

L'hépatite autoimmune

Fernando Alvarez, Montréal

L'hépatite autoimmune est une maladie d'étiologie inconnue, qui progresse spontanément vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique chez la plupart des patients. D'après les observations cliniques et de laboratoires réalisées chez l'homme, il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux interagissent pour déclencher et faciliter le développement du processus inflammatoire.

Deux types d'hépatite autoimmune sont actuellement reconnus, et ils sont caractérisés par la présence d'auto-anticorps avec une réactivité particulière dans le sérum des patients. Les patients avec une hépatite autoimmune de type 1 ont des auto-anticorps contre le muscle lisse (SMA), spécifiquement dirigés contre les filaments d'actine, associés ou non à la présence d'auto-anticorps anti-noyaux (ANA). L'hépatite autoimmune de type 2 est caractérisée par les auto-anticorps contre les microsomes du foie et du rein, qui reconnaissent une protéine du réticulo-endoplasmique, le cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) et sont associés ou non à la présence d'auto-anticorps anti-cytosol hépatique, dirigés contre l'enzyme formiminotransferase cyclodéaminase (FTCD). L'hépatite autoimmune de type 1 est observée avec une incidence similaire partout dans le monde; l'hépatite autoimmune de type 2 est par contre plus fréquente en Europe.

Clinique

L'hépatite autoimmune est une maladie qui affecte surtout les filles. La fréquence du sexe féminin est de 70% dans l'hépatite autoimmune de type 1 et de 90% dans l'hépatite autoimmune de type 2. Cette maladie est diagnostiquée surtout à l'âge pédiatrique; dans le cas de l'hépatite autoimmune de type 1, 40% à 50% des patients commencent leur maladie avant l'âge de 20 ans, dans le cas de l'hépatite autoimmune de type 2, 90% des patients sont diagnostiqués à ce moment de leur vie. Par ailleurs, l'âge moyen du diagnostic de l'hépatite autoimmune de type 1 en pédiatrie est de 10

ans 6 mois et pour l'hépatite autoimmune de type 2, de 6 ans et demie.

La moitié des patients se présentent à la consultation avec un syndrome d'hépatite aiguë, dont <5% sous forme d'hépatite fulminante ou sous fulminante (*Tableau 1*). Pour les autres patients, des symptômes non spécifiques de fatigue, anorexie ou perte de poids peuvent mener au diagnostic d'une hépatite autoimmune. Entre 10 et 15% des patients sont diagnostiqués lors de la découverte fortuite d'une hépatomégalie ou d'une augmentation des transaminases. Dans la plupart de ces cas, des signes comme les angiomes stellaires ou l'érythème palmaire font suspecter la présence d'une hépatopathie chronique, et orientent le diagnostic des cliniciens. Dans une minorité de cas, la présence d'une maladie autoimmune extra-hépatique en présence de symptômes ou signes qui ne sont pas explicables par celle-ci, oriente le clinicien vers la recherche d'une maladie hépatique (*Tableau 2*). Le problème majeur dans la pratique clinique est le long délai entre les premiers symptômes et le moment où le diagnostic est posé. Ce délai est responsable de la présence d'une fibrose hépatique importante chez la plupart des patients. La seule façon d'éviter ce délai dans le diagnostic serait que tous les médecins pensent à cette maladie lorsqu'ils sont confrontés aux symptômes et signes décrits ci-dessus. Il faut aussi rappeler que

Formes de présentation:

- Hépatite aiguë
- Hépatopathie chronique:
 - Hépatomégalie ferme ou dure
 - Splénomégalie
 - Angiome stellaire
 - Érythème palmaire
- Symptômes non-spécifiques
 - Fatigue intense
 - Arrêt des menstruations
- Découverte fortuite:
 - Augmentation des transaminases
 - Hépatomégalie (± splénomégalie)
- Maladie autoimmune extra hépatique

Tableau 1: Formes de présentation des patients avec une hépatite autoimmune

l'hépatite autoimmune est une maladie d'évolution fluctuante, ce qui probablement explique que le diagnostic soit très souvent posé tardivement.

La plupart des patients ont, au moment du diagnostic, une hépatomégalie d'une consistance ferme ou dure et une splénomégalie qui témoigne de la présence d'une hypertension portale. Malgré la fréquence élevée de cirrhose, et d'hypertension portale, les épisodes d'hémorragies digestives avant et après le diagnostic d'une hépatite autoimmune sont plutôt rares. Les maladies autoimmunes extra-hépatiques sont observées dans plus d'un tiers des patients ou les membres de leur famille. La recherche de ces antécédents est de grande valeur dans la démarche diagnostic. Quelques-unes de ces maladies autoimmunes extra hépatiques sont caractéristiques de l'hépatite

Maladies autoimmunes extra-hépatique	HAI type 1	HAI type 2
Arthrite	⊕	-
Colite ulcéreuse	⊕	-
Maladie de Crohn	⊕	-
Anémie hémolytique	⊕	-
Glomérulonéphrite	⊕	-
Diabète	±	⊕
Thyroïdite	±	⊕
Vitiligo	-	⊕
Alopécie	-	⊕

Tableau 2: Maladies autoimmunes extra-hépatiques plus fréquentes

autoimmune de type 1, d'autres par contre, de l'hépatite autoimmune de type 2 (*tableau 2*). Malgré la fréquence élevée de maladies autoimmunes ou d'antécédents dans la famille des maladies autoimmunes extra hépatiques, il est plutôt rare de trouver plus d'un cas d'hépatite autoimmune dans la même fratrie. Une association qui mérite une analyse particulière est celle d'une hépatite autoimmune de type 1 avec une maladie cœliaque. Il faut remarquer que dans la plupart des cas de maladies cœliaques avec augmentation des enzymes hépatiques, cette perturbation est corrigée par une diète sans gluten. Dans des cas plutôt rares, une hépatite chronique active peut se trouver dans la biopsie hépatique et un traitement immunosuppresseur est alors nécessaire.

Laboratoire

Le cours fluctuant de l'hépatite autoimmune explique aussi le niveau très varié d'augmentation des aminotransférases sériques qui vont de 1.5 à 50 fois la normale au moment du diagnostic. La gammaglutamyl-transférase (γ GT) et la phosphatase alcaline sont fréquemment très légèrement augmentées (*Tableau 3*). Dans les cas où la γ GT ou la phosphatase alcaline sont au-delà de 2 ou 2 fois et demie la normale, on doit s'interroger sur la possibilité de complications sur la voie biliaire et éventuellement proposer une cholangiographie. Il ne faut pas oublier que dans le cas d'hépatites autoimmunes de type 1 classiques, nous avons vu se développer des années plus tard une cholangite sclérosante à la cholangiographie.

La caractéristique principale de l'hépatite autoimmune est la présence d'une pro-

Laboratoire:

- Augmentation variable des transaminases
- γ GT à moins de 2xN
- Hypergammaglobulinémie (hyper IgG)
- Auto-anticorps circulants (>90% des patients)
- Hypoalbuminémie (~50% des patients)
- Déficience en facteurs de la coagulation (~ 50% des patients)
- Absence de marqueurs viraux

Tableau 3: Caractéristiques biochimiques de l'hépatite autoimmune

Auto-anticorps (Antigène)	Hépatite autoimmune	
	Type 1	Type 2
SMA (F-actine)	⊕	-
ANA (variés)	⊕	-
LKM ¹ (CYP2D6) ⁵	-	⊕
LC ² (FTCD) ⁶	-	⊕
SLA ³ (tRNP(ser) ⁷)	+	+
ASGPR ⁴	+	+

Tableau 4: Marqueurs sérologiques chez les patients avec hépatite autoimmune

- 1) Antimicrosomes du foie et du rein (anti-liver-kidney microsomes = LKM)
- 2) Anti cytosol hépatique (anti-liver cytosol = LC)
- 3) Anti-antigène soluble du foie (anti-soluble liver antigen = SLA)
- 4) Anti récepteur des asialoglycoprotéines (anti-asialoglycoprotein receptor = ASGPR)
- 5) Cytochrome P450 2D6
- 6) Formiminotransférase cyclodéaminase
- 7) Ribonucleoprotéine

lifération de cellules B de type polyclonal; l'activation de ces cellules génère l'apparition d'une hypergammaglobulinémie. Cette hypergammaglobulinémie est caractérisée par l'augmentation des immunoglobulines de type G, avec des immunoglobulines de type M dans les valeurs considérées comme normales, et les immunoglobulines A dans les valeurs normales ou inférieures à la normale, comme il a été décrit dans d'autres maladies autoimmunes. Une déficience génétique du facteur 4 du complément a été observée chez presque un tiers des patients.

La présence d'une insuffisance hépatique dans presque la moitié des patients au moment du diagnostic est révélée par la constatation d'une hypoalbuminémie et d'une diminution plus ou moins sévère des facteurs de la coagulation (*Tableau 3*).

La recherche d'auto-anticorps est très utile pour le diagnostic et le début rapide du traitement (*Tableau 4*). Le titre de ces anticorps est extrêmement variable et oscille entre 1/100 et 1/500000. La méthode de détection actuelle la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte; cette méthode doit être appliquée dans des laboratoires spécialisés et habitués à la détection et à la lecture des résultats. Dans les dernières années, des méthodes ELISA et radio-immuno-essais ont été mises au point grâce à la découverte des antigènes ciblés par les auto-anticorps circulants. L'utilisation des peptides synthétiques représentant les épitopes des auto-antigènes permet la

détection d'auto-anticorps avec une grande sensibilité et spécificité. Certains auto-anticorps comme ceux contre les antigènes solubles du foie et les anticorps contre le récepteur des asialoglycoprotéines, ne sont pas caractéristiques d'un type d'hépatite autoimmune et sont détectables seulement dans les laboratoires spécialisés. Leur valeur diagnostique est encore discutable surtout à cause de la difficulté de leur détection dans la plupart des centres cliniques.

Histologie

L'hépatite autoimmune est caractérisée par la présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire constituée de lymphocytes T avec une prédominance du marqueur CD4, de lymphocytes B et de plasmocytes. L'infiltration lymphoplasmocytaire envahit le lobule hépatique produisant des lésions appelées «hépatite d'interface». Lors du marquage de lymphocytes qui envahissent le lobule hépatique, il a été observé que la plupart parmi eux sont des cellules T de type CD8 positif. Le degré d'infiltration portale et péri-portale aussi bien que l'inflammation lobulaire est aussi influencé par le cours fluctuant de la maladie. Il n'est pas surprenant que, malgré la présence de toutes les caractéristiques cliniques et de laboratoire d'une hépatite autoimmune, l'infiltration lymphocytaire soit plutôt modeste. Le contraire est aussi vrai.

Une caractéristique de l'hépatite autoimmune qu'il faut savoir reconnaître et interpréter, est la présence dans 10 à 20% de biopsies hépatiques, d'hépatocytes multinucléaires,

voire de cellules géantes. Les anomalies de l'épithélium des canaux biliaires ont été aussi décrites, et celles-ci ne sont pas associées à des anomalies à la cholangiographie. Récemment, des lésions de nécrose hépatocytaire avec infiltration lymphocytaire au niveau du centrolobule ont été décrites avec peu ou sans infiltration portale. Les patients avec ce type de tableau histologique montrent tous les symptômes ou signes compatibles avec une hépatite auto-immune et répondent favorablement au traitement immunosuppresseur. Cette nouvelle caractéristique histologique doit orienter vers le diagnostic d'une hépatite auto-immune; le contraire ferait passer le clinicien à côté d'une possibilité de commencer rapidement un traitement immunosuppresseur. Bien que la biopsie hépatique soit d'une grande aide dans le diagnostic d'une hépatite auto-immune, chez les patients qui sont en insuffisance hépatique, il faudra commencer sans délai le traitement avec un immunosuppresseur, plutôt que de prendre des risques accrus lors de sa réalisation à cause des troubles de la coagulation. La biopsie pourra se faire lorsque ces paramètres seront plus ou moins normalisés.

Diagnostic

L'*International Autoimmune Hepatitis Group* a défini un certain nombre de facteurs cliniques, de laboratoire, histologiques et de réponse aux traitements qui facilitent le diagnostic d'une hépatite auto-immune. Ces caractéristiques s'appliquent autant à l'hépatite auto-immune chez l'enfant que chez l'adulte. Les diagnostics différentiels de l'hépatite auto-immune sont: les hépatites aiguës et chroniques de causes virales, et de causes toxiques, la maladie de Wilson et la cholangite sclérosante qui peut être associée à un syndrome inflammatoire plus ou moins sévère. Dans le cas des hépatites virales, la recherche s'orienterait selon la forme de présentation, vers un virus capable de provoquer une hépatite aiguë transitoire comme le virus A de l'hépatite, le virus de la famille Herpès ou autre et le virus B et le virus C de l'hépatite, ces derniers surtout dans le cas d'une présentation sous forme d'hépatite chronique. Plusieurs médicaments ou xénobiotiques peuvent être responsables d'une toxicité hépatique. Au cours des dernières années, nous avons vu l'apparition d'un syndrome très similaire à l'hépatite auto-immune provoqué par la

minocycline. Cette forme de tétracycline est administrée aux adolescentes avec acné sévère. Le syndrome est similaire à une hépatite auto-immune avec une hypergammaglobulinémie et dans quelques cas la présence d'auto-anticorps anti-noyaux et/ou anti-muscles lisses. Ce type d'hépatite toxique est diagnostiqué surtout chez les filles avec un bagage génétique de susceptibilité comparable à celui de l'hépatite auto-immune. La maladie de Wilson peut se présenter sous forme aiguë ou chronique avec une insuffisance hépatique ou une hémolyse intravasculaire et elle est caractérisée par la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer au niveau de la cornée (signe relativement peu fréquent en pédiatrie), une diminution de la céruloplasmine (mais ceci est difficile à interpréter lors d'une insuffisance hépatique), et une augmentation du cuivre urinaire. Le diagnostic est établi par le dosage du cuivre au niveau du foie, mais la réalisation d'une biopsie est périlleuse en cas d'hépatite sévère. L'augmentation ou la diminution du cuivre urinaire par l'administration de pénicilline pourrait être un test nécessaire et facilitateur pour poser le diagnostic approprié. Il faut toujours se rappeler que dans le cas de maladie de Wilson aiguë ou chronique, une hypergammaglobulinémie et des auto-anticorps à des titres faibles peuvent être présents dans le sérum des patients. Le diagnostic différentiel qui peut poser certaines difficultés est celui d'une cholangite sclérosante associée à un syndrome inflammatoire modéré ou important. Dans ces cas, l'histologie hépatique montre des signes en faveur d'une obstruction de la voie biliaire, associés à des signes d'hépatite chronique active. Ces patients s'améliorent relativement peu ou pas

avec un traitement immunosuppresseur, et répondent beaucoup mieux au traitement par ursodésoxycholate, quoi que celui-ci ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la maladie.

Pathogénèse

Dans la pathogénèse d'une hépatite auto-immune, il faut considérer: 1) les facteurs responsables d'une susceptibilité et 2) les facteurs environnementaux déclenchant et assurant la continuité du processus auto-immune. Les gènes situés dans le locus du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont été analysés chez les patients avec une hépatite auto-immune et les résultats comparés avec des cas contrôles. La transmission intra-familiale des gènes de susceptibilité a permis de confirmer ses résultats. Des allèles d'HLA classe II ont été trouvés associés à une susceptibilité accrue au déclenchement de l'hépatite auto-immune (*figure 1*). Des gènes en dehors du locus CMH ont été récemment associés à des maladies auto-immunes systémiques, incluant une hépatite auto-immune (*figure 2*). Par ailleurs, les filles, surtout en âge pré-pubertaire, sont particulièrement à risque de développer une hépatite auto-immune.

L'hypothèse pathogénique plus fréquemment évoquée est celle du déclenchement de l'atteinte auto-immune par une infection virale. La réponse immune est initialement dirigée contre un épitope viral montrant une similitude moléculaire (ex. similitude de séquence) avec une protéine du foie. La maladie auto-immune serait la conséquence de la perpétuation de la réaction croisée virus-Ag du foie, par l'exposition continue

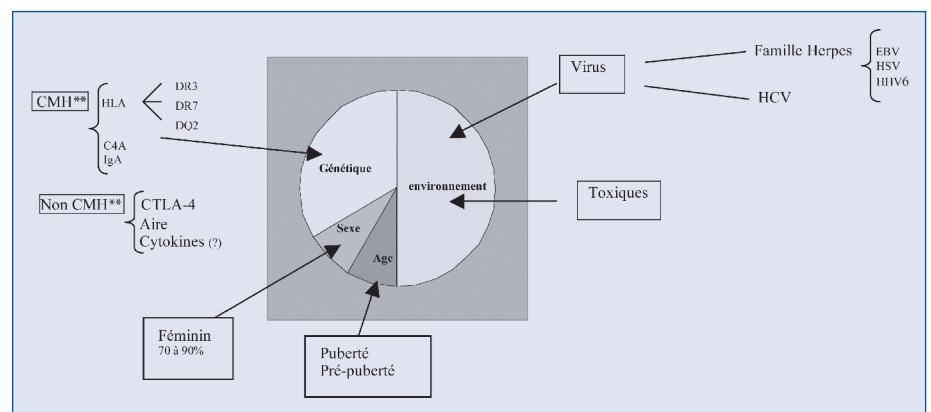


Figure 1: Facteurs connus qui influencent le déclenchement et le maintien d'un processus auto-immune hépatique

** CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité

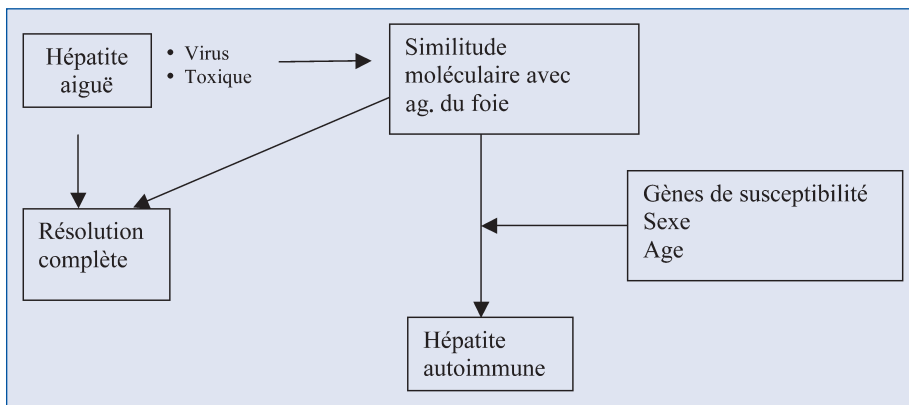


Figure 2: Hypothèse sur le mécanisme de déclenchement d'une hépatite autoimmune par une infection virale ou une agression toxique du foie

de celui-ci au système immunitaire (Figure 3). Deux modèles animaux montrent qu'une similitude moléculaire peut déclencher et entretenir la maladie autoimmune dans le foie. Des souris ont été vaccinées avec des plasmides codant pour de protéines exprimées normalement dans le foie. Des cellules T reconnaissant des sites antigéniques sur ces protéines ont été activées dans les nodules lymphatiques périphériques. Ces lymphocytes T ont par la suite été recrutés dans le foie, où ils ont proliféré et développé une inflammation agressive pour les hépatocytes. Ces modèles montrent que la rupture de la tolérance périphérique suffit au déclenchement d'une maladie autoimmune hépatique en absence d'une inflammation préalable de cet organe.

Dans la pratique clinique, mettre en évidence une infection virale est particulièrement difficile. Quand le diagnostic est établi, il n'y a plus de marqueur détectable d'une infection récente. Des cas d'hépatite autoimmune consécutive à des infections par le EBV ou le virus de l'hépatite A ont été décrits. En plus, des «similitudes moléculaires» entre les épitopes du CYP2D6 et FTCD et de protéines virales ont été décrites (fig. 2).

Traitement

Le choix d'un traitement immunosuppresseur doit être dicté par une série de faits bien établis, à savoir:

- 1) le processus inflammatoire doit être contrôlé le plus rapidement possible

- 2) la fibrose hépatique peut régresser si l'inflammation est contrôlée
- 3) les effets secondaires de la médication doivent être limités autant que possible pour s'assurer de la fidélité des patients au long traitement
- 4) l'âge et le sexe des patients peuvent influencer l'apparition et les conséquences de certains effets secondaires
- 5) certaines maladies autoimmunes extra-hépatiques co-existantes avec l'hépatite autoimmune, peuvent être aggravées par les médicaments immunosuppresseurs.

Le traitement habituel de l'hépatite autoimmune consiste en l'administration de prednisone (2mg/kg/j, jusqu'à 60mg/jour) associée à l'azathioprine (1,5-2mg/kg/j). Ce traitement permet la rémission complète (normalisation des transaminases) chez plus de 85% des patients. Malheureusement, les effets secondaires des corticostéroïdes, surtout chez les jeunes filles (la majorité des patients) sont responsables de l'abandon du traitement avec des conséquences néfastes pour les patients. La diminution de la dose de prednisone devra être faite selon l'évolution du niveau des transaminases, le plus rapidement possible. En général, entre la troisième et sixième semaine de début du traitement, une diminution lente et progressive de la dose peut être envisagée. Trois mois après le début, la dose administrée oscille entre 0.3 et 0.5 mg/kg/jour, selon le poids du patient. L'association d'azathioprine au traitement permet une diminution plus précoce de la dose de prednisone.

Récemment, un traitement d'induction de la rémission par l'utilisation de la cyclosporine a été mis en place. Ce médicament immunosuppresseur a changé l'histoire de la transplantation hépatique par la diminution de l'incidence et l'intensité des rejets des foies transplantés. La cyclosporine est un inhibiteur de la calcineurine menant à une diminution de la sécrétion, de l'interleukine 2. Cette cytokine stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T. L'administration de cyclosporine en quantité suffisante pour maintenir des taux dans le sang total d'environ 250mg/ml, permet une rémission complète chez > 95% des patients à la fin de la première année de traitement. La dose moyenne administrée pour obtenir de tels niveaux sanguins est

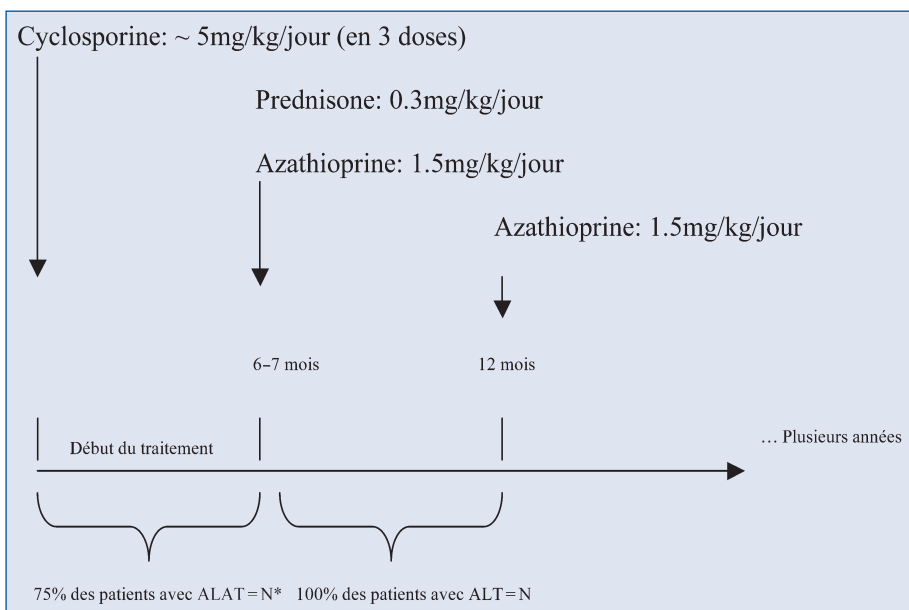


Figure 3: Traitement par cyclosporine: Induction de la rémission

* Alanine amino-transferase sérique dans la limite de la normale

aux alentours de 5 mg/kg/jour en trois doses. Pour diminuer les effets secondaires à long terme de ce médicament, celui-ci est administré seulement pendant 6 mois, et remplacé par des doses relativement faibles de corticoïdes (0.3 mg/kg/jour) et d'azathioprine (1.5–2 mg/kg/jour). Les effets secondaires observés avec un tel régime ont tous été très légers et ont complètement disparu après le passage aux corticoïdes et azathioprine (fig. 3).

D'autres immunosuppresseurs ont été proposés pour le traitement d'une hépatite auto-immune, comme le mycophenolate mofetil (MMF) et le tacrolimus. L'expérience avec ces médicaments est très limitée et ils ne semblent pas offrir des avantages majeurs par rapport à ceux déjà utilisés sur un grand nombre de patients. Néanmoins, ils peuvent être considérés dans les cas d'intolérance ou non réponse aux traitements décrits précédemment.

Transplantation hépatique

En pédiatrie, 4% de toutes les transplantations hépatiques sont réalisées chez des patients avec une hépatite auto-immune. L'indication plus fréquente est celle d'une insuffisance hépatique chez des enfants avec une cirrhose (~3.5%). Moins souvent, une présentation en forme d'hépatite fulminante ou subfulminante qui ne répond pas au traitement immunosuppresseur mène à la transplantation (~0.6%).

Lors du suivi d'un enfant transplanté pour une hépatite auto-immune, il faut considérer toujours l'antécédent du désordre immunologique de base qui n'est pas corrigé par le remplacement du foie. Les doses d'immunosuppresseurs doivent être diminuées très lentement (l'utilisation de petites doses de stéroïdes devra probablement être poursuivie pendant plusieurs années...). Une augmentation de rejets tardifs, lors d'une diminution de l'immunosuppression a été mise en évidence dans le suivi de ces patients lorsqu'ils sont comparés à ceux transplantés pour d'autres maladies.

Conclusions

L'hépatite auto-immune est une maladie peu fréquente, mais elle doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel des cas d'hépatite aiguë ou de maladie chronique du foie.

Le diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement efficace peuvent éviter le besoin d'une transplantation hépatique à court ou long terme.

Plusieurs schémas de traitement sont disponibles. Le choix du protocole de traitement doit être basé sur l'expérience du centre en charge du patient. Les enfants avec une hépatite auto-immune doivent être suivis dans des centres spécialisés en hépatologie pédiatrique.

Correspondance:

Prof. Fernando Alvarez, M.D.
Service de Gastro-entérologie
Hépatologie et Nutrition
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
Montréal
Québec H3T 1C5
fernando.alvarez.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Odievre M, Maggiore G, Homberg JC, Saadoun F, Courouce AM, Yvart J et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology* 1983; 3(3): 407–409.
- 2) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18(4): 998–1005.
- 3) Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4): 376–381.
- 4) Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25(3): 541–547.
- 5) Porta G, Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11(1): 138–140.
- 6) Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997; 27(3): 578–582.
- 7) Vajro P, Hadchouel P, Hadchouel M, Bernard O, Alagille D. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. *J Pediatr* 1990; 117(3): 392–396.
- 8) Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41(4): 677–683.
- 9) Gueguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O, Alvarez F. Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* 1988; 168(2): 801–806.
- 10) Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116(3): 643–649.
- 11) 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* 2002; 35(8): 485–492.

- 12) McFarlane BM, McSorley CG, Vergani D, McFarlane IG, Williams R. Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *J Hepatol* 1986; 3(2): 196–205.
- 13) Hajoui O, Debray D, Martin S, Alvarez F. Auto-antibodies to the asialoglycoprotein receptor in sera of children with auto-immune hepatitis. *Eur J Pediatr* 2000; 159(5): 310–313.
- 14) Misdraji J, Thiim M, Graeme-Cook FM. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(4): 471–478.
- 15) Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage Disequilibrium between HLA Class II Region and Autoimmune Hepatitis in Pediatric Patients. *J Hepatol* 2004; (in press).
- 16) Djilali-Saiah I, Ouellette P, Caillat-Zucman S, Debray D, Kohn JI, Alvarez F. CTLA-4/CD 28 region polymorphisms in children from families with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol* 2001; 62(12): 1356–1362.
- 17) Vogel A, Liermann H, Harms A, Strassburg CP, Manns MP, Obermayer-Straub P. Autoimmune regulator AIRE: evidence for genetic differences between autoimmune hepatitis and hepatitis as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Hepatology* 2001; 33(5): 1047–1052.
- 18) Alvarez F. Treatment of Autoimmune Hepatitis: Current and Future Therapies. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7(5): 413–420.