Feature of Autoimmune Hepatitis. Clinic Rev Allerg Immunol. juin 2015) (62)

- Sensibilité et spécificité des lésions prises en compte dans les scores histologiques

Les aspects histologiques incluent dans les scores diagnostics ne sont pas exclusivement rencontrés dans les hépatites auto-immunes. En effet, les lésions de rosettes hépatocytaire sont des lésions régénératives qui peuvent être observées après une lésion hépatocellulaire quelques soit l'étiologie sous-jacente. L'empéripolèse peut également être retrouvée dans des pathologies hépatiques non auto-immunes, de même que pour l'hépatite d'interface (63). Ces lésions présentent une faible sensibilité dans le diagnostic d'hépatite auto-immune. L'hépatite d'interface, la rosette hépatocytaire et l'infiltrat plasmocytaires (critères 1999) présentent une faible sensibilité (27%) mais une bonne spécificité (91%). L'hépatite d'interface, la rosette hépatocytaire et l'empéripolèse (critères 2008) présentent une faible sensibilité (40%) mais une bonne spécificité (89%).

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Hépatite d'Interface (≥2)	84	36
Plasmocytes (≥2)	49	71
Rosettes (≥2)	51	77
Empéripolèse	78	50
Hépatite d'interface + rosettes + plasmocytes (critères 1999)	27	91
Hépatite d'interface + rosettes + empéripolèse (critères 2008)	40	89
Hépatite d'interface + rosettes + empéripolèse + plasmocytes	27	93
Rosettes + plasmocytes	27	91
Rosettes + empéripolèse	44	88
Rosettes + hépatite d'interface	44	82

Tableau 4. Sensibilité et spécificité des lésions histologiques d'hépatite auto-immune selon une étude incluant 45 biopsies d'hépatite auto-immune et 56 biopsies d'hépatite chronique virale
(de Boer YS, et al Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. Histopathology. févr 2015) (64)

2.2.2 Quelles sont les lésions d'hépatite auto-immune aiguë ?

Le diagnostic d'hépatite auto-immune aiguë peut être difficile. Les lésions prises en compte dans les scores diagnostics peuvent être manquantes. On distingue deux formes de présentation : les poussées d'hépatite aiguë sur hépatite chronique et les hépatites aiguës sans hépatite chronique sous-jacente. Le diagnostic d'hépatite auto-immune aiguë est d'autant plus un challenge car le taux d'immunoglobuline G peut être normal et les auto-anticorps absents (65).

- **Nécrose centro-lobulaire**

Dans les formes aiguës d'HAI, on peut observer de la nécrose de collapsus, généralement centro-lobulaire, en pont d'un espace porte à un autre ou d'une veine centro-lobulaire à un espace porte (74). C'est le marqueur histologique principale d'HAI aiguë. Il s'y associe de la nécrose de ballonisation des hépatocytes et des lésions de nécrose hépatocytaires (68).

- **Infiltrat inflammatoire**

On peut noter peu ou pas d'infiltrat inflammatoire plasmocytaire ou lymphocytaire. A contrario, on peut observer une inflammation portale lymphocytaire et une activité nécrotico-inflammatoire diffuse et intense avec des lésions d'hépatite d'interface extensive.

- **Rosette hépatocytaire**

On peut observer aussi la présence de rosettes hépatocytaires.

- **Empéripolèse**

On peut observer des lésions d'empéripolèse dans la région péri-portale ou lobulaire quand l'activité inflammatoire est intense.

- **Hépatocytes multinucléées syncytiaux**

Les hépatocytes multinucléés sont des lésions observées dans moins de 1% des biopsies hépatiques, toutes pathologies hépatiques confondues (69). On les rencontre le plus souvent chez le nouveau-né, dans les premiers mois de la vie. Peu de cas ont été décrits dans la littérature chez l'adulte (70,71). Les étiologies peuvent être l'infection virale telles que les hépatites virales A, B, C ou l'infection à EBV, paromyxovirus, l'origine médicamenteuse (méthotrexate, amoxicilline, doxycycline etc.) mais aussi les maladies auto-immunes dont l'entité la plus fréquemment retrouvée est l'hépatite auto-immune (69). Bien que les mécanismes d'apparition soient peu connus, la présence d'hépatocytes multi-nucléés dans l'hépatite auto-immune résulterait d'une agression hépatocytaire et correspondrait à une fusion des hépatocytes ou à un échec de division des cellules pendant la mitose. Les hépatocytes multinucléés sont rencontrés dans les formes graves d'hépatite auto-immune.

- **Veinulite**

Dans les études menées par de Boer et al. (64) et Gurung et al. (72), on observe, dans respectivement 15% et 30% des biopsies atteintes d'hépatite auto-immune, des lésions de veinulite au sein des veines portales ou centro-lobulaires de manière significative. Elles sont le plus souvent associées à des lésions inflammatoires lobulaires ou des lésions d'hépatite d'interface sévères (p=0,001) (64). Elles sont associées à des lésions d'hépatites aigües (73).

2.2.3 Quelles sont les lésions suggérant un diagnostic différentiel ?

- **Lésions biliaires**

Dans les scores histologiques, les lésions des voies biliaires sont considérées comme des lésions intéressant les pathologies des voies biliaires et s'opposent ainsi au diagnostic d'hépatite auto-immune.

Les lésions des voies biliaires que l'on peut observer sont les lésions de cholangite, de cholangite destructrice associées ou non à une ductopénie et des lésions de fibrose péri-canalaire.

La lésion de cholangite se traduit par la présence d'un infiltrat inflammatoire (lymphocyte, plasmocyte, éléments polynucléés) qui entoure et s'insinue au sein de la paroi canalaire, à l'origine ou non d'une destruction du canal, avec ou sans altération épithéliale.

La ductopénie se définit comme l'absence de canaux biliaires dans plus de 50% des espaces portes.

On peut observer dans 24 à 83 % des hépatites auto-immunes (64,72,74,75) des atteintes des voies biliaires (principalement des lésions de cholangite ou des lésions de prolifération néoductulaire) . Mais, leur présence doit faire évoquer une autre maladie hépatique comme la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive ou un syndrome de chevauchement (overlap syndrome) (76). Les patients atteints de syndrôme de chevauchement présentent des caractéristiques cliniques, radiologiques, biochimiques et histologiques d'une part d'hépatite auto-immune et d'autre part de cholangite biliaire primitive ou de cholangite sclérosante primitive.

Néanmoins la frontière entre ces maladies n'est pas toujours claire. Chez l'enfant, l'hépatite auto-immune se présente le plus souvent pas des lésions biliaires avec nécrose épithéliale et infiltrat lymphocytaire (77).

- **Cholestase**

Moins de 10% des hépatites auto-immunes sont cholestatiques. La présence de cholestase pose le problème de pathologie d'origine biliaire (77).

- **Granulome**

On peut observer au sein des biopsies hépatiques des granulomes dont la présence doit faire évoquer des étiologies diverses comme l'infection virale ou bactérienne, l'origine médicamenteuse ou encore la sarcoïdose. (78). En présence de lésions de cholangite destructrice et de cholestase, la présence de granulome doit faire rechercher une cholangite biliaire primitive.

2.3 Le pronostic

- Grading des biopsies hépatiques

L'étude d'une biopsie hépatique informe sur le pronostic en évaluant la sévérité de l'activité nécrotico-inflammatoire ainsi que la fibrose. L'évaluation semi-quantitative de ces processus inflammatoires influence le choix et les doses des traitements immunosuppresseurs.

Généralement, l'activité est évaluée selon le score d'Ishak (79), aussi appelé Hepatitis activity index (score HAI) et la fibrose est évaluée selon le score de Ludwig (80). Le score d'Ishak permet de grader l'activité selon quatre critères :

- L'importance de l'hépatite d'interface gradée de manière semi-quantitative de 0 à 4 en fonction de son extension (focale à diffuse) et le nombre d'espaces portes atteints.
- L'importance de la nécrose de collapsus gradée de manière semi-quantitative selon son étendue, absente (score =0) à pan-acinaire ou multi-acinaire (score =6).
- Le nombre de foyers nécrotico- inflammatoires, aucun foyer (score = 0) à plus de dix foyers (score =4).
- L'importance de l'inflammation portale de manière semi-quantitative en fonction du nombre d'espaces portes atteints, aucun (score = 0) à tous (score= 4).

Le score d'Ishak permet également de stadifier l'hépatite auto-immune selon la fibrose de 0 à 6, en fonction de son étendue et du nombre d'espaces portes atteints.

Score d'Ishak
ACTIVITÉ
A - Hépatite péri-portale ou péri-septale (piecemeal necrosis) A0 - Absente A1 - Légère (focale, rares zones péri-portales) A2 - Légère/modérée (focale, la plupart des espaces portes) A3 - Modérée (continue autour de moins de 50% des espaces portes ou des septas) A4 - Sévère (continue autour de plus de 50% des espaces portes et des septas
B - Nécrose confluente B0 - Absent B1 - Nécrose confluente focale B2 - Nécrose de la zone 3 dans certaines zones B3 - Nécrose de la zone 3 dans la plupart des zones B4 - Nécrose de la zone 3 - rares ponts centro-veinulaire - portaux B5 - Nécrose de la zone 3 - multiples ponts centro-veinulaire - portaux B6 - Nécrose pan-acinaire ou multi-acinaire
C- Nécrose ponctuelle (lytique), apoptose et inflammation focale C0 - Absente C1 - Un foyer ou moins par champs de x 10 C2 - De 2 à 4 foyers par champs de x 10 C3 - Cinq à 10 foyers par champs de x 10 C4 - Plus de 10 foyers par champs de x 10
D - Inflammation portale D0 - Absente D1 - Légère, quelques ou tous les espaces portes D2 - Modérée, quelques ou tous les espaces portes D3 - Modérée/marquée, tous les espaces portes portes D4 - Marquée, tous les espaces
FIBROSE
Absence (0) Extension fibreuse de rares espaces portes (1) Extension fibreuse de la plupart des espaces portes (2) Extension fibreuse de la plupart des espaces portes avec présence de rares ponts inter-portaux (3) Extension fibreuse de la plupart des espaces portes avec nombreux ponts entre espaces portes ou entre espaces portes et veines centro-lobulaire (4) Cirrhose incomplète (5) Cirrhose (6)

Tableau 5. Score d'hépatite auto-immune selon Ishak
(D'après Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology. juin 1995) (79)

Le score de Scheuer (81) permet également de grader l'activité nécrotico-inflammatoire ainsi que la fibrose des hépatites chroniques. Le score de fibrose est gradé de 0 (= aucune fibrose) à 4 (fibrose probable ou fibrose constituée).

Grade	Activité portale et péri-portale	Activité lobulaire
0	Aucune ou minime	Aucune
1	Inflammation portale	Inflammation sans nécrose
2	Faible lésion de PMN	Nécrose focale ou corps éosinophile
3	Lésion modérée de PMN	Nécrose focale
4	Lésion sévère de PMN	Nécrose en pont

Tableau 6. Activité nécrotico-inflammatoire selon le score de Scheuer
D'après Schcuer J. Classification of chronic vira! hepatitis: a need for reassessment. *(81)*

Le score de Ludwig permet de grader la fibrose de manière semi-quantitative selon son étendue (faible extension fibreuse des espaces porte (= score 1) au stade de cirrhose (score = 4). La fibrose est en général présente au moment du diagnostic. La fibrose peut être septale porto-centrolobulaire ou au stade de cirrhose constituée. Elle est le résultat de poussées aiguës successives d'hépatite auto-immune.

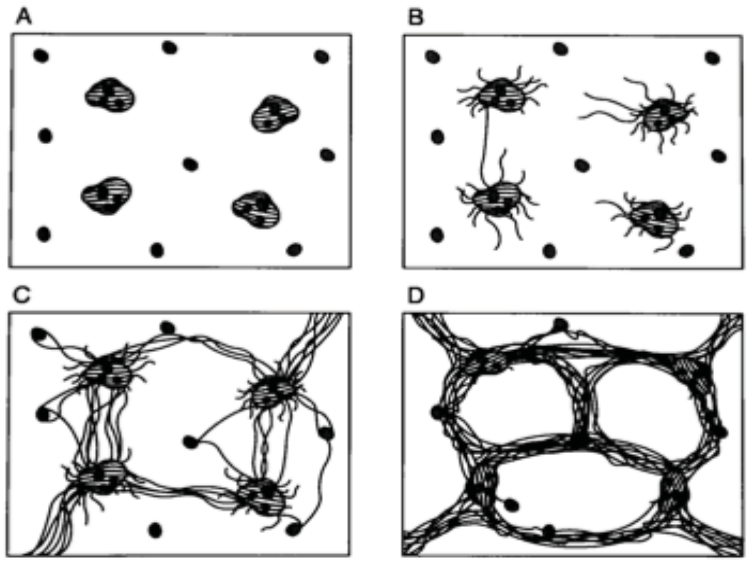

Figure 2. Stadification des hépatites chroniques selon le score de Ludwig
*(*Chronic hepatitis : an update on terminology and reporting, Batts and Ludwig, novembre 1995 (80)
A : Stade 1 - Faible extension fibreuse des espaces portes.
B : Stade 2- Extension fibreuse des espaces portes associée à quelques septas
C : Stade 3 - Septa interportaux et porto-centrolobulaire sans nodules de régénération
***D : Stade 4**- Cirrhose*

- Valeur pronostic des lésions histologiques

Le rôle de la fibrose voire de la cirrhose n'est pas clair dans son implication sur le pronostic de la pathologie et les conclusions dépendent des études. Dans certaines études, la présence de cirrhose au diagnostic est un facteur de mauvais pronostic (82,83). Les patients avec une cirrhose à la présentation initiale auraient une durée de survie plus faible. Dans d'autres études, la cirrhose à la présentation initiale n'a aucun impact sur le pronostic ou sur le risque de rechute (84–87).

L'hépatite d'interface, la cholestase et la nécrose de collapsus sont des facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose selon Puustinen et al. (88).

L'hépatite d'interface associée à de la nécrose en pont ou multilobulaire au diagnostic initial est un facteur de risque d'évolution vers la cirrhose selon Roberts et al. (86).

Dans une étude menée par Verma et al. (89), l'intensité de l'activité inflammatoire plasmocytaire portale ou péri-portale est un facteur de risque de rechute. Plus l'infiltration inflammatoire contient de plasmocytes, plus le risque de rechute est élevé.

2.4 Le suivi et le retrait du traitement

La biopsie hépatique est recommandée dans les guides pratiques des sociétés européennes et américaines d'hépatologie pour le suivi du traitement et avant le retrait des thérapies (26,27,60).

Les rémissions clinique, biologique et histologique sont un prérequis à l'arrêt du traitement immunosuppresseur. La rémission biologique est définie comme la normalisation des transaminases et des immunoglobulines G. La rémission histologique est définie comme une biopsie normale ou une activité selon le score de Ishak < 4 selon le guide pratique de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) (27). La normalisation des tests biologiques ne traduit pas l'amélioration des lésions histologiques (90–92).

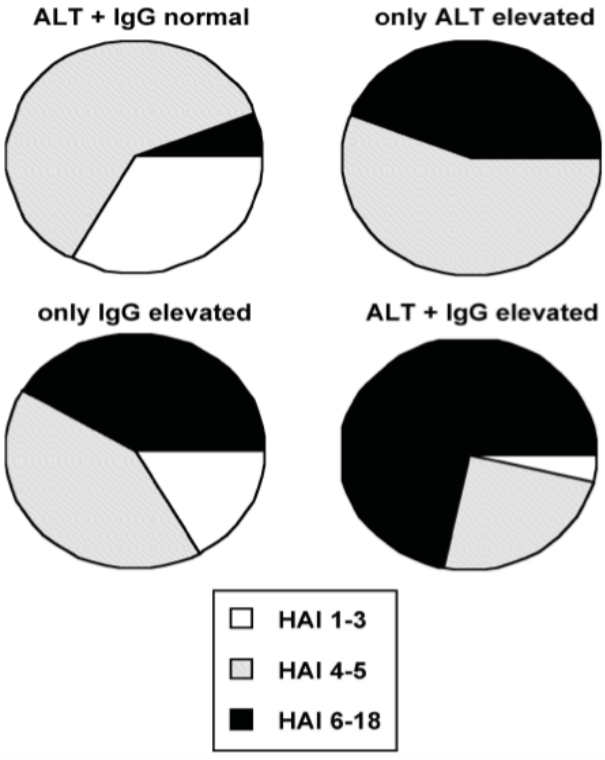

Figure 3. Corrélation entre niveau de transaminase et d'immunoglobuline IgG et activité histologique d'une hépatite auto-immune évaluée selon le score d'ishak

(Lüth S et al. Serologic Markers Compared With Liver Biopsy for Monitoring Disease Activity in Autoimmune Hepatitis: Journal of Clinical Gastroenterology. sept 2008) (91)

La persistance de l'activité inflammatoire prédit la progression de la fibrose (93) et est un facteur réduisant la survie sans transplantation et augmentant la mortalité toute cause confondue (92). Le développement d'une cirrhose sous traitement est un facteur de risque de rechute à l'arrêt (89,94).
La persistance de l'activité inflammatoire est un facteur de risque de rechute à l'arrêt du traitement selon Dhaliwal et al. (92). La persistance d'une infiltration plasmocytaire portale avec ou sans hépatite d'interface prédit la récidive à l'arrêt du traitement (95).

3 PHYSIOPATHLOGIE DES HÉPATITES AUTO-IMMUNES

L'HAI est une maladie inflammatoire auto-immune conduisant à la destruction des hépatocytes. L'étiologie exacte de l'HAI reste inconnue à ce jour. Elle est probablement d'origine multifactorielle. Des facteurs de susceptibilité génétique ainsi que des facteurs déclencheurs environnementaux ont été mis en évidence.

3.1 Susceptibilité génétique et facteur déclenchant

3.1.1 HLA

De nombreuses études ont montré que l'hépatite auto-immune est liée à une susceptibilité génétique. Le système des gènes HLA (antigènes des leucocytes humains) est un système qui contrôle l'immunité. Il correspond à un ensemble de gènes situé sur le chromosome 6. Il comporte un grand nombre de gènes codant pour des protéines, dont le rôle est de présenter au système immunitaire des agents pathogènes. Certains gènes HLA codant pour les molécules du complexe majeur d'histocomptabilité (CMH) de type II sont associés à l'hépatite auto-immune. Dans les nord de l'Europe, de Boer et al. (96) a montré les locus HLA-DRB1 $*$ 0301, HLA-DRB1 $*$ 0401 sont associés à un risque d''hépatite auto-immune de type 1. L'hépatite auto-immune de type 2 est plutôt associée au locus HLA-DQB1 (97).

3.1.2 Infection

De nombreux virus tels que le virus de l'hépatite A, l'hépatite C, l'hépatite B, l'Epstein-Barr virus et le cytomégalovirus (98,99), entre autres, sont considérés comme des facteurs déclenchants. Ils agiraient par mimétisme moléculaires (100). Ces virus partageraient des épitopes semblables à des auto-antigènes et entraineraient une réponse auto-immune.

3.2 Physiopathologie

Le processus inflammatoire est initié par la présentation d'un autoantigène au T-Cell récepteur (TCR) des lymphocytes T CD4+ (ou lymphocyte T helper) par des cellules présentatrices d'antigènes ou cellules dendritiques via le CMH de type II. Les lymphocytes T CD4+ (LT CD4) vont ensuite se différencier en lymphocytes T helper de type 1 (LTH1), en lymphocytes T helper de type 2 (LTH2) ou en lymphocytes T helper de type 17 (LTH17) sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires du micro-environnement et en fonction des cytokines qu'ils produisent.

Sous l'effet des interleukines-12, interleukines-23, et interleukines-27, les LT CD4 deviennent LTH1. Sous l'effet des interleukines-4, les LT CD4 deviennent LTH2. Sous l'effet des interleukines-6 et du facteur de croissance transformant bêta (TGF beta), les LT CD4 deviennent LTH17.

Les **LTH1** produisent des interleukines-2 et l'interféron gamma. Elles favorisent l'expression des complexes HLA de classe II au niveau de hépatocytes, améliorent l'expression des complexes HLA de classe I, stimulent les lymphocytes T CD8+ (LT CD8) et stimulent l'activation des macrophages. Ces différents mécanismes conduisent à des lésions hépatocytaires inflammatoires.

Les **LTH2** produisent des interleukines-4, interleukines-10, interleukines-13. Elles favorisent l'activation de la voie Natural Killer ainsi que la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes responsable de la production d'auto-anticorps. Ces différents mécanismes conduisent à la destruction des hépatocytes et à la formation de fibrose.

Les **LTH17** produisent des interleukines-17. Cette production d'interleukines pro-inflammatoires induit la production d'interleukines-6 par les hépatocytes. Les interleukines-6 stimulent la différenciation de LT CD4 en LTH17. Les LT CD4 deviennent lymphocytes T régulateurs (LT regs) en présence de TGF Beta.

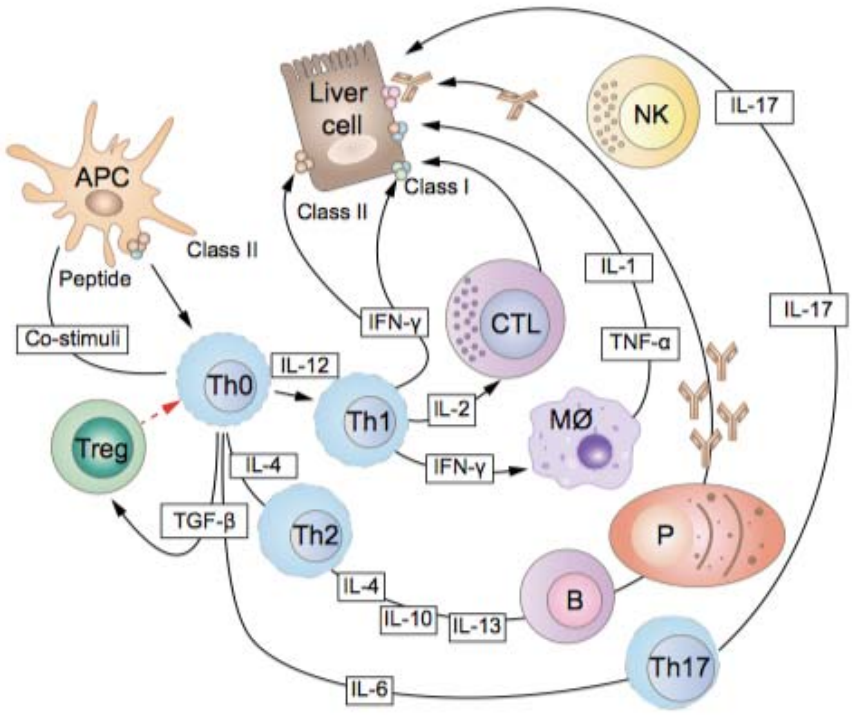

Figure 4. Pathogénèse de l'hépatite auto-immune
APC : cellule présentatrice d'antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; MØ : macrophage
NK : lymphocyte natural killer ; B : lymphocyte B ; P : plasmocyte
(Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. Journal of Hepatology. avr 2015). *(101)*

3.3 Apport de l'immunohistochimie dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques

L'immunohistochimie est un outil diagnostic complémentaire en anatomie et cytologie pathologique qui permet de caractériser des sous populations cellulaires, leurs interactions ainsi que leurs localisations tissulaires. Ces données complémentaires permettent grâce à une corrélation histo-immunohistochimique de resituer et caractériser les différents acteurs cellulaires dans les hépatites auto-immunes et de mieux comprendre leurs mécanismes physiopathologiques.

3.3.1 Lymphocytes T CD8 +

Les lymphocytes T CD8+ ou lymphocytes T cytotoxiques sont des lymphocytes qui induisent l'apoptose des cellules qu'elles reconnaissent, quand un antigène est présenté à leur TCR par le CMH de type I. Ils sont présents dans l'infiltrat inflammatoire des hépatites auto-immunes mais en nombre moins important que les lymphocytes T CD4+ (102). Ils sont principalement situés au niveau des zones d'hépatite d'interface et au sein des lobules hépatiques contrairement aux lymphocytes T CD4+ qui sont situés principalement au sein des espaces portes (102–104). Les lymphocytes T CD8+ sont impliqués dans les lésions hépatocytaires mais le mécanisme exact de ces lésions n'est pas totalement élucidé à ce jour. Des auto-antigènes seraient présentés par les hépatocytes ou des cellules dendritiques aux LT CD8 via des protéines du CMH de type I. Cette interaction entre les lymphocytes T CD8+ et les auto-antigènes présentés conduirait à une apoptose des hépatocytes via les voies FAS lytique et dans une moindre mesure la voie perforine/ granzyme B (105,106).

3.3.2 Lymphocytes T CD4 + régulateurs

Les lymphocytes T CD4 + régulateurs sont essentiels et ont un rôle dans la prévention de l'activation excessive d'une réponse immune. Ils permettent de limiter la prolifération ainsi que la fonction des lymphocytes effecteurs et maintenir ainsi l'homéostasie immune.

L'implication et le rôle des LT regs dans les hépatites auto-immunes ne sont pas clairs. Certaines études ont montré que dans les des hépatites auto-immunes , les LT regs sont moins nombreux (107) ou qu'ils existent en nombre important sous forme apoptotique (108). A contrario Peiseler et al. (109) a montré que les LT regs ne sont pas diminués dans les hépatites auto-immunes et qu'ils sont bien fonctionnels. Leur présence au sein de l'infiltrat inflammatoire hépatique serait corrélée au niveau d'activité inflammatoire.

D'autres études ont montré que les LT regs sont présents dans les hépatites auto-immunes mais non effectifs. Le micro-environnement pro-inflammatoire et le manque d'interleukines 2, essentielle à leur action , altèrent leur fonction (110).

3.3.3 Lymphocytes B et plasmocytes

Les plasmocytes sont fréquents dans l'infiltrat inflammatoire des hépatites auto-immunes (111). Sous l'influence des LTH2, via les interleukines, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes produisent ensuite les auto-anticorps, dont le rôle pathogénique n'est pas connu ce

jour. En cas d'HAI réfractaire aux traitements standards par aziathropine et corticoïdes, des essais avec un traitement anti-CD20 (rituximab) ont montré une amélioration des altérations biologiques et histologiques dans les hépatites auto-immunes. Cependant l'implication des lymphocytes B dans la pathogénèse des hépatites auto-immunes ainsi que le mécanisme d'action des anti-CD20 ne sont pas expliqués (112).

3.3.4 Lymphocytes natural killer

Il existe peu de données sur les lymphocytes natural killer. Leur rôle exacte dans la pathogénèse des hépatites auto-immunes n'est pas connu (113).

3.3.5 PD1 - PDL1

L'infiltrat inflammatoire lymphocytaire T joue un rôle essentiel dans la pathogénèse des hépatites auto-immunes. PD-1 (Programed cell death antigen-1), PD-L1 (programed cell death ligand-1) sont les principales protéines immunes inhibitrices. Des perturbations dans l'axe PD1-PDL1 ont été décrits dans des maladies auto-immunes tels que la polyarthrites rhumatoïde, le diabète de type 1,ou le lupus érythémateux disséminé (114). L'implication et le rôle exacte de PD1 et PDL1 dans les hépatites auto-immunes est encore peu connue.

PD1 est une protéine inhibitrice immune transmembranaire appartenant à la famille de CD28 et CTLA-4. Elle est exprimée au niveau des thymocytes, lymphocytes T activées, des lymphocytes B, des lymphocytes T CD4 régulateurs, des cellules dendritiques, des lymphocytes natural killer, des monocytes activés, et des cellules myéloïdes. PD1 a deux ligands : PDL1 et PDL2 qui sont des protéines de la même famille que B7.

- PDL1 est exprimé au niveau des lymphocytes T activés, lymphocytes B, des cellules de Küpffer, des monocytes, des macrophages, des cellules épithéliales, des cellules endothéliales et des cellules dendritiques.
- PDL2 est uniquement exprimé au niveau des macrophages, des cellules dendritiques et lymphocytes B.

La liaison de PD1 à PDL1 ou PDL2 permet de limiter la prolifération des lymphocytes T, d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires et d'induire la formation de lymphocytes T régulateurs (114).

Dans les travaux récents de Aarslev et al. (115), la forme soluble de PD1 était augmentée chez les patients avec une hépatite auto-immune active ainsi que chez les patients partiellement répondeurs au traitement. Matsubo et al. (116) ont suggéré que la forme soluble de PD1 pouvait servir de marqueur diagnostic pour les hépatites auto-immunes de type 1 car la concentration en PD1 dans le sang était significativement plus élevée dans les hépatites auto-immunes de type 1 que dans les hépatites médicamenteuses, les hépatites virales, les cholangites sclérosantes primitives et les sujets sains.

Oikawa et al. (117) ont montré, que dans les hépatites auto-immunes sans traitement préalable, de nombreux lymphocytes expriment PD1 dans les espaces portes et qu'une partie expriment PDL1, de manière significative, comparativement aux sujets sains. De même, les cellules de Küpffer et les cellules endothéliales des sinusoïdes expriment de manière significative PDL1 et PDL2. Néanmoins les rôles de PD1 et PDL1 dans la pathogénèse des hépatites auto-immunes restent à éclaircir.

LA QUESTION POSÉE

Les hépatites auto-immunes sont des hépatites chroniques d'étiologie inconnue. Leur diagnostic est posé à partir de faisceaux d'arguments résumés par des scores additionnant la présence d'auto-anticorps, l'élévation des immunoglobulines G, des preuves histopathologiques d'hépatite chronique active en l'absence de sérologies virales positives. Ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion.

Dans ce contexte, les auto-anticorps constituent des marqueurs de substitution d'une maladie de cause inconnue. Certains auto-anticorps étant associés à des maladies auto-immunes spécifiques du foie, par exemple les auto-anticorps anti-mitochondrie, la découverte d'un nouvel auto-anticorps « spécifique du foie » fait toujours espérer l'individualisation d'un groupe particulier de maladie auto-immune du foie et une orientation vers la cause initiale de ses maladies mystérieuses. Les auto-anticorps anti-SLA/LP, découverts en 1987 par Manns (46), sont considérés comme un marqueur spécifique d'hépatite auto-immune. Ils sont détectés dans 12 à 54% des hépatites auto-immunes avec un score diagnostique de l'IAIHG « certain ». Il a été récemment prouvé que les hépatites auto-immunes étaient associées à une élévation sanguine de lymphocytes auto-réactifs CD4+/PD1+. Cette observation, qui pour certains (116) est considérée comme un élément diagnostic d'hépatite auto-immune, pourrait apporter dans le futur des éléments d'orientation vers une étiologie grâce au profil spécifique des lymphocytes T auto-réactifs CD4+PD1+ isolés dans les différentes maladies auto-immunes du foie.

Le but de notre étude a été de comparer les aspects cliniques, biologiques, histopathologiques et immunopathologiques, incluant l'axe PD1/PD-L1, des hépatites auto-immunes SLA/LP + et des autres hépatites auto-immunes de type 1 afin d'apprécier le caractère spécifique de l'auto-anticorps anti-SLA/LP dans le contexte des maladies auto-immunes du foie. Un groupe d'hépatite chronique liée au virus C a servi de groupe contrôle pour apprécier les spécificités de la distribution des éléments cellulaires de l'axe PD1 – PD-L1 dans les foies atteints d'hépatite auto-immune.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Patients et critères d'inclusion

Groupe d'étude : 11 patients atteints d'HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs ont été inclus. Ces 11 patients ont été diagnostiqués et traités au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes entre 2004 à 2020.

Groupes contrôles : Deux groupes contrôles ont été constitués : un premier groupe de 21 patients atteints d'hépatite auto-immune de type 1 avec des auto-anticorps anti-noyau et/ou des auto-anticorps anti-muscle lisse positifs, appariés selon l'âge et le sexe au groupe d'étude. Les patients ont été identifiés grâce une extraction des données à partir de la base de données informatiques du service d'anatomie et cytologie pathologiques (logiciel Diamic). Un second groupe contrôle était constitué de 9 patients atteints d'hépatite chronique d'origine virale, naïfs de traitement anti-viral, diagnostiqués au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes entre 2002 à 2007. II s'agissait de 9 patients ayant une sérologie et une PCR virale C positive.

2. Recueil de données

Pour chaque patient, les données suivantes ont été colligées à partir des dossiers cliniques informatisés (Millénium et Clinicom) : sexe, âge au diagnostic, présentation clinique initiale, l'existence d'une maladie auto-immune systémique et d'une maladie hépatique associées. Les données biologiques suivantes ont été recueillies au moment du diagnostic et à la date de la ponction biopsie hépatique : taux sérique d'ASAT (UI/L), ALAT (UI/L), PAL (UI/L), GGT (UI/L), bilirubine totale et conjuguée (µmol/L), albumine(g/L), concentration en gammaglobuline (g/L), Ig A (g/L), Ig G (g/L), Ig M (g/L) ; la présence d'auto-anticorps : type et taux. Les sérologie virales B, C, E étaient systématiquement relevées ainsi la recherche des ADN du virus de l'hépatite B ou l'ARN du virus de l'hépatite C et E.

3. Score diagnostic simplifié de 2008 du groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG)

Le score simplifié diagnostique de l'IAIHG de 2008 a été calculé chez tous les patients inclus dans l'étude (21).

4. Étude histopathologique des ponctions biopsies hépatiques

Toutes les biopsies hépatiques des patients inclus dans l'étude, ont été relues et analysées par un pathologiste sénior référent en hépatologie et un pathologiste junior, après désarchivage des lames

et blocs. Toutes les biopsies ont été fixées dans le formol, incluses en paraffine. Les lames étaient colorées à l'hématoxyline-éosine-safran (HES), la coloration de picrosirius et la coloration de Perls.
Les variables suivantes étaient systématiquement recherchées et évaluées semi-quantitativement : infiltrats plasmocytaire et lymphocytaire, polynucléaires éosinophiles dans l'espace porte, l'interface porto-parenchymateuse et le lobule hépatique. Les lésions histologiques étaient systématiquement recherchées : présence de nodules lymphoïdes dans l'espace porte, empéripolèse dans l'interface porto-parenchymateuse, rosettes hépatocytaires, hépatite à cellules géantes, granulome épithélioïde et gigantocellulaire, hyperplasie des cellules de Küpffer dans le lobule. Les lésions biliaires suivantes étaient systématiquement notées : cholestase, cholangite lymphocytaire, cholangite chronique destructrice, cholangite sclérosante, ductopénie, prolifération néoductulaire.
Le grade des hépatites auto-immunes était finalement établi selon les scores d'Ishak (79) et de Scheuer (81). Le stade correspondant au degré de mutilation fibreuse du parenchyme hépatique était établi selon les modèles de Ludwig (80) et METAVIR (118).

5. Étude immunohistochimique

Une étude immunohistochimique a été réalisée avec l'automate OMNIS (Dako-Agilent, Glostrup, Danemark) sur des coupes des blocs de tissus inclus en paraffine après fixation formolée, de 3 µm d'épaisseur. Ces coupes ont été marquées par les anticorps primaires décrits dans **le tableau 6**. Le kit de révélation EnVision FLEX (GV800) -dako a été appliqué.
L'étude notait la distribution des différentes populations cellulaires étudiées dans les espaces portes et l'interface porto-parenchymateux d'une part et dans les lobules d'autre part. La quantité de chaque population était comptée dans une surface de 150 000 μm^2 de chacun de ces territoires puis corrélée avec le score d'activité de Scheuer (81).

Anticorps	CLONE	Fournisseur	Référence	Dilution	Mono-Poly	Nature
CD20(L26)	**L26**	AGILENT	M075501	1/250	M	Mo
CD3poly		AGILENT	A045201	1/100	P	R
CD4	**4B12**	LEICA	NCL-L-CD4-368	1/25	M	Mo
CD8	**C8/144B**	AGILENT	M7103	1/50	M	Mo
CK7	**OV-TL 12/30**	AGILENT	M701801	1/150	M	Mo
Granzyme B	**GrB-7**			1/50	M	Mo
Kappa		AGILENT	IR506.61	1/5	P	R
Lambda		AGILENT	IS 50730	1/10	P	R
PD1	**NAT105**	abcam	ab52587	1/400	M	Mo
PDL-1	**22CE3**	AGILENT	M365329	1/50	M	R
TIA-1	**TIA1**	DIAGOMICS	BSB6355	1/200	M	Mo

Tableau 7. Anticorps utilisés au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

M = monoclonal ; P =polyclonal ; Mo= mouse ; R= rabbit

6. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel IBM SPSS et le logiciel R.

Les tests de Mann-Whitney ou le test T de Student ont été utilisés pour comparer les variables continues entre les groupes. Les variables continues sont présentées par leur moyenne et leurs valeurs extrêmes. Le test exact de Fisher a été réalisé pour comparer les variables catégorielles. Pour tous les tests, une valeur de $p<0,05$ était considérée significative.

RÉSULTATS

1. Les patients avec une hépatite auto-immune avec auto-anticorps SLA/LP

Onze patients ont été inclus dans l'étude. Un patient a été exclu car il n'avait pas de biopsie disponible et un deuxième patient a été exclu car il n'y avait plus de matériel FFPE (tissus fixés au formol et incorporés à la paraffine) pour réaliser les techniques complémentaires.

1.1 Les caractéristiques cliniques de la population avec une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients au moment de la ponction biopsie diagnostique sont reportées dans le **tableau 8.**

Un diagnostic d'hépatite auto-immune a été porté chez 10 patients et 1 patient pédiatrique a eu un diagnostic de syndrome de chevauchement (hépatite auto-immune - cholangite sclérosante primitive). Tous les patients avaient des sérologies négatives pour les hépatites virales.

La population était majoritairement féminine : 10 femmes (90,9%), 1 homme (9,1%).

L'âge moyen était de 35,6 ans avec un âge minimal de 14 ans et un âge maximal de 77 ans. 1 patient avait moins de 16 ans, 4 patients avaient entre 16 et 25 ans, 2 entre 25 ans et 40 ans et 4 plus de 40 ans.

La présentation clinique initiale était l'ictère pour 4 patients (36%), des modifications biologiques de découverte fortuite pour 6 patients (55%), et des douleurs abdominales pour 1 patient. Un patient avait une maladie auto-immune associée (rhumatisme inflammatoire). Deux patients avaient une maladie hépatique associée à leur pathologie auto-immune (NASH et éthylisme chronique).

Le taux moyen d'ASAT était 16,1N (1,5N-51N), le taux moyen d'ALAT 15,6N (1,2N-31N), le taux moyen de GGT de 3,53N (N-9N), le taux moyen de PAL de 1,66N (N-1,6N) et le taux moyen de bilirubine total 58,8 μmol /L (10-144). Le taux moyen de gammaglobuline est de 24,9 g/l (13,3-43,6).

Les taux moyens d'IgG, IgA, IgM étaient respectivement 26,6g/l (15-48,6) ; 3,4 g/l (1,11-7,1) et 1,7 g/l (0,59-3,73). Tous les patients avaient un taux d'IgG augmenté, 5 patients un taux d'IgA augmenté (patients n° 1, 2, 3 ,4 et 8) et 4 patients un taux d'IgM augmenté (patients n° 1,2, 4, 8).

6 patients (55%) avaient des AAN associés aux auto-anticorps anti-SLA/LP et 5 patients (45%) des AML associés.

D'emblée, deux groupes de patients atteints d'une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs pouvaient être distingués :

- Un groupe de patients atteints d'hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP détectés au diagnostic.

- Un groupe de patients atteints d'hépatite auto-immune avec positivité secondaire des auto-anticorps SLA/LP.

Le premier groupe correspondait aux patients avec une forme primaire d'hépatite auto-immune. Ce groupe présentait des auto-anticorps anti-SLA/LP positifs au diagnostic (patients n°1 à 8). Parmi eux, l'hépatite auto-immune a été révélée par une poussée cytolytique aiguë dans 4 cas. 3 hépatite auto-immune ont été diagnostiquées devant une forme chronique cytolytique et 1 hépatite auto-immune a été diagnostiquée devant une forme chronique mixte (cytolytique et cholestatique).

Le second groupe (patients n° 9 et 10) correspondait aux patients avec une forme secondaire d'hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs. Les auto-anticorps anti-SLA/LP sont apparus pendant le suivi ou lors d'une rechute au cours d'un hépatite auto-immune connue. La patiente n°9 avait initialement une hépatite auto-immune avec des auto-anticorps anti-noyau et des auto-anticorps anti-muscle lisse et la patiente n°10 une hépatite auto-immune séronégative.

La présence ou non des auto-anticorps anti-SLA/LP au diagnostic était inconnue pour la patiente n°11.

	Age de diagnostique	Sexe	Symptôme	Délai entre symptôme et biopsie	ASAT	ALAT	GGT	PAL	Bilirubine totale	IgG g/L	IgA g/L	IgM g/L	AAN	AML	Maladie hépatique associée	Maladie auto-immune associée
FORME PRIMAIRE = Anticorps anti-SLA/LP positifs au diagnostic																
Forme aigue																
Patient 1	16	F	Douleurs abdominales et articulaires	1 semaine	35 N	31 N	2N	1, 2N	28	40,4	2,7	1,2	-	1/320 Spécificité actine		Rhumatisme articulaire
Patient 2	18	F	Ictère	1 semaine	20 N	22 N	N	1, 3N	121	15,6	2,3	2	1/160 Homogène	1/160 non-actine		
Patient 3	49	H	Ictère	1 semaine	10 N	9N	4N	1, 5N	136	15	5,5	1,1	-	-	Ethylisme	
Patient 4	62	F	Dyspnée	3 semaines	51 N	26 N	3N	N	27	48,6	7,1	3,7	-	1/160 Spécificité actine	NASH	
Forme chronique																
Patient 5	29	F	Découverte fortuite	> 1 an	1,5 N	1,5 N	N	N	14	17,1	1,1	0,6	1/1280 Moucheté	-		
Patient 6	25	F	Découverte fortuite	6 mois	6N	5,3 N	3, 8N	1, 6N	12	25	NC	NC	NC	NC		
Patient 7	18	F	Découverte fortuite	6 mois	NC	NC	NC	NC	NC	Augmenté	NC	NC	1/1280 Homogène	-		
Forme chronique mixte																
Patient 8	14	F	Bilan de syndrome inflammatoire fébrile	2,5mois	1,6 N	1,3 N	5N	N	10	27,5	3,2	2,1	1/1280 Homogène et anti-centromère	1/80	Cholangite sclérosante primitive	
FORME SECONDAIRE = Anticorps anti-SLA/LP positifs secondairement																
Forme aigue																
Patient 9	46	F	Ictère	1 semaine	10 N	20 N	3N	1, 5N	38	23,9	1,9	1,2	1/160 Moucheté	1/80		
Patient 10	38	F	Découverte fortuite	1 mois	10 N	20 N	9N	NC	NC	Augmenté	NC	NC	-	-		
FORME PRIMAIRE ou SECONDAIRE = Statut des anticorps anti-SLA/LP inconnu au diagnostic																
Forme aigue																
Patient 11	77	F	Ictère	1 mois	15 N	20, 7N	4, 5N	4, 8N	144	NC	NC	NC	1/320 Homogène	-		

Tableau 8. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients avec une hépatite auto-immune SLA/LP+ au moment de la biopsie
« - » : négatif ; NC : non connue ; N : normale

1.2 « Forme primaire » : hépatite auto-immune révélée par une poussée aiguë

Quatre patients ont eu une hépatite auto-immune révélée par une poussée aiguë avec des auto-anticorps anti-SLA/LP détectés dès le diagnostic.

1.2.1 Les données biologiques

Le taux d'ASAT au moment de la biopsie était entre 10N et 51 N et le taux d'ALAT entre 9N et 31N.

Trois patients avaient des immunoglobulines G (29,9 ; 15-48,6 g/l), A (3,4 ; 2,3 – 7,1 g/l) et M (2 ; 1,1-3,7 gl/l) élevées. Le patient n°3 n'avait que les immunoglobulines G et M élevées.

Tous les patients avaient des anticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-AMA négatifs. Un patient avait des AANs positifs à 1/160 homogène associés à des AML à 1/160 sans spécificité actine (patient n°2).

Deux patients présentaient des AML avec une spécificité actine détectés à 1/320 et 1/160 (patients n°1 et 4) et un patient ne présentait que les auto-anticorps anti-SLA/LP positifs (patient n° 3).

1.2.2 Les données morphologiques

Les quatre patients présentaient des aspects histologiques d'hépatite aiguë.

Sur l'ensemble des biopsies au moment du diagnostic, l'architecture du foie était conservée, sans fibrose sur une biopsie (patient n°1), avec une faible extension fibreuse des espaces portes sur une biopsie (patient n°2) et la formation de quelques septa sur une biopsie (patient n°3). Une patiente présentait une biopsie hépatique avec l'architecture globale du foie modifiée par l'existence d'une fibrose annulaire délimitant des nodules de régénération (patient n°4).

Au sein des espaces portes, l'infiltrat inflammatoires portale était modéré ou marqué, à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire. Cet infiltrat portal formait des nodules lymphoïdes sur toutes les biopsies. On observait sur toutes les biopsies de lésions de prolifération ductulaire.

Deux patients (n°3 et 4) présentaient des lésions de sclérose péri canalaires dont un avec des lésions de cholangite lymphocytaire (patient n°3), sans ductopénie et sans lésions de cholangite destructrice.

Les biopsies présentaient des lésions d'hépatite d'interface modérée ou sévère avec un infiltrat inflammatoire péri-portale lymphocytaire et plasmocytaire intense.

Au sein des lobules hépatiques, on observait des lésions d'empéripolèse sur toutes les biopsies et des lésions de rosettes hépatocytaires sur deux biopsies. On comptait de 2 à 4 foyers nécrotico-inflammatoires sur deux biopsies et 5 à 10 foyers nécrotico-inflammatoires sur les deux autres biopsies. Deux biopsies ne présentaient pas de lésions de nécrose de collapsus. Deux biopsies présentaient des lésions de nécrose de collapsus de la zone 3 avec rares ponts centro-veinulaires-portaux. Aucun patient ne présentait de lésions de cholestase histologique.

Sur les biopsies, le grade selon Ishak était entre 8 et 12. Le score de fibrose selon LUDWIG était entre F0 et F4.

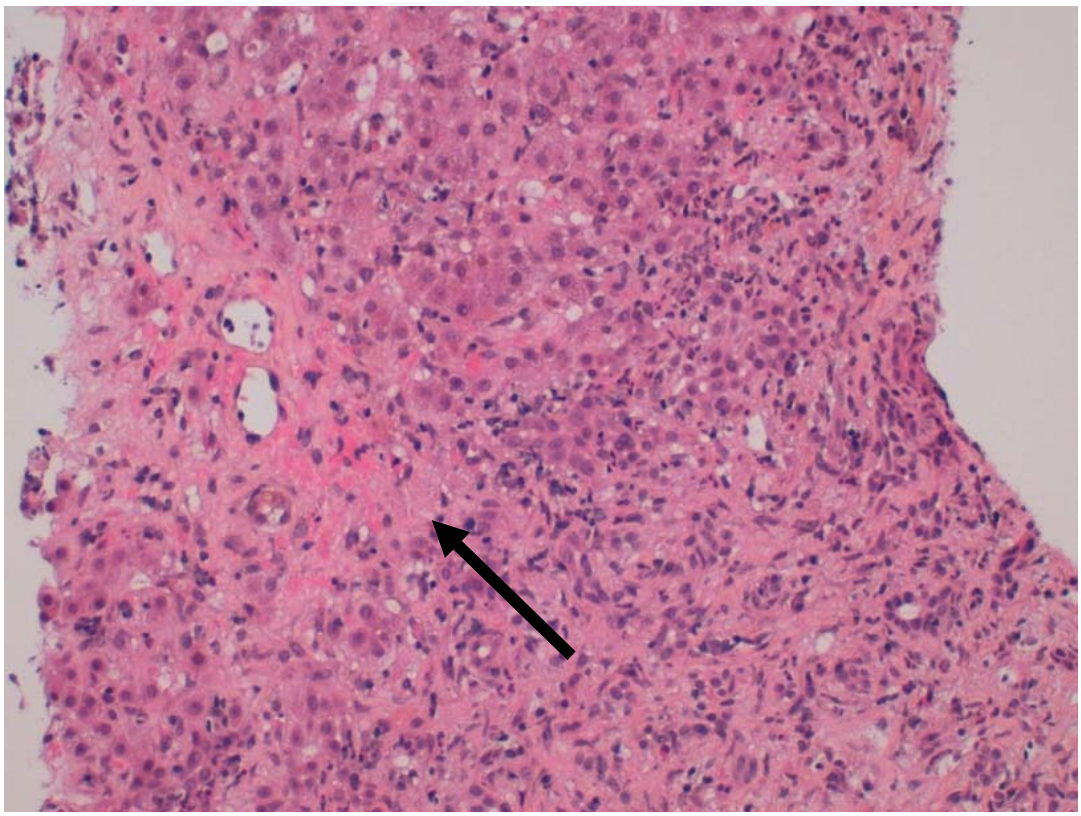

Figure 5. Nécrose de collapsus avec lésion d'hépatite lobulaire HES x20

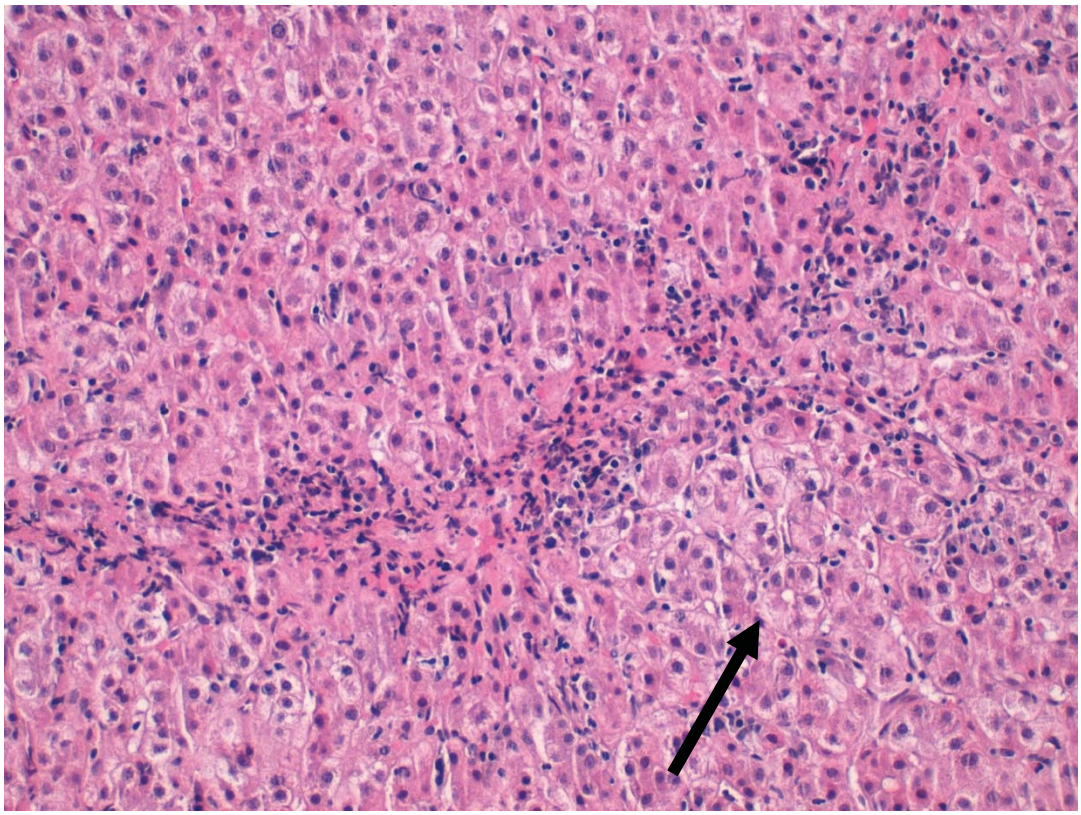

Figure 6. Rosette hépatocytaire HES x20

1.2.3 Corrélations anatomo-cliniques et-biologiques

Le délai entre les premiers symptômes et la réalisation de la biopsie allait de 1 à 3 semaines.

Les patients avec des stades de fibrose plus avancés présentaient une hépatite auto-immune associée à une seconde pathologie chronique : la NASH et l'éthylisme chronique. Ce sont ces mêmes patients qui présentaient des lésions de sclérose péri-canalaire.

Le taux de GGT oscillait entre la normale et 4N ; le taux de PAL entre la normale et 1,2N mais aucun ne présentait de lésions de cholestase histologique.

1.3 « Forme primaire » : hépatite auto-immune diagnostiquée en dehors d'une poussée aiguë

Quatre patientes ont eu une hépatite auto-immune diagnostiquée en dehors d'une poussée aiguë, avec des auto-anticorps anti-SLA/LP détectés dès le diagnostic.

1.3.1 Les données biologiques

Le taux d'ASAT au moment de la biopsie était entre la normale et 6N et le taux d'ALAT entre la normale et 1,6N. Pour les quatre patientes, le taux de GGT oscillait entre la normale et 5N et le taux de PAL entre la normale et 1,6N.

Tous les patients avaient des immunoglobulines G élevées (22,2 ; 14,1-27,5 g/l). La patiente n° 8 avait les IgM (2,1 g/l), IgG (27,5 g/l) et IgA (3,2 g/l) élevées.

Toutes les patientes avaient des anticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-AMA négatifs. Trois patientes (patientes n° 5 ,7 et 8) présentaient des AAN détectés à 1/1280 (homogène, moucheté ou homogène et anti-centromètre). La patiente n° 8 présentait des AML associés aux AAN.

1.3.2 Les données morphologiques

Trois patientes présentaient des aspects histologiques d'hépatite chronique et une patiente des aspects d'hépatite chronique associée à une cholangite sclérosante primitive.

Sur l'ensemble des biopsies au moment du diagnostic, l'architecture du foie était peu modifiée avec une faible extension fibreuse des espaces portes sur deux biopsies et la formation de quelques septa sur deux biopsies.

Au sein des espaces portes, l'inflammation portale était légère ou modérée. Cet infiltrat inflammatoire était à prédominance lymphocytaire. Il était d'agencement nodulaire sur 3 biopsies.

Aucune des patientes avec une forme cytolytique ne présentaient de lésions biliaires.

Sur la biopsie de la patiente 8 (syndrome de chevauchement), on observait des lésions de cholangite destructrice avec sclérose péri-canalaire et hyperplasie des cellules épithéliales des canaux biliaires.

On observait des lésions d'hépatite d'interface légère ou modérée avec un infiltrat inflammatoire péri-portale lymphocytaire et plasmocytaire.

Au sein des lobules hépatiques, sur aucune biopsie, on ne notait de lésion de rosette hépatocytaire et deux biopsies présentaient des lésions d'empéripolèse. On comptait au plus 2 à 4 foyers nécrotico-inflammatoires. Aucune biopsie ne présentait de lésion de nécrose. Seule la patiente n°8 présentait des lésions de cholestase histologique.

Sur les biopsies, le grade selon Ishak était entre 4 et 6. Le score de fibrose selon LUDWIG était F1 ou F2.

1.3.3 Corrélations anatomo-cliniques et -biologiques

Le délai entre les premiers symptômes et la réalisation de la biopsie allait de 2,5 mois à plus d'un an. Sur les biopsies, le grade médian selon Ishak était de 5 et le score de fibrose médian selon LUDWIG était F1. Sur les biopsies, les lésions inflammatoires portales et péri-portales étaient légères à modérées, corrélées aux taux d'ASAT et d'ALAT (respectivement entre la normale et 6N et entre 1,3N et 5,3N). La patiente avec un syndrome de chevauchement présentait un taux de GGT de 5N et un taux de PAL normale avec des lésions de cholestase histologique visible.

1.4 « Forme secondaire » d'hépatite auto-immune SLA/LP+

Deux patientes ont présenté « une forme secondaire » d'hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs. Dans ce groupe a été incluse une patiente pour laquelle les auto-anticorps anti-SLA/LP n'ont pas été recherchés au moment du diagnostic**.**

1.4.1 Les données biologiques

Les trois patientes présentaient une hépatite auto-immune révélée par une poussée cytolytique aiguë importante. Initialement cette hépatite auto-immune était soit séronégative (patiente n°10) soit de type 1 (patiente n°9) avec la présence d'auto-anticorps anti-noyau et d'auto-anticorps anti-muscle lisse. Les auto-anticorps anti-SLA/LP sont apparus au cours du suivi respectivement 11 ans et 13 ans après le diagnostic initial pour ces deux patientes. Pour la patiente n°11, les auto-anticorps anti-SLA/LP ont été testés positifs 11 ans après le diagnostic initial. Toutes les patientes avaient des anticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-AMA négatifs.

Le taux d'ASAT au moment de la biopsie initiale était entre 10N et 15N et le taux d'ALAT autour de 20N. Pour les trois patientes, le taux de GGT oscillait entre la 3N et 9N et le taux de PAL entre 1,5N et 4,8N. Toutes les patientes avaient des immunoglobulines G élevées.

Lors de la découverte d'auto-anticorps anti-SLA/LP chez la patiente n°9, les AAN étaient positifs d'aspect moucheté à 1/320. Les anticorps anti-LKM1, anti-LC1 et anti-AMA, AML étaient négatifs. Le taux d'ASAT était à 2N, le taux d'ALAT à 2,5N, les taux de GGT et de PAL normal. Les taux de IgG, IgA, et IgM étaient normaux.

1.4.2 Les données morphologiques

Sur les biopsies réalisées au moment du diagnostic initial, l'architecture du foie était conservée, avec une faible extension fibreuse des espaces portes.

Au sein des espaces portes, l'infiltrat inflammatoire portale était modéré ou marqué, à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire. Cet infiltrat portal formait des nodules lymphoïdes sur une biopsie. Les biopsies présentaient des lésions d'hépatite d'interface modérée avec un infiltrat inflammatoire péri-portale lymphocytaire et plasmocytaire intense.

Au sein des lobules hépatiques, on observait des lésions d'empéripolèse sur toutes les biopsies et des lésions de rosettes hépatocytaires sur les biopsies des patientes n°9 et 10. On comptait au plus 5 à 10 foyers nécrotico-inflammatoires. La patiente n° 9 présentait des lésions histologiques de nécrose de collapsus dans certaines zones 3. Deux patientes (patientes n° 9 et 11) présentaient des lésions de cholestase histologique.

Sur les biopsies, le grade selon Ishak était entre 8 et 11. Le score de fibrose selon LUDWIG était entre F1.

Seule la patiente 9 a eu une biopsie réalisée au moment de l'apparition des auto-anticorps anti-SLA/LP, dans le cadre d'une suspicion de rechute. La patiente n'avait plus de traitement depuis 9 mois. Sur la biopsie, l'architecture du foie était reconnaissable et présentait une discrète extension fibreuse des espaces portes. Au sein des espaces portes, l'inflammation portale était modérée, à prédominance lymphocytaire et d'agencement nodulaire. Il existait des lésions d'hépatite d'interface multifocales. Au sein des lobules hépatiques, on observait des lésions d'hépatite lobulaire ponctuelle. Le grade selon Ishak était de 6. Le score de fibrose selon LUDWIG était F1.

1.4.3 Corrélations anatomo-cliniques et -biologiques

Une cholestase histologique et biologique étaient notées pour la patiente n°10 (taux de GGT 9N) et patiente n° 11 (taux de GGT à 4,5N et PAL à 4,8N).

Le taux d'ASAT et d'ALAT étaient corrélés aux lésions histologiques (respectivement entre 10N et 15N et autour de 20N).

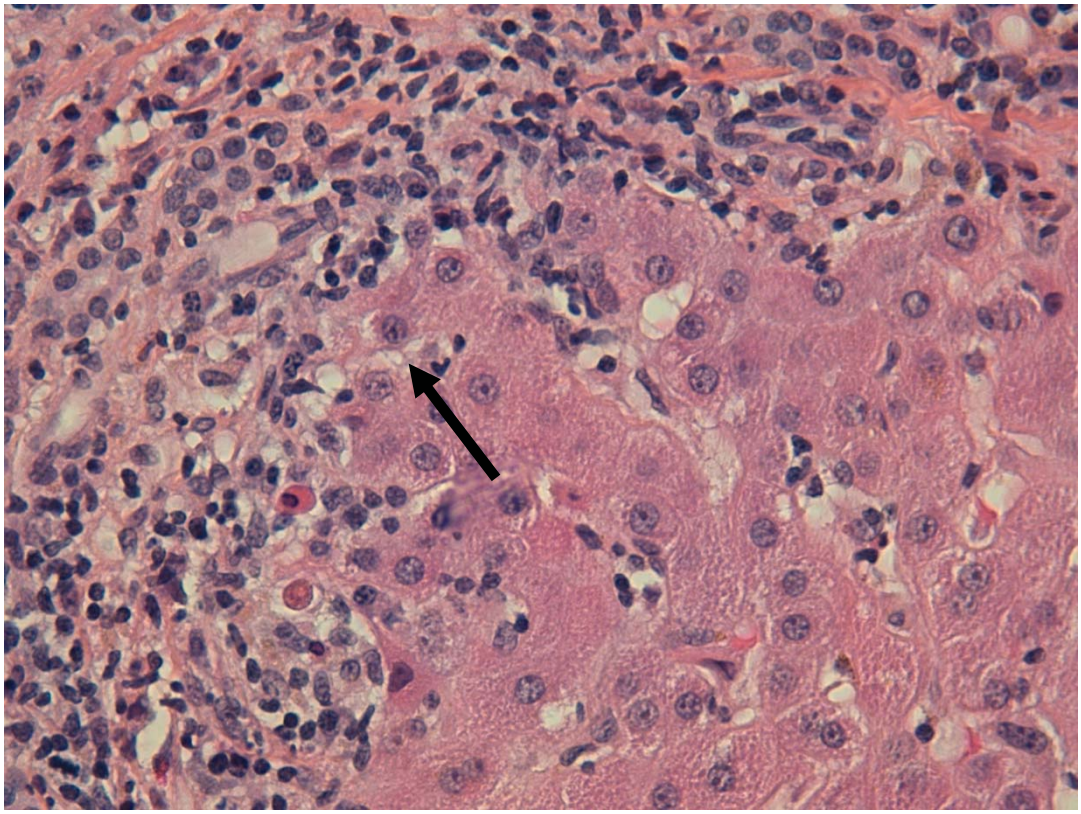

Figure 7. Hépatite d'interface avec plasmocytes HES x40

1.5 Les données immunohistochimiques

Dans les hépatites auto-immunes SLA/LP séropositives révélées par une poussée aiguë cytolytique ou en dehors d'une poussée aiguë, la distribution de l'infiltrat inflammatoire était comparable.

Dans les espaces portes, l'infiltrat inflammatoire formait des nodules lymphoïdes fait de lymphocytes B d'agencement nodulaire mêlés à des lymphocytes T CD4 + exprimant souvent aussi PD1. Tout autour des nodules lymphoïdes ou en leur absence apparaissaient des nappes diffuses de lymphocytes T CD4 + mêlés à des plasmocytes polytypiques et des lymphocytes T CD8 + exprimant TIA1 ou granzyme B. Les cellules PD1+ étaient moins nombreuses dans ces territoires que dans les nodules lymphoïdes.

Dans la zone d'interface porto – parenchymateuse, la population de lymphocytes T CD8 + était prédominante et souvent mêlée à des plasmocytes. Une réaction ductulaire majeure était présente. Cette réaction pouvait avancer loin vers la veine centrale et pénétrait dans les zones de nécrose en pont quand elles étaient présentes.

Dans le parenchyme, au sein de la nécrose de collapsus, apparaissaient de nombreux lymphocytes T CD8 + TIA1+ ou granzyme B+, mêlés à des macrophages.

Dans l'hépatite lobulaire, les lymphocytes T CD8+ étaient augmentés, les lymphocytes T CD4 + étaient rares. Le nombre de lymphocytes PD1+ était très variable (voir **tableau 8**). L'anticorps anti-PDL1 marquaient les cellules de Küpffer ainsi que les macrophages intra-lobulaires.

Infiltrat inflammatoire portal et péri-portal								**Infiltrat inflammatoire lobulaire**							
Grade*	**CD4/ CD8**	**PD1/ CD3**	**PD1/ CD4**	**PD1/ CD8**	**FoxP3**	**CD20**	**P**	**Grade***	**CD4**	**CD8**	**PD1/ CD8**	**PD1**	**FoxP3**	**CD20**	**P**
3	0,51	0,24	1,19	0,61	0	11	11	3	1	33	0,27	9	1	0	6
3	0,6	0,39	2,06	1,23	8	178	33	4	0	33	0,33	11	3	1	11
3	0,28		1,81	0,51	11	35	37	3	1	35	0,17	6	2	1	4
2	0,9	0,07	0,14	0,13	18	43	45	2	4	19	0,47	9	2	1	6
3	0,57	0,16	0,43	0,34	14	14	49	4	0	23	0,35	12	5	0	2
2	1,15	0,11	0,29	0,33	1	22	9	2	1	47	0,1	5	2	2	7
3	0,62	0,17	0,39	0,24	26	5	110	2	6	81	0,11	9	1	0	5
3	0,44	0,23	0,96	0,42	23	23	27	3	0	34	0,15	5	2	1	710
2	0,67	0,19	0,41	0,27	8	11	24	4	2	58	0,1	6	4	3	4
2	0,58	0,41	1,23	0,72	20	1	44	0	6	22	0,68	15	2	1	4
1	0,8	0,12	0,25	0,2	1	0	27	0	2	12	1,25	15	2	0	1

Tableau 9. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites avec auto-anticorps anti-SLA/LP+

* grade d'activité selon Scheuer ; P = plasmocytes

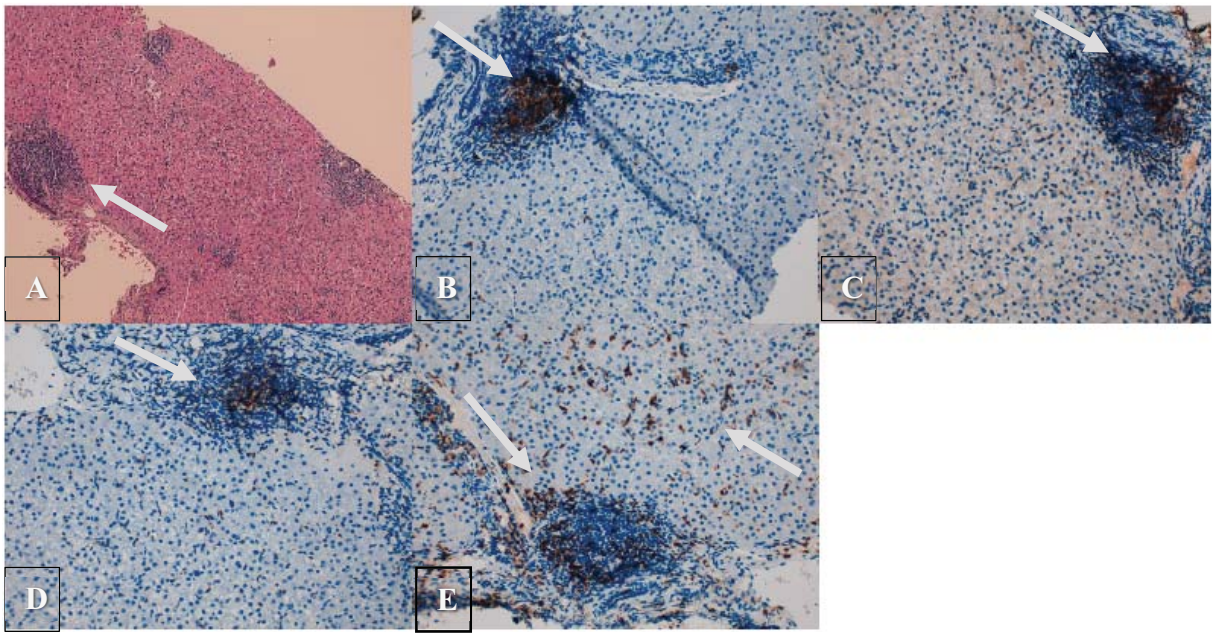

Figure 8. Nodule lymphoïde et immunohistochimie objectif x20

A : Nodules lymphoïdes – HESx20 ; B : anticorps anti-CD20 ; C : anticorps anti-CD4 ; D : anticorps anti-PD1 ; E : anticorps anti-CD8

1.6 Le score diagnostic simplifié de 2008 du groupe international de l'hépatite auto-immune (IAIHG)

Le score simplifié médian était de 7(6-8). Parmi, les patients avec « une forme primaire » d'hépatite auto-immune aiguë avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs. 3 patients avaient un score certain (score 7-8) et 1 patiente un score probable (score 6).

Parmi les patients avec « une forme primaire » d'hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs diagnostiquée sous forme d'hépatite chronique, 3 patientes avaient un score probable (score 6) et 1 patiente un score certain (score 7).

Parmi les 3 patientes avec « une forme secondaire » d'hépatite auto-immune avec des auto-anticorps anti-SLA/LP positifs ou un statut des auto-anticorps anti-SLA/LP inconnu au moment du diagnostic, 2 patientes avaient un score probable (score 6) et 1 patiente avait un score certain (8).

Quatre patients présentaient les lésions histologiques considérées comme typiques d'une hépatite auto-immune selon le score diagnostic simplifié de 2008 de l'IAIHG.

Six patients présentaient des lésions histologiques considérées comme compatibles avec une hépatite auto-immune selon le score diagnostic simplifié de 2008.

La patiente qui présentait un syndrome de chevauchement (hépatite auto-immune - cholangite sclérosante primitive) présentaient des lésions histologiques dites atypiques selon le score diagnostic simplifié de 2008.

1.7 Les données de suivi

1.7.1 Les données cliniques

6 patients (55%) ont rechuté après traitement, dans un délai de 1 à 13 ans après le diagnostic initial. Les patients ont rechuté de 1 à 3 fois.

10 patients ont reçu une corticothérapie initiale avec une bonne réponse au traitement. Une patiente a refusé la corticothérapie et le traitement immunosuppresseur.

8 patients ont reçu un traitement au long cours par azathioprine. Ce traitement a été remplacé par le mycophénolate mofétil suite à des effets secondaires de l'azathioprine. Cette même patiente a eu un traitement par rituximab pour faciliter l'observance du traitement. La patiente n° 8 (syndrome de chevauchement) a été traitée par acide ursodésoxycholique et mycophénolate mofétil.

1.7.2 Évolution morphologique des lésions

Deux patients ayant « une forme primaire » de HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs ont eu une nouvelle biopsie pour détérioration du bilan hépatique (patients n°8 et 3).

La seconde biopsie de la patiente n°8 a été réalisée un an après le diagnostic initial. On n'observait pas d'hépatite d'interface, ni de lésion d'hépatite intra-lobulaire mais des lésions de cholangite sclérosante avec une destruction des canaux biliaires. Le score d'activité selon Ishak était de 3 (grade initial 5) et le score de fibrose F1 (grade initial 2) selon LUDWIG.

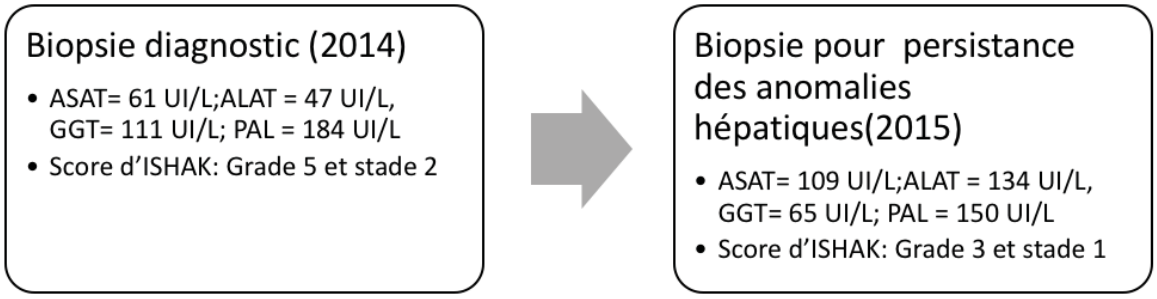

Figure 9. Suivi patiente n°8

La biopsie concernant la suspicion de rechute pour le patient n°3 présentait des lésions d'hépatite d'interface focale sans activité lobulaire. Le grade d'Ishak était de 4 (grade initiale 9) et le score de fibrose selon Ludwig était F1 (stade initial F2). Il existait également des lésions de stéatose. L'aspect général était compatible avec une stéatofibrose métabolique et éthylique.

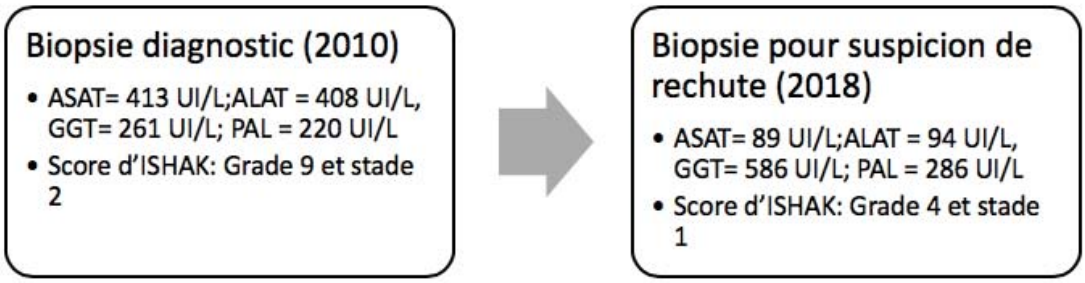

Figure 10. Suivi patient n°3

La patiente n°9 atteinte « d'une forme secondaire » d'hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP positifs a eu une biopsie d'évaluation du traitement à 3 ans du diagnostic initial. Elle était traitée par corticoïde et azathioprine au moment de la biopsie. Sur celle-ci- on observait, des lésions d'hépatite d'interface focale avec peu d'activité lobulaire et l'ébauche de quelques nodules lymphoïdes. Le grade d'Ishak était de 4 (grade initiale 9) et le score de fibrose de Ludwig était F1 (stade initial 1).

Après la seconde biopsie, la corticothérapie a été diminuée puis arrêtée. L'azathioprine a été maintenu et renforcé par un traitement par mycophénolate mofétil 3 ans après la seconde biopsie, devant des fluctuations biologiques des transaminases, des GGT et PAL.

Une troisième biopsie a été réalisée à l'occasion d'une rechute dix après la seconde biopsie. La patiente n'avait plus de traitement depuis 11 mois. La positivité des auto-anticorps anti-SLA/LP a été détectée à l'occasion de cette rechute. L'aspect histologique était celui d'une hépatite chronique légèrement active de grade 6 avec fibrose peu étendue (Stade F1 de Ludwig).

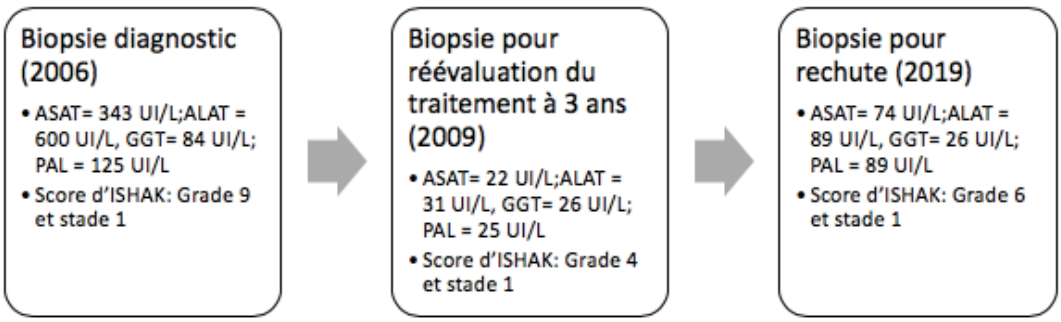

Figure 11. Suivi patiente n°9

2. Comparaison entre les patients atteints d'une hépatite auto-immune SLA/LP + et les patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1 SLA/LP -

La population contrôle d'hépatite auto-immune de type 1 a été sélectionnée à partir de 2 paramètres d'appariement : l'âge des patients et le sexe.

La population contrôle ainsi constituée était faite de :

- 14 patients de sexe féminin d'âge compris entre 10 et 82 ans (moyenne : 45,6 ans (10- 82 ans).
- 7 patients de sexe masculin d'âge compris entre 10 et 62 ans (moyenne : 39,6 ans (10-63 ans))

Parmi ces patients, 16 ont eu un diagnostic d'hépatite auto-immune découverte à l'occasion d'une poussée aiguë (16/21 : 76%) et 5 patients à l'occasion d'une forme chronique (5/21 : 24%).

Il n'apparaissait pas de différence statistiquement significative sur le mode de révélation avec le groupe de patients atteints d'hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP + (p=0,68).

2.1. Les données cliniques et biologiques

Aucune différence clinique ou biologique n'était statistiquement significative entre les patients atteints d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP + et les patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1.

Un patient atteint d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP + présentait une maladie auto-immune associée contre 6 patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1 (p=0,37). Parmi ces 6 patients, 3 patients présentaient une thyroïdite d'Hashimoto, 1 patiente un syndrome des anti-phospholipides, 1 patient une anémie hémolytique auto-immune et 1 patient une sarcoïdose. Un 7ème patient présentait une cryoglobulinémie de type III associée à une gammapathie monoclonale.

Les patients atteint d'une hépatite auto-immune de type 1 présentaient des anomalies biologiques plus sévères que les patients atteints d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP+. Ils avaient un taux moyen plus élevé d'ASAT (20.1N (1,5N-100N) versus 11.2N (1,5N-35N); p=0,28) , un taux moyen plus élevé d'ALAT (21.6N (1,5N-55N) versus 13.2 N(1,2N-31N); p= 0,18), un taux moyen plus élevé de GGT (4.34N (N-11N) versus 3.53N (N-9N); p= 0,9) et un taux moyen moins élevé de PAL (1.58N (N-4,4N) versus 1.66N (N-1,6N); p= 1).

Les taux moyens d'IgG était plus élevé chez patients atteint d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP+ (26,6g/l ±12,1) que chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1 (22.8g/l ±11.7) (p=0,46)).

Les auto-anticorps anti-noyau étaient présents chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1 et d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP+ dans

respectivement dans 91% et 55 % des cas (p=0,1). Les auto-anticorps anti-muscle lisse étaient présents chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune de type 1 et atteints d'une hépatite auto-immune à auto-anticorps anti-SLA/LP+ dans respectivement dans 76% et 45% des cas (p= 0,65).

2.2. Histopathologies des formes aiguës d'hépatite auto-immune

Dans les lésions histologiques concernant le score simplifié de 2008 de l'IAIHG, les lésions histologiques prises en compte pour établir le diagnostic d'hépatite auto-immune sont : l'hépatite d'interface, la rosette hépatocytaire, l'empéripolèse et l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire portal. Entre les deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur ces 4 critères histologiques.

Sur toutes les biopsies, on observait un infiltrat inflammatoire portale. Cet infiltrat inflammatoire portale était principalement modéré (57 % des patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps anti-SLA /LP+ versus 69% des patients atteints d'une HAI SLA /LP- ; p=0,74), à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire. Il était modéré à marqué pour 25% des patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP - contre 43% chez les patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP + (p= 0,74).

Sur toutes les biopsies, des lésions d'hépatite d'interface étaient présentes. 62% des patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP - présentaient des lésions d'hépatite d'interface sévère contre 14% des patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP + (p=0,09). Les patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP + présentaient principalement des lésions d'hépatite d'interface modérée (71%). Cet infiltrat inflammatoire était à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire.

Au sein du lobule hépatique, tous les patients présentaient des lésions d'empéripolèse dans les deux groupes. On observait des lésions de rosette hépatocytaire de manière équivalente dans les deux groupes (66% dans le groupe de patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP- versus 67 % dans groupe de patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps SLA/LP + (P=1)).

Le score médian d'activité selon d'Ishak est de 9 (8-11) chez les patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP + et de 11(9-13) chez les patients anti-SLA/LP- (p=0,17). Le score de fibrose médian selon LUDWIG est F1 pour les deux groupes.

Aucune différence n'était statistiquement significative sur le nombre de foyers nécrotico-inflammatoire (p=0,2), la présence de nécrose de collaspus (p=0,52) et sur les lésions de veinulites centro-lobulaires (p=1). Aucune différence n'était statistiquement significative sur les atteintes biliaires et les lésions de cholestase histologique.

Un patient appartenant au groupe de patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP- présentaient des lésions d'hépatites à cellules géantes sur la biopsie initiale.

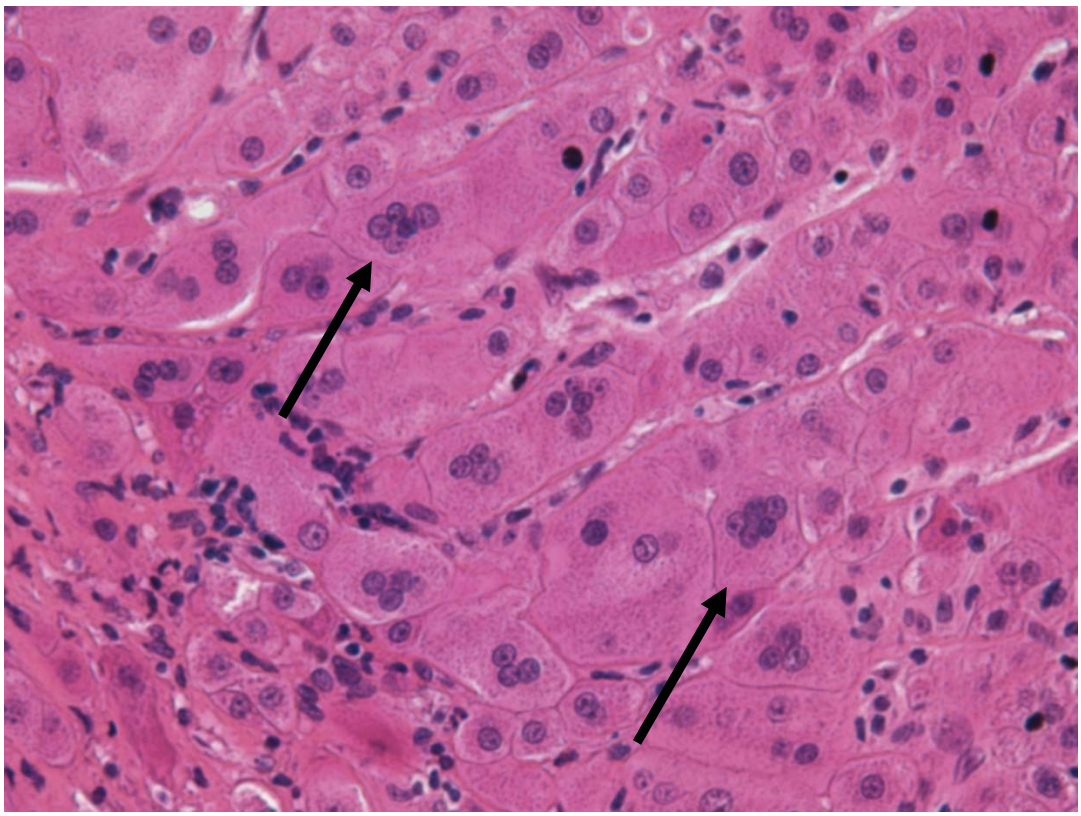

Figure 12. Hépatite à cellules géantes HES x40

2.3. Histopathologie des formes chroniques d'hépatite auto-immune

Dans les deux groupes, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur ces 4 lésions histologiques prises en comptes dans le score simplifié de 2008 de l'IAIHG.

Au sein des espaces portes, on observait un infiltrat inflammatoire portale sur toutes les biopsies.

Cet infiltrat inflammatoire portale était principalement modéré (p=1), à prédominance lymphocytaire. Cet infiltrat était riche en plasmocytes dans le groupe de patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP - (100% versus 33 % dans le groupe de patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps anti- SLA/LP + ; p= 0,11).

On observait des lésions d'hépatite d'interface sur toutes les biopsies.

Les patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP- présentaient principalement des lésions d'hépatites d'interface modérée (60%). Les patients avec une HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP+ présentaient principalement des lésions d'hépatite d'interface légère à modérée (75%) (p=0,14).

Cet infiltrat inflammatoire était à prédominance lymphocytaire et plasmocytaire.

Aucune différence n'était statistiquement significative concernant la présence de rosette hépatocytaire (p=1) et d'empéripolèse(p=1).

60% des patients du groupe HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP - présentaient des lésions de cirrhose sur biopsie la biopsie initiale et aucun dans le groupe HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP + (p =0,36). Pour les patients atteints d'une HAI auto-anticorps anti-SLA/LP +, l'architecture du foie était conservée, avec une faible extension fibreuse des espaces portes (50% versus 27% des patients atteints d'une HAI anti-SLA /LP-) et la formation de quelques septa (50 % des patients atteints d'une

HAI auto-anticorps anti-SLA/LP+ versus 20 % des patients atteints d'une HAI auto-anticorps anti-SLA/LP -).

2.4. Les données immunohistochimiques

L'étude immunohistochimique réalisée afin de caractériser l'infiltrat inflammatoire a été effectuée sur l'ensemble des biopsies examinées. La distribution de l'infiltrat inflammatoire était comparable dans les deux groupes que ce soit pour une forme aiguë ou chronique.

Dans les espaces portes, l'infiltrat inflammatoire était fait de lymphocytes B réalisant des nodules mêlés à des lymphocytes T CD4 + exprimant souvent aussi PD1. Tout autour des nodules lymphoïdes ou en leur absence apparaissaient des nappes diffuses de lymphocytes T CD4 + associés à des plasmocytes polytypiques et des lymphocytes T CD8 + exprimant TIA1 ou Granzyme B. Les cellules PD1+ étaient moins nombreuses dans ces territoires que dans les nodules lymphoïdes.

Dans la zone d'interface porto – parenchymateuse, la population lymphocytes T CD8 + étaient prédominante et souvent mêlée à des plasmocytes. Une réaction ductulaire majeure était présente. Cette réaction pouvait avancer loin vers la veine centrale et pénétrait dans les zones de nécrose en pont.

Dans les hépatites de forme aiguë, on observait dans le parenchyme, au sein de la nécrose de de collapsus de nombreux lymphocytes T CD8 + TIA1+ ou granzyme B+, mêlés à des macrophages.

Dans l'hépatite lobulaire, les lymphocytes T CD8+ étaient augmentés, les cellules étaient CD4 rares. Le nombre des lymphocytes PD1+ était variable. L'anticorps anti-PDL1 marquaient les cellules de Küpffer, les macrophages intra-lobulaires.

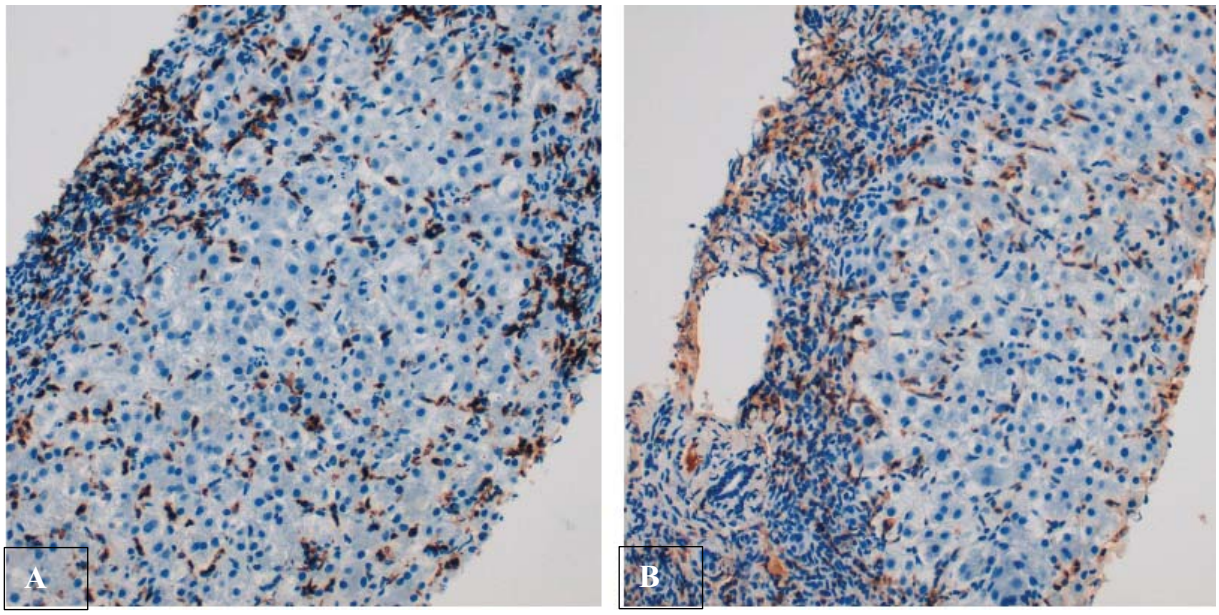

Figure 13. Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire lobulaire en immunohistochimie objectif x20
(Proportion détaillée de l'infiltrat inflammatoire détaillée dans le tableau 10 – surligné en jaune)
A : anticorps anti-CD8 ; B anticorps anti-PD1

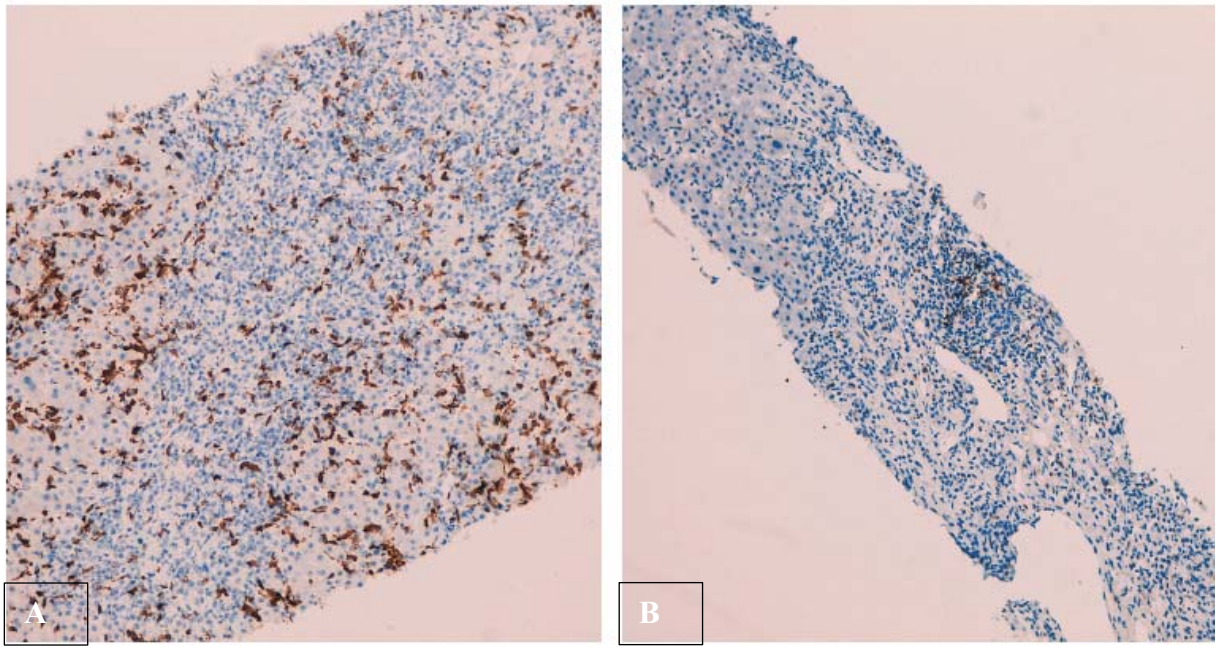

Figure 14. Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire lobulaire en immunohistochimie objectif x20
(Proportion détaillée de l'infiltrat inflammatoire détaillée dans le tableau 10 – surligné en vert)
A : anticorps anti-CD8 ; B anticorps anti-PD1

2.5. Évolution morphologique des lésions d'HAI avec auto-anticorps anti-SLA/LP négatifs

- **Suivi des hépatites aigues**

Trois patients ont eu une biopsie de suivi dans les formes d'hépatite auto-immune révélée par une poussée aigüe. Les trois biopsies réalisées ont été effectuées dans le cadre d'une évaluation de traitement à 3 ans ou 5 ans.

Sur la première biopsie, le patient était sous mycophénolate mofétil seul (intolérance à l'azathioprine). On observait un foie d'architecture conservée avec des lésions d'hépatite chronique avec rares lésions d'hépatite d'interface. Le grade histologique selon Ishak était de 3 (initialement de 14) et le score de fibrose selon LUDWIG de 1 (initialement difficile à évaluer devant lésions de nécrose). Le traitement de fond n'a pas été modifié.

Sur la seconde biopsie, le patient était sous azathioprine et acide ursodésoxycholique. On observait un foie d'architecture conservée avec des lésions d'hépatite chronique peu active, des lésions d'hépatite d'interface peu intense et peu d'activité lobulaire. Le grade histologique selon Ishak était de 6 (initialement de 10) et le score de fibrose selon LUDWIG de 1 (initialement F2). Le traitement de fond par azathioprine a été augmenté.

Sur la troisième biopsie, le patient était sous azathioprine seul. On observait un foie d'architecture conservée sans lésions d'hépatite d'interface, sans activité lobulaire. L'aspect était proche de la normale. Le grade histologique selon Ishak était de 1 (initialement de 13) et le score de fibrose selon LUDWIG de 1 (initialement difficile à évaluer devant lésions de nécrose). Le traitement de fond par azathioprine a été arrêté progressivement.

On ne notait pas de différence d'évolution avec les patients atteints d'une HAI avec auto-anticorps SLA/LP positifs.

- **Suivi des hépatites chroniques**

Deux patients ont eu une biopsie de suivi dans les formes d'hépatite auto-immune diagnostiquées au stade chronique pour une rechute et pour une évaluation du traitement à 2 ans.

Un patient atteint d'une HAI avec auto-anticorps SLA/LP - a eu une biopsie hépatique devant la suspicion d'une rechute. L'indication de la biopsie a été posée sur une ré-ascension cytolytique. Elle a été réalisée 7 ans après la biopsie initiale. Au moment de la biopsie, la patiente était sous azathioprine et acide ursodésoxycholique (syndrome de chevauchement – hépatite auto-immune/ cholangite sclérosante primitive). Sur la biopsie, on observait des lésions d'hépatite chronique avec hépatite d'interface. Le grade selon Ishak était de 5 (initialement de 4) et le score de fibrose de 3 (initialement de 2). Suite à cette biopsie, un traitement par corticoïde a été réintroduit.

Un patient a eu une biopsie d'évaluation de traitement à 2 ans, devant la persistance de l'élévation des IgG (21,47g/l). Le patient était sous azathioprine seul. La biopsie montrait des lésions des lésions d'hépatite d'interface de faible intensité et une stabilité de la fibrose qui était déjà au stade de cirrhose constituée. Le grade selon Ishak était de 5 (initialement de 6). Le traitement par Imurel a été poursuivi devant la persistance d'une activité histologique.

3. Le groupe contrôle d'hépatite chronique liée au virus C

9 patients ont été inclus. Ces 9 patients étaient diagnostiqués devant une élévation chronique et fluctuante des transaminases. 3 patients présentaient une cryoglobulinémie et un patient une thyroïdite auto-immune. Tous les patients avaient des auto-anticorps anti-noyau, anti-muscle lisse, anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA/LP négatifs.

Les taux d'ASAT était entre la normale et 3N, le taux d'ALAT entre 1,25N et 4,5N, le taux de PAL entre la normale et 3N et le taux de GGT entre la normale et 1,5N.

3.1 Histopathologie des hépatites chroniques liées au virus C

L'étude morphologique montrait des hépatites chroniques d'intensité légère à modérée (score d'activité d'Ishak compris entre 5 et 7) et une fibrose extensive rarement en pont (score METAVIR 1 ou 2) chez 7 des 9 patients. Deux patients étaient au stade de cirrhose ou de pré-cirrhose au moment de la ponction biopsie initiale.

L'activité de ces hépatites chroniques était significativement plus faible en terme d'hépatite d'interface et d'activité nécrotico-inflammatoire intra-lobulaire. La nécrose de collapsus n'était détectée chez aucun patient.

L'étude immunohistochimique montrait dans les espaces portes la présence de nodules lymphoïdes constitués de cellules B entourées de cellules T CD4+ en plus faible nombre que dans les hépatites

auto-immunes et de nombreux lymphocytes T CD8+ présents dans l'hépatite d'interface. La population prépondérante dans les lobules était faite de lymphocytes T CD8+.

Cette population contrôle était essentiellement regroupée pour la comparaison de la répartition des populations lymphocytaires au sein des 2 compartiments hépatiques d'activité inflammatoire au cours des hépatites chroniques.

3.2 Comparaison des populations lymphoïdes présentes dans les hépatites auto-immunes SLA/LP+, les hépatites auto-immunes SLA/LP- et les hépatites chroniques liées au virus C

Comme le montre l'étude initiale de distribution des populations lymphoïdes dans les hépatites auto-immunes SLA/LP+, les hépatites auto-immunes SLA/LP- et les hépatites chroniques liées au virus C, toutes les populations lymphoïdes d'intérêt étaient présentes dans les mêmes secteurs. Seule leur proportion pouvait varier. Leur proportion précise est indiquée dans les **tableaux 8,9 et 10.**

Infiltrat inflammatoire portal et péri-portal						**Infiltrat inflammatoire lobulaire**							
Grade*	**CD4/CD8**	**PD1/CD3**	**FoxP3**	**CD20**	**P**	**Grade***	**CD4**	**CD8**	**PD1/CD8**	**PD1**	**FoxP3**	**CD20**	**P**
3	0,38	0,07	3	33	9	1	0	16	0,06	1	0	1	1
3	0,53	0,09	1	71	8	0	0	3	0	0	0	0	0
1	0,2	0,08	19	49	11	0	0	6	0	0	0	1	1
3	0,84	0,06	0	77	4	1	1	14	0	0	0	1	0
2	0,19	0,15	4	24	10	0	0	5	0	0	0	0	0
2	0,93	0,58	0	18	5	1	1	23	0,13	3	0	1	0
2	0,3	0,55	9	17	22	0	0	9	0	0	0	0	1
2	0,59	0,24	19	282	25	1	0	18	0,06	1	0	2	1
2	0,82	0,07	6	137	5	2	0	23	0,13	3	0	1	1

Tableau 10. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites virales liées au virus C
*grade d'activité selon Scheuer ; P = plasmocytes

Infiltrat inflammatoire portal et péri-portal						Infiltrat inflammatoire lobulaire							
Grade*	CD4/CD8	PD1/CD3	FoxP3	CD20	P	Grade*	CD4	CD8	PD1/CD8	PD1	FoxP3	CD20	P
2	0,25	0,15	3	9	45	3	5	69	0,07	5	2	5	9
3	1,07	0,14	7	17	58	1	4	16	0,12	2	0	0	16
3	0,61	0,34	13	24	37	3	7	54	0,22	12	3	1	7
3	2,02	0,12	10	88	72	4	7	59	0,05	3	3	3	25
1	2,29	0,17	0	23	39	1	2	11	0,27	3	0	1	4
3	0,79	0,33	6	310	56	1	5	7	0,28	2	1	2	3
3	0,62	0,26	6	5	69	4	9	104	0,7	76	2	0	9
4	0,48	0,1	15	158	57	4	4	43	0,16	7	2	2	10
4	0,36	0,11	12	266	18	4	2	33	0,12	4	4	5	12
4	1,62	0,18	22	350	40	4	10	66	0,12	16	4	4	6
4	0,6	0,27	5	11	44	3	1	50	0,26	13	0	0	3
3	0,29	0,07	5	18	18	2	3	46	0,02	1	1	1	8
3	0,48	0,23	33	1	30	3	4	92	0,19	18	4	0	6
3	0,56	0,34	7	9	39	4	3	18	0,39	7	0	0	3
3	0,68	0,03	14	14	31	1	1	8	0	0	0	0	2
4	2,56	0,36	4	40	83	3	10	51	0,31	16	3	7	18
3	0,82	0,15	3	17	18	1	1	7	0,42	3	0	1	3
2	0,08	0,04	0	1	95	4	4	45	0,04	2	0	0	21
4	0,44	0,17	13	6	51	4	3	59	0,28	17	4	0	6
4	0,57	0,09	11	28	7	4	4	87	0,6	52	12	1	1
4	1,23	0,08	5	60		4	17	78	0,36	28	2	5	6

Tableau 11. Répartition de l'infiltrat inflammatoire dans les hépatites auto-immunes de type 1
*grade d'activité selon Scheuer ; P = plasmocytes

3.2.1 Comparaison entre les hépatites auto-immunes SLA/LP- et SLA/LP+

Aucune des proportions d'intérêt étudiées rapport CD4/CD8, rapport CD3/PD1, nombre de cellules B pour 150 000 µm^2, nombre de plasmocytes par 150 000 µm^2 dans le compartiment porto-parenchymateux et nombre de cellules CD8, nombre de cellules PD1 pour 150000 µm^2 et rapport PD1/CD8 dans le compartiment lobulaire n'étaient significativement différentes entre les hépatites auto-immunes SLA/LP- et les hépatites auto-immunes anti-SLA/LP+. Dans les deux groupes d'hépatite auto-immune, le rapport PD1/CD8 ne présentait pas de différence significative entre les hépatites auto-immune de score d'activité lobulaire de Scheuer de 4 (nécrose de collapsus – « forme aigue »), de 3 (activité sévère sans collapsus) et de 2 ou 1 (activité modérée ou faible). Le nombre de cellules T régulatrices FoxP3+ était significativement supérieur dans le compartiment lobulaire des hépatites auto-immunes de score d'activité lobulaire de Scheuer de 4 (nécrose de collapsus – « forme aigue ») et de score d'activité de 3 (activité sévère sans collapsus) que dans celles de score d'activité de 2 ou 1 (activité modérée ou faible) (respectivement p = 0,002 et p = 0,04).

3.2.2 Comparaison entre les hépatites auto-immunes et les hépatites chroniques liées au virus C

Le rapport CD4/CD8, le rapport PD1/CD3, le nombre de cellules B pour 150 000 μm^2, dans le compartiment porto-parenchymateux n'étaient pas significativement différents entre les hépatites auto-immunes et les hépatites chroniques C. Le nombre de plasmocytes pour 150000 μm^2 était significativement plus important dans les hépatites auto-immunes que dans les hépatites chroniques liées au virus C (moyenne 43,24 versus 11 ; $p < 0,001$). Le nombre de lymphocytes CD8 (moyenne 43,7 versus 13, $p < 0,001$), le nombre de cellules PD1+ (moyenne 11, 43 versus 0,88, $p < 0,008$) et le rapport PD1/CD8 (moyenne 0,277 versus 0,04, $p < 0,001$) étaient significativement plus élevés dans les hépatites auto-immunes que dans les hépatites chroniques liées au virus C.

DISCUSSION

A l'exception du profil évolutif des marqueurs d'auto-immunité, cette étude comparative et descriptive ne montre pas de différences cliniques, biologiques et pathologiques entre les hépatites auto-immunes avec auto-anticorps SLA/LP+ et les autres hépatites auto-immunes de type 1. Le profil immunopathologique des hépatites auto-immunes SLA/LP+ et des autres hépatites auto-immunes de type 1 est aussi parfaitement superposable. Ce profil isole 2 populations différentes de cellules T PD1+ présentes dans le compartiment portal et dans le compartiment lobulaire des foies atteints d'hépatite auto-immune de type 1 SLA/LP- et SLA/LP+, certaines variant avec l'activité de l'hépatite auto-immune.

Sur le plan clinique, on ne notait aucune différence sur le mode de révélation. Dans les deux groupes l'hépatite auto-immune était révélée par une poussée cytolytique aiguë dans 76 % des cas du groupe SLA/LP séronégatif et 64% des cas du groupe SLA/LP séropositif. Les patients atteints d'une hépatite auto-immune SLA/LP+ étaient toutefois plus jeune lors de la présentation initiale. Le jeune âge des patients atteints d'une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti-SLA/LP a également été souligné dans l'étude menée par Ballot et al. (47). Dans cette cohorte où l'on comptait 23 patients atteints d'hépatite auto immune séropositive pour les auto-anticorps anti-SLA/LP, plus d'un tiers des patients avaient moins de 16 ans et la moyenne d'âge était de 27.2 +/- 7.9 ans (extrême 3 - 72 ans).
Dans notre cohorte, 54% des patients atteints d'une hépatite auto-immune SLA/LP+ ont rechuté de 1 à 3 fois. Ces résultats sont comparables aux études précédentes. Dans l'étude de Ma et al. (52) quatorze patients sur 21 ont rechuté 1 à 4 fois. Dans les études de Czaja et al. (48,58) tous les patients avec des auto-anticorps anti-SLA/LP ont rechuté après arrêt des traitements. Dans les études menées par Kanzler et al. ainsi que Baeres et al. (49,57), 50 à 100% des patients ont rechuté. Toutefois, dans notre étude, les hépatites auto-immunes de type 1 ayant servi de groupe de comparaison ont présenté un nombre non significativement différent de rechutes.
Une caractéristique importante des hépatites auto-immunes SLA/LP+ est l'apparition tardive de la séropositivité des auto-anticorps anti-SLA/LP. Dans notre cohorte, les auto-anticorps anti-SLA/LP sont apparus tardivement dans l'évolution d'une hépatite auto-immune de type 1 avec des auto-anticorps anti-noyau et anti-muscle lisse positifs. La positivité retardée des auto-anticorps anti-SLA/LP a permis de rétablir le diagnostic d'hépatite cryptogénétique en hépatite auto-immune séropositive dans un autre cas. Cette dernière observation corrobore l'étude menée par Ballot et al. (47) dans laquelle les auto-anticorps anti-SLA/LP étaient systématiquement recherchés dans une série d'hépatites considérées auto-immunes et où 20% des « hépatites auto-immunes

séronégatives » ou cryptogénétiques présentaient des auto-anticorps anti-SLA/LP. Ces études montrent finalement essentiellement l'intérêt diagnostique de l'auto-anticorps anti-SLA/LP.

La séropositivité des auto-anticorps anti-SLA/LP est fréquemment associée à la positivité des autres anticorps considérés comme d'intérêt diagnostique dans les hépatites auto-immunes du foie. Dans notre cohorte, 55% des patients atteints des d'hépatite auto-immune SLA/LP + avaient des auto-anticorps anti-noyau et 45 % patients des auto-anticorps anti-muscle lisse, plaçant ces hépatites auto-immunes dans le cadre des hépatites auto-immunes de type 1. Il n'était détecté chez aucun patient des auto-anticorps anti-LKM1 ou anti- LC1 diagnostique des hépatites auto-immunes de type 2, malgré le jeune âge de la population. Deux études s'appuyant sur une population pédiatrique a pourtant montré que les auto-anticorps anti-SLA/LP étaient associés à des anticorps anti-LKM1 dans 42% à 58% des cas (51,52). Cette observation peut suggérer par conséquent que les hépatites auto-immunes SLA/LP+ constituent un type particulier d'hépatite auto-immune.

D'un point de vue histopathologique, il n'a été isolé aucune lésion spécifique associée à la séropositivité de l'auto-anticorps SLA/LP dans cette étude. Le grade et le stade évalués selon Ishak (79), Scheuer (81) et Ludwig(80) des hépatites auto-immunes SLA/LP+ n'étaient pas significativement différents de ceux des hépatites auto-immunes de type 1. Cette observation corrobore les conclusions de Ballot et al.(47) et de Kanzler et al.(57). L'incidence des lésions dites « typiques » des hépatites auto-immunes, incluses dans les scores d'intérêt diagnostique de l'IAIHG (21), était identique dans les hépatites auto-immunes SLA/LP+ et les hépatites auto-immunes de type 1. Toutefois, il faut préciser que les lésions de rosette hépatocytaire, d'empéripolèse, d'hépatite d'interface, ou d'infiltrat inflammatoire portale lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire n'ont pas de spécificité pour les hépatites auto-immunes et peuvent être identifiées également dans les hépatites chroniques ou aigues non auto-immunes (hépatites virales, hépatites médicamenteuses...). Ces lésions ont par conséquent peu de chances d'individualiser les hépatites auto-immunes SLA/LP +. Gurung et al. (72) ont suggéré que les présences des rosettes hépatocytaires et de l'empéripolèse étaient corrélées au grade nécrotico-inflammatoire sévère de l'hépatite chronique et ne constituaient pas des critères spécifiques de l'hépatite auto-immune. Ces auteurs ont comparé l'incidence de l'empéripolèse et des rosettes hépatocytaires dans des hépatites auto-immunes et des hépatites virales appariées par grade d'activité nécrotico-inflammatoire : l'incidence de d'empéripolèse et des rosettes hépatocytaires n'étaient pas statistiquement significativement différente dans les grades équivalents de ces 2 maladies chroniques du foie (p= 1). Si l'on comparait les hépatites auto-immunes et les hépatites virales sans appariement par grade inflammatoire, on observait une différence statistiquement significative de la présence d'empéripolèse (p=0,01) et la présence de rosette hépatocytaire ($p < 0,05$). Ces observations suggèrent finalement que les signes histologiques introduits dans les systèmes de score de l'IAIHG considérés comme étant typiques de

l'hépatite auto-immune ne sont que le reflet de l'évolution par poussée aiguë de cette maladie chronique.

D'un point de vue immuno-pathologique, cette étude ne montre aucune différence de distribution et de proportion des cellules immuno-compétentes étudiées entre les hépatites auto-immunes SLA/LP+ et les autres hépatites auto-immunes de type 1. Globalement, dans le compartiment portal et péri-portal, des nodules lymphoïdes riche en cellules B étaient présents, mêlés à des cellules T CD4+ et cernés de cellules T CD8+. De nombreux lymphocytes T FoxP3 étaient présents dans les nodules lymphoïdes. Les cellules PD1+ étaient détectées dans les territoires de cellules T CD4+ des nodules lymphoïdes, suggérant leur co-expression CD4. Les cellules T CD8+ constituaient avec les plasmocytes les lésions d'hépatite d'interface. Dans les lobules, la population majoritaire était une population de cellules T CD8 + granzyme B ou TiA1 positives. Une proportion variable de lymphocytes corrélée à l'activité de l'hépatite lobulaire exprimée PD1. Comme les lymphocytes T CD4+ étaient très rares, il est probable que ces lymphocytes PD1+ co-exprimaient CD8. Ces données sur la distribution des cellules B, des plasmocytes, et des cellules T CD4 et CD8 corroborent les descriptions faites par Bach et coll. (119). La répartition des cellules PD1 corroborent les observations de Oikawa (117). Toutefois, c'est la première fois qu'une étude morphologique suggère la présence de 2 populations différentes de cellules T PD1+ : (i) CD4+PD1+ intra-nodulaires portale évocatrices de cellules T helper intra-folliculaires et (ii) des lymphocyte T CD8+ PD1+ intra lobulaire.

L'intervention de PD1 dans les hépatites auto-immunes est suggérée par des modèles animaux complexes. La thymectomie néonatale dans des modèles murins génétiquement modifiés $PD1^{-/-}$ entraine la disparition de la régulation médiée par les lymphocytes T Foxp3 régulateurs et conduit à une hépatite auto-immune léthale (120). Des études ont aussi identifié des anomalies fonctionnelles des lymphocytes T Fox P3 régulateurs des patients atteints d'hépatite auto-immune de type 1(121). Par conséquent les fonctions de PD-1 semblent importantes dans la régulation inhibitrice de la réaction immunitaire de l'hépatite auto-immune. La distribution des cellules PD1+ dans le foie, observée dans cette étude, interroge sur les mécanismes de régulation négative dans lesquels les cellules PD1+ sont impliqués.

De nombreuses cellules PD1+ étaient en effet localisées dans ou au contact des agrégats de cellules B et des plasmocytes présents dans la réaction inflammatoire des espaces portes. La superposition des images suggérait que les cellules PD1+ étaient CD4+, laissant supposer qu'il s'agissait de cellules T helper folliculaires. Il n'apparaissait pas de superposition dans la distribution des cellules PD1+ et Fox P3+. Les cellules T helper folliculaires, souvent identifiées comme étant CD4+CXCR5+ PD1+, sont singulièrement adaptées à la promotion du recrutement et à la différenciation des cellules B dans les follicules lymphoïdes par la production de cytokines spécifiques (122). Des cellules T CD4+PD1+ avec une fonction de cellules T helper folliculaires ont déjà été détectées dans des maladies auto-immunes avec surproduction d'anticorps. Des cellules T CD4+CXCR5+PD1+ et surtout CD4+CXCR5-

PD1+ ont en effet été observées près des agrégats de cellules B présents dans les synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (123). Les auteurs ont suggéré que les cellules T helper folliculaires CD4+CXCR5-PD1+ auraient la capacité d'infiltrer chroniquement les tissus inflammatoires et de fournir un mécanisme d'initiation de la formation de structures lymphoïdes ectopiques dans les organes qui n'en possèdent pas originellement comme la synoviale ou le foie. Ces cellules participeraient ainsi à la réaction inflammatoire chronique vis à vis d'un antigène spécifique. Il est intéressant de noter que nous avons aussi observée ces cellules CD4+PD1+ au contact des nodules lymphoïdes intra-portaux chez les patients atteints d'hépatite chronique liés au virus C. Par conséquent, ces cellules T CD4+PD1+ ne sont pas spécifiques de l'auto-immunité mais leur présence semble bien être une conséquence de l'organisation intra-hépatique des mécanismes de défense vis à vis d'agression chronique induisant la production d'anticorps intra-hépatiques. Dans l'étude de Rao et al. (123) ces cellules T helper folliculaires CD4+CXCR5-PD1+ ont été étudiées en cytométrie de masse et n'exprimaient pas de marqueurs d'exhaustion. Finalement, leur rôle régulateur n'est pas prouvé.

Dans cette étude, une seconde population de lymphocytes PD1+ était observée dans le lobule. Cette population semblait co-exprimer CD8. La proportion intra-lobulaire des lymphocytes T CD8+PD1+ était significativement corrélée à l'activité nécrotico-inflammatoire intra-lobulaire de la maladie d'une part et à la présence de cellules de Küpffer et de macrophages exprimant PD-L1 dans le lobule d'autre part. Dans les formes les plus actives, la proportion de cellules T CD8+PD1+ était inférieure à la proportion de cellules T exprimant TIA1 ou granzyme B. Dans certaines formes chroniques peu actives, la proportion des cellules CD8+PD1+ était majoritaire. Ces observations suggèrent que cette population de lymphocytes T CD8+PD1+ correspond à une population de cellules T en exhaustion. Au cours des processus inflammatoires caractérisés par un état chronique de stimulation, les cellules T CD8+ subissent un processus de différenciation spécifique d'antigène, caractérisé par la stimulation d'expression de PD1, suivi par une perte progressive de ses propriétés effectrice appelée exhaustion (124). La liaison des cellules T CD8+PD1+ avec les cellules présentatrices d'antigènes PD-L1 positives et PD-L2 positives favorise l'exhaustion (114). Les cellules T CD8+ en exhaustion subissent d'importantes pressions pour conserver des propriétés de prolifération induite par l'activation antigénique, permettant l'entretien d'un « clone » de cellules T CD8+ mémoires spécifiques de l'antigènes. Ces observations suggèrent que chaque poussée d'hépatite auto-immune génère une quantité importante de cellules T CD8+ mémoires susceptibles d'être rapidement « revigorées » après une nouvelle présentation de l'antigène gâchette (124). Fait intéressant, les lymphocytes T CD8+, PD1+ étaient rares dans les lobules des patients atteints d'hépatite chronique liée au virus C. Cet aspect était le seul point distinctif entre le profil immunopathologique des hépatites auto-immunes et des hépatites chroniques virales C qui cliniquement sont connues pour évoluer chroniquement à bas bruit sans grande poussée cytolytique.

Dans notre étude, aucune différence clinique, biologique, histopathologique, immunopathologique n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'une hépatite auto-immune avec auto-anticorps anti- SLA/LP et les autres hépatites auto-immunes de type 1. Néanmoins deux points particuliers ont été mis en évidence dans les hépatites auto-immune SLA/LP + : le jeune âge de la population et la positivité tardive des auto-anticorps anti-SLA/LP dans les hépatites cryptogénétiques et les hépatites auto-immunes de type 1 connues.

Nous avons également mis en évidence le rôle important de PD1 dans les hépatites auto-immunes avec auto-anticorps anti- SLA/LP mais aussi dans les hépatites auto-immunes de type 1. Cette thèse met clairement en évidence pour la première fois deux populations de cellules PD1+ au sein de l'infiltrat inflammatoire portal et lobulaire :

(i) Des cellules CD4+/PD1+ ayant une fonction de lymphocyte T helper Folliculaire, intervenant dans la constitution des nodules lymphoïdes et dans la différenciation des lymphocytes B les constituants ;

(ii) Des cellules CD8+/PD1+ intra-lobulaires en exhaustion ayant un potentiel mémoire. Le seul mécanisme régulateur dans les hépatites auto-immunes est celui des lymphocytes T CD8+ jouant un rôle régulateur/ou inhibiteur par le biais de l'exhaustion.

BIBLIOGRAPHIE

1. zum Büschenfelde K-HM. Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss [Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;15:113–119]. Journal of Hepatology. févr 2003;38(2):130-5.
2. Mackay IR. The concept of autoimmune liver disease. Bull N Y Acad Med. mai 1976;52(4):453-65.
3. Mackay IanR, Taft LI, Cowling DC. LUPOID HEPATITIS. The Lancet. déc 1956;268(6957):1323-6.
4. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci. 30 juin 1965;124(2):767-80.
5. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. oct 1993;18(4):998-1005.
6. K. M. Boberg, E. Aadland, J. Jahnse. Incidence and Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis in a Norwegian Population. Scandinavian Journal of Gastroenterology. janv 1998;33(1):99-103.
7. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol. mars 2011;46(3):378-90.
8. Ritland S. The Incidence of Chronic Active Hepatitis in Norway: A Retrospective Study. Scandinavian Journal of Gastroenterology. janv 1985;20(sup107):58-60.
9. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients: Medicine. janv 2000;79(1):47-56.
10. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. Hepatology. août 1997;26(2):459-66.
11. Grønbæk L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. Journal of Hepatology. mars 2014;60(3):612-7.
12. Danielsson Borssén Å, Marschall H-U, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, Kechagias S, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 31 mai 2017;1-7.
13. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. Scandinavian Journal of Gastroenterology. oct 2014;49(10):1245-54.
14. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. Scandinavian Journal of Gastroenterology. janv 2008;43(10):1232-40.
15. Valdivia-Correa B, Chablé-Montero F, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Epidemiology of chronic autoimmune liver disease: A histopathological study in third-level hospital in Mexico City. Autoimmune liver disease. :6.
16. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: A disease of older women?: Epidemiology of autoimmune hepatitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. oct 2010;25(10):1681-6.
17. Gatselis NK. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. WJG. 2015;21(1):60.
18. Wong G-W, Yeong T, Lawrence D, Yeoman AD, Verma S, Heneghan MA. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. Liver Int. mars 2017;37(3):449-57.
19. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. nov 1999;31(5):929-38.
20. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. Hepatology. mars 2006;43(3):532-8.

21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AlbertJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. juill 2008;48(1):169-76.
22. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A new or a complementary diagnostic score? Digestive and Liver Disease. nov 2010;42(11):807-12.
23. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. Hepatology. août 2009;50(2):538-45.
24. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis: Diagnostic criteria for acute-onset AIH. Liver International. août 2011;31(7):1013-20.
25. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology. nov 2008;48(5):1540-8.
26. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 1 déc 2011;60(12):1611-29.
27. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. oct 2015;63(4):971-1004.
28. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. Hepatology. mars 2006;43(3):532-8.
29. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. Hepatology. mars 1997;25(3):541-7.
30. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. Gut. 1 mai 1998;42(5):721-6.
31. Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: A second type of “autoimmune” hepatitis. Hepatology. nov 1987;7(6):1333-9.
32. Czaja AJ. Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. févr 2011;56(2):545-54.
33. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. Journal of Hepatology. oct 2004;41(4):677-83.
34. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. juin 2010;51(6):2193-213.
35. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The Prevalence of Autoantibodies and Autoimmune Hepatitis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterology. juill 2004;99(7):1316-20.
36. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. Hepatology. févr 2006;43(S1):S132-44.
37. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. mars 1999;30(3):394-401.
38. Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE. ANTIBODY TO SMOOTH MUSCLE IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE. The Lancet. oct 1965;286(7418):878-9.
39. Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. Clin Exp Immunol. déc 1979;38(3):621-8.
40. Lidman K, Biberfeld G, Fagraeus A, Norberg Renj. Anti-actin specificity of human smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis. :7.
41. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology. nov 1996;24(5):1068-73.
42. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. Gastroenterology. janv 2001;120(1):239-49.
43. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. avr 1995;108(4):1159-66.
44. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand Vér, Johanet C, Homberg J-C. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. Hepatology. nov

1988;8(6):1662-6.
45. Bogdanos D, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their Antigens in Autoimmune Hepatitis. Semin Liver Dis. août 2009;29(03):241-53.
46. Manns M, Kyriatsoulis A, Gerken G, Staritz M, Meyer KH, Büschenfelde Z. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. The Lancet. févr 1987;329(8528):292-4.
47. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. Journal of Hepatology. août 2000;33(2):208-15.
48. Czaja AJ. Antibodies to Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas and HLA Risk Factors for Type 1 Autoimmune Hepatitis. 2002;97(2):7.
49. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado ELR, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. Gut. 1 août 2002;51(2):259-64.
50. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. Liver International. juill 2009;29(6):857-64.
51. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas (SLA/LP) Antibodies in Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. Autoimmunity. janv 2002;35(8):485-92.
52. Ma Y. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. Hepatology. mars 2002;35(3):658-64.
53. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. Hepatology. juill 1993;18(1):1-9.
54. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, zum Büschenfelde K-HM, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. The Lancet. avr 2000;355(9214):1510-5.
55. Wächter B, Kyriatsoulis A, Lohse AW, Gerken G, Büschenfelde K-HM zum, Manns M. Characterization of liver cytokeratin as a major target antigen of anti-SLA antibodies. Journal of Hepatology. sept 1990;11(2):232-9.
56. Węsierska-Gądek J, Grimm R, Hitchman E, Penner E. Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. Gastroenterology. févr 1998;114(2):329-35.
57. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Löhr HF, Galle PR, Büschenfelde K-HM zum, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. oct 1999;31(4):635-40.
58. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and Significance of Antibodies to Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas in Variant Autoimmune Hepatitis. Autoimmunity. janv 2002;35(8):475-83.
59. Czaja AJ. Autoantibody-Negative Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci. mars 2012;57(3):610-24.
60. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. juin 2010;51(6):2193-213.
61. Benseler V, Warren A, Vo M, Holz LE, Tay SS, Le Couteur DG, et al. Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 4 oct 2011;108(40):16735-40.
62. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, et al. Emperipolesis Mediated by CD8 T Cells Is a Characteristic Histopathologic Feature of Autoimmune Hepatitis. Clinic Rev Allerg Immunol. juin 2015;48(2-3):226-35.
63. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology. déc 1993;105(6):1824-32.
64. de Boer YS, van Nieuwkerk CMJ, Witte BI, Mulder CJJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. Histopathology. févr 2015;66(3):351-62.
65. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis: Diagnostic criteria for acute-onset AIH. Liver International. août 2011;31(7):1013-20.
66. Hofer H. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated

with acute clinical presentation. Journal of Clinical Pathology. 1 mars 2006;59(3):246-9.
67. Aizawa Y, Abe H, Sugita T, Seki N, Chuganji Y, Furumoto Y, et al. Centrilobular zonal necrosis as a hallmark of a distinctive subtype of autoimmune hepatitis: European Journal of Gastroenterology & Hepatology. avr 2016;28(4):391-7.
68. Guindi M. Histology of Autoimmune Hepatitis and its Variants. Clinics in Liver Disease. nov 2010;14(4):577-90.
69. Bihari C, Rastogi A, Sarin SK. Postinfantile Giant Cell Hepatitis: An Etiological and Prognostic Perspective. Hepatitis Research and Treatment. 2013;2013:1-7.
70. Estradas J, Pascual-Ramos V, Martínez B, Uribe M, Torre A. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation. Annals of Hepatology. janv 2009;8(1):68-70.
71. Ben-Ari Z, Baruch J. Syncytial Giant-Cell Hepatitis Due to Autoimmune Hepatitis Type II (LKM1ε) Presenting as Subfulminant Hepatitis. :3.
72. Gurung A, Assis DN, McCarty TR, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. Human Pathology. déc 2018;82:51-60.
73. Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PSC, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. Hepatology. févr 2011;53(2):517-26.
74. Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw ASH. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. Liver Int. sept 2016;36(9):1362-9.
75. Czaja A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. Hepatology. oct 2001;34(4):659-65.
76. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Journal of Hepatology. févr 2011;54(2):374-85.
77. Groupe METAVIR, Reynès M. La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie. Paris: Elsevier; 2000.
78. Gaya DR. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. Journal of Clinical Pathology. 1 nov 2003;56(11):850-3.
79. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology. juin 1995;22(6):696-9.
80. Batts KP, Ludwig J. An Update on Terminology and Reporting: The American Journal of Surgical Pathology. déc 1995;19(12):1409-17.
81. Schcuer J. Classification of chronic vira! hepatitis: a need for reassessment. :3.
82. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. juill 2005;42(1):53-62.
83. Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Álvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. Annals of Hepatology. janv 2012;11(1):100-6.
84. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. Journal of Gastroenterology and Hepatology. sept 2008;23(9):1410-4.
85. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients w ith autoimmune hepatitis: A population-based study. Hepatology. juin 2013;57(6):2399-406.
86. Roberts S, Therneau T, Czaja A. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. mars 1996;110(3):848-57.
87. Borssén ÅD, Palmqvist R, Kechagias S, Marschall H-U, Bergquist A, Rorsman F, et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis: A cohort study. Medicine. août 2017;96(34):e7708.
88. Puustinen L, Boyd S, Mustonen H, Arkkila P, Arola J, Färkkilä M. Prognostic value of clinical variables and liver histology for development of fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 4 mars 2017;52(3):321-7.
89. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A. Factors Predicting Relapse and Poor Outcome in Type I Autoimmune Hepatitis: Role of Cirrhosis Development, Patterns of

Transaminases During Remission and Plasma Cell Activity in the Liver Biopsy. Am J Gastroenterology. août 2004;99(8):1510-6.
90. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. Gastroenterology. avr 1981;80(4):687-92.
91. Lüth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic Markers Compared With Liver Biopsy for Monitoring Disease Activity in Autoimmune Hepatitis: Journal of Clinical Gastroenterology. sept 2008;42(8):926-30.
92. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JCE, Karajeh MA, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis: American Journal of Gastroenterology. juill 2015;110(7):993-9.
93. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. Hepatology. juin 2004;39(6):1631-8.
94. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. Gastroenterology. mars 1980;78(3):518-23.
95. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. avr 2003;23(2):116-23.
96. de Boer YS, van Gerven NMF, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Variants Associated With Autoimmune Hepatitis Type 1. Gastroenterology. août 2014;147(2):443-452.e5.
97. Djilalisaiah I. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. Journal of Hepatology. juin 2004;40(6):904-9.
98. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. Journal of Autoimmunity. déc 2018;95:133-43.
99. Christen U, Hintermann E. Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Hepatitis: How Much Do We Know from Animal Models? IJMS. 1 déc 2016;17(12):2007.
100. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. Clinic Rev Allerg Immunol. févr 2012;42(1):102-11.
101. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. Journal of Hepatology. avr 2015;62(1):S100-11.
102. Senaldi G, Portmann B, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Immunohistochemical features of the portal tract mononuclear cell infiltrate in chronic aggressive hepatitis. Archives of Disease in Childhood. 1 déc 1992;67(12):1447-53.
103. De Biasio MB. Liver infiltrating mononuclear cells in children with type 1 autoimmune hepatitis. Journal of Clinical Pathology. 1 avr 2006;59(4):417-23.
104. Eggink HF, Houthoff HJ, Huitema S, GIPSt CH. Cellular and humoral immune reactions in chronic active liver disease. I. Lymphocyte subsets in liver biopsies of patients with untreated idiopathic autoimmune hepatitis, chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis. :8.
105. Tordjmann T, Soulie A, Guettier C, Schmidt M, Berthou C, Beaugrand M, et al. Perforin and granzyme B lytic protein expression during chronic viral and autoimmune hepatitis. Liver. 12 déc 2008;18(6):391-7.
106. Fox CK, Furtwaengler A, Nepomuceno RR, Martinez OM, Krams SM. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Liver Int. août 2001;21(4):272-9.
107. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4+CD25+ regulatory T-cells in autoimmune liver disease. Journal of Hepatology. juill 2004;41(1):31-7.
108. John K, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Increased apoptosis of regulatory T cells in patients with active autoimmune hepatitis. Cell Death Dis. déc 2017;8(12):3219.
109. Peiseler M, Sebode M, Franke B, Wortmann F, Schwinge D, Quaas A, et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency. Journal of Hepatology. juill 2012;57(1):125-32.
110. Chen Y-Y, Jeffery HC, Hunter S, Bhogal R, Birtwistle J, Braitch MK, et al. Human intrahepatic

regulatory T cells are functional, require IL-2 from effector cells for survival, and are susceptible to Fas ligand-mediated apoptosis: Hepatology, Vol. XX, No. X, 2016 Chen et al. Hepatology. juill 2016;64(1):138-50.
111. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology. déc 1993;105(6):1824-32.
112. Burak KW, Swain MG, Santodomino-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis Who are Refractory or Intolerant to Standard Therapy. Canadian Journal of Gastroenterology. 2013;27(5):273-80.
113. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. Hepatology. avr 2013;57(4):1654-62.
114. Czaja AJ. Immune inhibitory proteins and their pathogenic and therapeutic implications in autoimmunity and autoimmune hepatitis. :18.
115. Aarslev K, Dige A, Greisen SR, Kreutzfeldt M, Vilstrup H, Deleuran B, et al. Soluble Programmed Death-1 levels are associated with disease activity and treatment response in patients with autoimmune hepatitis. :25.
116. Matsumoto K, Miyake Y, Matsushita H, Ohnishi A, Ikeda F, Shiraha H, et al. Anti-programmed cell death-1 antibody as a new serological marker for type 1 autoimmune hepatitis: New marker for autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. janv 2014;29(1):110-5.
117. Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, Hokari A, Otsuki N, Azuma M, et al. Intrahepatic expression of the co-stimulatory molecules programmed death-1, and its ligands in autoimmune liver disease. 2007;8.
118. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. août 1996;24(2):289-93.
119. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. Hepatology. avr 1992;15(4):572-7.
120. Kido M, Watanabe N, Okazaki T, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, et al. Fatal Autoimmune Hepatitis Induced by Concurrent Loss of Naturally Arising Regulatory T Cells and PD-1-Mediated Signaling. Gastroenterology. oct 2008;135(4):1333-43.
121. Longhi MS, Ma Y, Grant CR, Samyn M, Gordon P, Mieli-Vergani G, et al. T-regs in autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus/mixed connective tissue disease overlap syndrome are functionally defective and display a Th1 cytokine profile. Journal of Autoimmunity. mars 2013;41:146-51.
122. Crotty S. Follicular Helper CD4 T Cells (T_{FH}). Annu Rev Immunol. 23 avr 2011;29(1):621-63.
123. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. Nature. févr 2017;542(7639):110-4.
124. Petrelli A, Mijnheer G, van Konijnenburg DPH, van der Wal MM, Giovannone B, Mocholi E, et al. PD-1+CD8+ T cells are clonally expanding effectors in human chronic inflammation. Journal of Clinical Investigation. 10 sept 2018;128(10):4669-81.

NOM : RAKOTONIRINA PRENOM : Oli Tiana

Titre de Thèse : LES HEPATITES AUTO-IMMUNES A AUTO-ANTICORPS ANTI-SLA/LP DOIVENT-ELLES ETRE DISTINGUEES DES HEPATITES AUTO-IMMUNES DE TYPE 1 ?

RESUMÉ

Les hépatites auto-immunes à auto-anticorps anti-SLA/LP sont un type particulier d'hépatite auto-immune. Le but de notre travail était d'observer si ces hépatites présentaient des particularités cliniques, biologiques, histopathologiques et immunopahologiques incluant l'axe PD1/PD-L1, autorisant leur individualisation par rapport autres hépatites auto-immunes de type 1. Les hépatites auto-immunes SLA/LP+ étaient comparables aux autres types d'hépatites auto-immune de type 1, en tout point. Notre travail a mis en évidence le rôle important de PD1 dans les hépatites auto-immunes. Deux populations différentes de cellules T PD1+ ont été observées : des cellules CD4+PD1+ intra-nodulaires portales évocatrices de cellules T helper intra-folliculaires et des cellules T CD8+ PD1+ intra lobulaires.

MOTS-CLÉS
Hépatite auto-immune - Auto-anticorps anti-SLA/LP- Programed cell death antigen-1