

UN CAS D'HEPATITE AUTO-IMMUNE

A CASE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Olivier CHAZOILLERES

Hôpital Saint-Antoine - Service d'Hépatologie - Centre de référence des maladies
inflammatoires des voies biliaires - Pôle Digestif - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine -

75012 Paris - INSERM U680, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI –

Téléphone : 01.49.28.23.80 - Fax : 01.49.28.21.07 - olivier.chazouilleres@sat.aphp.fr

Mots clés : hépatite, auto-immunité, auto-anticorps, corticoïdes, immunosuppresseurs.

Keywords: hepatitis, autoimmunity, auto-antibodies, corticosteroids, immunosuppressors.

Résumé

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont des maladies de cause inconnue affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques et sur l'absence d'autres causes. En fonction des auto-anticorps présents, on distingue deux grands types d'HAI, le type I (anti-noyaux et/ou anti-muscle lisse) est le plus fréquent, alors que le type II (anti-microsomes de type 1) est plus rare et touche essentiellement l'enfant. Des formes mixtes avec les autres hépatopathies dites auto-immunes (cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive) ont été décrites. En raison des conséquences thérapeutiques, il est important de différencier l'HAI des autres hépatites et l'utilisation de scores diagnostiques peut être utile en cas d'incertitude. Les bases du traitement de l'HAI n'ont pas changé depuis 30 ans. Le traitement d'attaque repose sur la corticothérapie associée à l'azathioprine. Le budésonide semble au moins aussi efficace que les corticoïdes systémiques dans les HAI non cirrhotiques. Le traitement d'entretien repose sur l'azathioprine. Le traitement est rapidement efficace mais dans la plupart des cas uniquement suspensif car la rechute à l'arrêt du traitement est la règle (80 % des cas). Le risque de rechute est moindre lorsque sont obtenues d'une part une réponse biochimique complète désormais définie par la normalisation des transaminases, des γ globulines et des IgG et d'autre part une réponse histologique définie par la disparition de l'hépatite d'interface. Du fait de la fréquence des effets secondaires du traitement, une tentative d'arrêt est justifiée lorsqu'une rémission clinique, biologique et histologique est constatée après au moins deux ans de traitement.

Summary

Autoimmune hepatitis (AIH) is a disorder of unknown aetiology that occurs in children and adults of all ages with a female predominance. The spectrum of presentation is wide, ranging from no symptoms to acute liver failure. The diagnosis is based on high level or serum gammaglobulins, characteristic circulating autoantibodies and histologic abnormalities (necrosis and inflammation) in the absence of other causes. AIH is classified on the basis of the autoantibody pattern : type I (antinuclear and/or smooth muscle antibodies) is the classic form whereas type II (liver-kidney microsome 1 antibody) is much less common and occurs mainly in childhood. Mixed forms of AIH that share features with other putative autoimmune liver diseases, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, have been described. Because of therapeutic issues, it is important to distinguish AIH from other forms of hepatitis and the use of diagnostic scoring systems may be helpful. Treatment basis of AIH have not changed for the last 30 years. Initial treatment consists of corticosteroids associated with azathioprine. Budesonide may be at least as effective as systemic corticosteroids and reduces the frequency of side effects in non-cirrhotic patients. Long-term treatment consists of azathioprine. This treatment is rapidly effective but usually only suspensive since relapse after treatment withdrawal is the rule (80 % of cases). The probability of relapse is lower in case of complete biochemical response defined by normalization of transaminases, γ globulins and IgG and in case of histological response defined by the lack of interface hepatitis. The frequency of side effects justifies an attempt of drug discontinuation provided that criteria of clinical, biochemical and histological remission are achieved after at least 2 years of treatment.

Observation

Madame D., âgée de 52 ans, vous consulte pour un subictère apparu il y a une quinzaine de jours sans douleur ni fièvre mais avec asthénie marquée. Depuis une dizaine d'années, il existe une notion d'élévation fluctuante de l'activité des transaminases qui n'a jamais été réellement explorée en l'absence de tout symptôme. Il n'y a pas eu de voyage hors de France au cours de la dernière année ni d'usage de drogues par voie parentérale ni de conduite sexuelle à risques. La consommation d'alcool n'est qu'occasionnelle et la patiente ne prend aucun médicament. Il n'y a aucun antécédent familial connu.

La patiente pèse 57 kg (poids stable) et mesure 1,62 m. L'examen retrouve un foie très ferme, régulier, non douloureux, mesurant 15 cm sur la ligne médioclaviculaire et une pointe de rate. Il n'y a pas d'autres anomalies au reste de l'examen clinique.

Les résultats des examens demandés par son médecin traitant sont les suivants :

- Bilirubine totale = 38 $\mu\text{mol/L}$, bilirubine conjuguée = 26 $\mu\text{mol/L}$,
- ASAT = 512 UI/L (N < 34), ALAT = 488 UI/L (N < 34), Gamma GT = 42 UI/L (N < 35), phosphatases alcalines = 107 UI/L (N < 110), TP = 72 %,
- Electrophorèse des protides : Albumine = 36 g/L, γ globulines = 35 g/L,
- Globules blancs = 6200/mm³, hémoglobine = 12,8 g/dl, plaquettes = 145 000/mm³,
- Echographie : foie homogène, discrètement dysmorphique et augmenté de volume sans anomalies visibles des voies biliaires; flux portal ralenti ; discrète splénomégalie,
- Sérologies virales A, B, C, E négatives,
- IgG = 26g/L, Ig M = 2,2g/L,
- Anticorps anti-noyaux positifs au 1/640 (homogènes), anticorps anti-mitochondries positifs de type M2 au 1/160, anticorps anti-réticulum endoplasmique négatifs, anticorps anti-muscle lisse positifs au 1/320 avec spécificité anti-actine.

Question 1 : Parmi les hypothèses diagnostiques suivantes, quelles sont les 2 principales ?

1. Cirrhose biliaire primitive (CBP) « pure »
2. Hépatite auto-immune (HAI) de type 1
3. Hépatite auto-immune de type 2
4. Overlap syndrome HAI-CBP

Réponse : 2, 4

Le tableau clinico-biologique est avant tout évocateur d'HAI sur les arguments suivants : élévation importante de l'activité des transaminases (cytolyse), hyperglobulinémie et hyper IgGémie importantes, présence d'anticorps anti-muscle lisse positifs avec spécificité anti-actine à un taux significatif et absence des autres causes habituelles d'hépatite [1]. Il s'agirait d'une HAI de type 1 (anticorps anti-muscle lisse), les HAI de type 2 étant caractérisées par la présence d'anticorps anti-réticulum endoplasmique et s'observant essentiellement chez l'enfant [2]. La présence d'anticorps anti-mitochondries est bien sûr évocatrice de CBP mais il n'y a pas de cholestase biologique. Le diagnostic de CBP habituelle ne peut donc pas être retenu. Par contre, le diagnostic d'overlap syndrome HAI-CBP (forme de chevauchement) peut être discuté [3].

Question 2 : Parmi les examens suivants, quel est celui qui vous semble le plus susceptible de permettre un diagnostic précis ?

1. Recherche d'anticorps anti Soluble Liver Antigen (SLA)
2. Recherche d'anticorps anti-transglutaminases
3. Ponction-biopsie hépatique (PBH)
4. Elastométrie

Réponse : 3

D'une manière générale, la réalisation d'une PBH est recommandée en cas de suspicion d'HAI [1]. Les signes histologiques sont une composante obligatoire des différents scores diagnostiques d'HAI (voir plus bas). Le tableau clinico-biologique étant atypique, l'indication de la PBH était d'autant plus légitime. Le but de la biopsie était d'une part d'évaluer le stade de fibrose (une cirrhose était probable sur des arguments cliniques (foie ferme, pointe de rate), biologiques (thrombopénie, ASAT > ALAT) et échographiques (dysmorphie hépatique et flux portal ralenti) et d'autre part de mettre en évidence des signes évocateurs d'HAI et éventuellement de CBP.

Les résultats de la PBH sont les suivants : « L'architecture du foie est modifiée par une fibrose mutilante constituée de nombreux septa isolant des nodules. Au sein de cette fibrose et dans les espaces porte, il existe un infiltrat inflammatoire très abondant constitué essentiellement de lymphocytes mais comprenant également des plasmocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. Il existe une nécrose diffuse de la lame bordante. Les canaux biliaires sont entourés par l'infiltrat inflammatoire mais il n'a pas été observé de cholangite destructrice. Au niveau lobulaire, il existe quelques corps de nécrose acidophile mais surtout des amas lymphocytaires ».

Question 3 : Quel diagnostic proposez vous ?

1. HAI
2. CBP
3. Overlap syndrome HAI-CBP

Réponse : 1

La PBH a mis en évidence des aspects très évocateurs d'HAI : hépatite d'interface (d'intensité marquée) avec infiltrat lymphoplasmocytaire. Par contre, en l'absence de cholangite destructrice et de cholestase, l'association à une CBP ne pouvait être retenue.

Le diagnostic d'HAI peut donc être affirmé car les critères diagnostiques simples indiqués dans le tableau 1 sont réunis. Ces critères considérés collectivement ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic d'HAI; cependant, individuellement, aucun n'est spécifique. C'est la raison pour laquelle, un score diagnostique a été proposé en 1992 (et modifié en 1999) par un groupe international (*International Autoimmune Hepatitis Group*, [IAIHG]) dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futurs essais thérapeutiques [4]. Ce score complexe comporte des critères négatifs (éléments en faveur d'une autre étiologie, notamment auto-immune biliaire) et des critères positifs. Le score total donne une évaluation de la probabilité du diagnostic d'HAI: certain ou probable (Tableau 2). La sensibilité globale pour un diagnostic de certitude ou de forte probabilité d'HAI est d'environ 90 %. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible et surtout, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui ne sont que très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun. Pour ces raisons, l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié [5] (Tableau 3). Ce score ne comprend plus de points négatifs et semble plus adapté au diagnostic des overlap syndromes. Il est globalement considéré comme moins sensible mais plus spécifique que le score précédent [6]. Ce score reste toutefois à valider prospectivement et des modifications seront sans doute proposées (notamment des critères histologiques) [7]. Ces scores, dont il est difficile de déterminer les réelles performances diagnostiques en l'absence de véritable « gold standard », doivent être simplement considérés comme une aide au clinicien, notamment avant décision

thérapeutique dans des situations atypiques. Le diagnostic d'HAI ne doit pas reposer sur leur application aveugle sans tenir compte du contexte clinique.

La présence des anticorps anti-mitochondries était le seul argument en faveur d'une CBP. La sensibilité et la spécificité de ces anticorps pour le diagnostic de CBP sont supérieures à 90 % [2] mais la présence isolée d'un auto-anticorps ne permet pas de porter un diagnostic de maladie [8]. Des formes d'HAI avec anticorps anti-mitochondries sans cholangite histologique ni cholestase ont été décrites ; elles ne témoignent pas d'un chevauchement avec une CBP et n'en augurent pas le développement ultérieur [9].

Cette HAI a été diagnostiquée au stade de cirrhose comme cela est observé dans environ 25 % des cas. Cette évolution fibrosante illustre la méconnaissance des formes peu ou pas symptomatiques.

Question 4 : Quelle attitude thérapeutique initiale vous semble pertinente ?

1. Simple surveillance
2. Azathioprine 100 mg/j
3. Prednisone 30 mg/j et azathioprine 50 mg/j
4. Budésonide 9 mg/j et azathioprine 50 mg/j

Réponse : 3

L'indication du traitement était formelle chez cette patiente ayant une HAI très active sur les plans clinique, biologique et histologique et parvenue au stade de cirrhose. Les indications reconnues du traitement sont résumées dans le tableau 4 [10]. Les patients inclus dans les essais historiques avaient tous une maladie symptomatique (asthénie, arthralgies, ictère) et/ou très active biologiquement, caractérisée par une augmentation de l'activité des transaminases $\geq 10N$, ou $\geq 5N$ avec un taux de gammaglobulines sériques $\geq 2N$. Chez ces patients, l'intérêt

du traitement est incontestable puisqu'il permet de diminuer le risque de décès ou de transplantation à 5 ans de 70 % à 5 %. Dans les formes moins sévères, le bénéfice du traitement n'est pas formellement démontré. Toutefois, selon les recommandations de la société américaine d'hépatologie (AASLD) établies en 2002, il paraît raisonnable de traiter les patients présentant une augmentation des transaminases $\geq 2N$ à plusieurs reprises et/ou une nécrose parcellaire périportale (hépatite d'interface) sur la biopsie.

Comme pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, le traitement de l'HAI doit comporter dans un premier temps un traitement d'attaque, dont le but est de mettre la maladie en rémission clinique et biochimique le plus rapidement possible, et dans un deuxième temps un traitement d'entretien, qui a pour objectif de prévenir les poussées ultérieures tout en limitant le risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes.

Les recommandations thérapeutiques de l'AASLD figurent dans le tableau 5 (10). Le traitement initial de référence comporte un corticoïde de première génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à l'azathioprine. Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique sévère. L'adjonction d'azathioprine (50 mg/j) permet de débiter les corticoïdes à une posologie plus faible tout en conservant une efficacité identique à celle la monothérapie pleine dose et en réduisant ses effets secondaires de 40 % à 10 % [11]. La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné d'emblée, sauf en cas de leuco-thrombopénie préexistante (cirrhose avec hypersplénisme), de grossesse ou de diagnostic incertain pour lequel un traitement d'épreuve par corticoïdes seuls est préférable. En cas de prescription d'azathioprine, le phénotypage ou le génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) avant traitement ne permet pas d'évaluer le risque de toxicité médullaire [12]. La réalisation de ces examens ne peut donc pas être recommandée en pratique courante. La place des corticoïdes de nouvelle génération (budésonide, déflazacort) reste à définir, mais leur avenir

semble prometteur. Les conclusions d'un essai international récent, de grande taille, montrent que le budésonide prescrit à la posologie de 9 mg/j en association à l'azathioprine permet d'augmenter le taux de rémission biochimique complète (normalisation des transaminases) à 6 mois de 39 % à 60 % ($p < 0,01$), et la probabilité de rémission complète sans effet secondaire par rapport au traitement de référence (prednisone plus azathioprine) de 18 % à 47 % ($p < 0,0001$) [13]. Le traitement d'entretien par budésonide plus azathioprine s'est avéré efficace et bien toléré pour maintenir les patients en rémission au-delà de 6 mois, avec un recul limité pour le moment à 12 mois [14]. Toutefois, des critiques méthodologiques ont été formulées [15] et cet essai thérapeutique n'a pas encore été publié sous forme d'article. Ces résultats, s'ils sont confirmés, sont de nature à modifier les recommandations actuelles du traitement de l'HAI en privilégiant l'utilisation du budésonide en première intention par rapport aux corticoïdes classiques. Il faut cependant noter que cet essai a été réalisé chez des patients exclusivement non cirrhotiques et que le risque d'effets secondaires graves du budésonide, en particulier osseux, semble plus important en cas de cirrhose, probablement en raison d'une moins bonne métabolisation hépatique (réduction de l'effet de premier passage hépatique) et de l'effet des voies de dérivations porto-systémiques [16]. La survenue de thrombose portale a été également décrite [17]. Il est donc préférable, en cas de cirrhose, de proposer une corticothérapie conventionnelle.

La réponse thérapeutique est appréciée sur des critères cliniques et biochimiques. Elle doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement. Selon les critères de l'AASLD, la rémission est définie par une absence de symptômes, des concentrations normales de bilirubine et de gammaglobulines, des transaminases inférieures à 2N et une histologie hépatique normale ou discrètement inflammatoire sans hépatite d'interface [10]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive. Ces critères de rémission sont obtenus chez 80 % des patients au bout de 3 ans de traitement, la baisse des

transaminases ($< 2N$) étant généralement atteinte dans les 6 premiers mois. La réponse histologique est généralement retardée de six à 12 mois par rapport à la réponse biochimique et n'est pas très bien corrélée à celle-ci, expliquant pourquoi 50 % des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [18]. Les facteurs de résistance au traitement sont l'âge inférieur à 30 ans, l'ethnie (sujets noirs), l'insuffisance hépatique aiguë, la nécrose lobulaire submassive sur la biopsie, l'allèle HLA DR3 et l'existence de lésions biliaires de CSP ou de CBP (syndromes de chevauchement). Les patients qui entrent en rémission ont en général un bon pronostic. Leur survie à long terme est similaire à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe [19]. Cependant, jusqu'à 25 % des patients sont à risque de développer une cirrhose dans l'intervalle de temps nécessaire à l'obtention de la rémission telle que définie précédemment, notamment si celle-ci a été obtenue tardivement (≥ 2 ans) [19]. En conséquence, il existe désormais un consensus sur une définition plus stricte de la rémission biochimique: normalisation de l'activité des transaminases et de la concentration des γ globulines et des IgG [20,21]. La corrélation entre réponses biochimique et histologique est alors meilleure [22].

Le schéma thérapeutique habituellement utilisé en France est différent avec adaptation de la posologie à la réponse biochimique contrairement au schéma AASLD qui est basé sur des dates fixes. Le traitement comporte schématiquement 3 phases : a) un traitement d'attaque, suivi b) d'une recherche de la dose minimale de corticoïdes maintenant la rémission, et finalement c) un traitement d'entretien pour éviter la survenue de rechute.

- ***Traitement d'attaque***

Ce traitement consiste en l'association de corticoïdes à la posologie de 25 ou 30 mg/j et d'azathioprine à une posologie de 50 ou 75 mg/j, selon le poids. Ensuite, la posologie des corticoïdes n'est pas baissée à échéance fixe comme dans le schéma de l'AASLD mais en fonction de la réponse biologique, c'est à dire lorsque l'activité des transaminases devient < 2

N, ce qui se produit généralement en 1 à 4 mois. Cette attitude, adaptée à l'évolution biologique, pourrait permettre d'obtenir une meilleure réponse histologique. Le traitement entre ensuite dans sa 2^{ème} phase, c'est à dire de recherche de la dose minimale efficace de corticoïdes.

- ***Recherche de dose minimale efficace de corticoïdes***

En cas d'effet secondaire précoce ou sévère des corticoïdes, la diminution de doses des corticoïdes peut se faire dès la diminution de l'activité des transaminases à moins de la moitié de leur valeur initiale. On peut recommander de simultanément augmenter la posologie d'azathioprine à 2 mg/kg/j (100 ou 150 mg/j) et diminuer la posologie des corticoïdes par palier de 5 mg/j jusqu'à la posologie de 10 mg/j, puis par palier de 2,5 mg/j [26]. La durée des paliers de décroissance des corticoïdes n'est pas clairement établie. Elle peut varier de 1 à 4 semaines. Idéalement la durée totale de la corticothérapie est de moins de 1 an. Cette notion de relative brièveté de la corticothérapie est importante en raison de la forte prévalence des effets secondaires d'une corticothérapie prolongée. Une réaugmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2 N au cours de la période de décroissance justifie un arrêt de la décroissance puis, si l'augmentation persiste après un mois, une reprise de la dose du palier précédent. Cette éventualité apparaît rare si la posologie de 2 mg/kg/j d'azathioprine a été utilisée.

- ***Traitement d'entretien***

Son but est de prévenir la rechute et consiste (en l'absence de contre-indication ou d'intolérance) en l'azathioprine 2 mg/kg/j (100 ou 150 mg/j) [23].

La normalisation complète des tests hépatiques a été obtenue en 7 semaines et les corticoïdes ont pu être totalement arrêtés à 6 mois. Sous azathioprine (100 mg/j), les tests hépatiques restent normaux. Après 9 mois de traitement, la patiente vous fait part de son souhait d'arrêter le traitement.

Question 5 : Chez cette patiente en rémission biologique et traitée depuis 9 mois, quelle est la proposition qui vous semble la plus pertinente ?

1. Arrêt du traitement
2. Poursuite à vie du traitement
3. Arrêt du traitement à discuter dans 2 ou 3 ans après réalisation d'une PBH

Réponse : 3

Le risque de rechute est la préoccupation principale à l'arrêt du traitement. Quand l'objectif de la rémission est atteint, il est habituellement recommandé de poursuivre le traitement d'entretien pendant au moins deux ans [24]. Si les transaminases ne sont pas strictement normales pendant la durée de ces deux ans, il est illusoire d'espérer le maintien d'une réponse prolongée à l'arrêt du traitement. Tous patients confondus, on estime que le risque de rechute est de l'ordre de 80 % à 3 ans. Lorsqu'elle survient, la rechute est observée 3 fois sur 4 dans les 6 premiers mois [20]. Le risque de rechute dépend de certains paramètres pronostiques. L'un des plus importants est le niveau d'inflammation résiduelle sur la biopsie effectuée juste avant l'arrêt du traitement [25]. Les patients chez lesquels persiste une hépatite d'interface ou chez lesquels une cirrhose s'est constituée pendant le traitement récidivent dans tous les cas. Il ne faut donc pas arrêter le traitement chez ces patients. Ceux qui gardent une inflammation portale résiduelle même discrète ont un risque de récurrence de 50 %. Ceux qui ont une histologie strictement normale récidivent dans 20 % des cas [21,25]. D'autres facteurs ont été décrits associés au risque de rechute : un délai de réponse biologique supérieur à 5 mois, une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement supérieure à 30 g/l, la présence d'anticorps anti-SLA, l'existence d'un haplotype HLA B8 DR3 et une durée de traitement trop courte. Une étude non contrôlée comportant un effectif limité de malades a suggéré qu'un

traitement de plus de 4 ans augmente considérablement les chances de rémission prolongée [26]. L'azathioprine expose, au moins théoriquement, au risque de complications d'une immunosuppression prolongée (cancers et lymphomes en particulier). Cependant ce risque n'est pas clairement documenté au cours des hépatopathies chroniques [27], bien que des cas aient été rapportés [28]. Dans le cadre de l'HAI, le risque semble donc faible en l'absence d'antécédent récent de cancer ou d'état pré-cancéreux qui doivent être recherchés lors du bilan pré-thérapeutique. Chez les patients au stade de cirrhose, le rôle du traitement immunosuppresseur sur le risque de carcinome hépatocellulaire reste à éclaircir [29,30]. Quoiqu'il en soit, une tentative d'arrêt du traitement apparaît justifiée lorsque les critères biologiques et histologiques sus-cités sont remplis et que la possibilité d'un suivi strict est bien établie (condition indispensable). Les propositions de Heneghan et McFarlane pour les modalités d'arrêt de traitement sont données à titre d'exemple dans le tableau 6 [31] car aucun schéma d'arrêt n'a été réellement validé.

Tableau 1. Arguments essentiels en faveur d'une HAI devant une augmentation de l'activité des transaminases

Main diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

-
- Absence d'autre cause
 - Présence d'auto-anticorps à un taux significatif
 - Gammaglobulines ou IgG > 1,5 N
 - Hépatite d'interface à la ponction biopsie hépatique
-

Tableau 2. Score 1999 de l'IAIHG [4]

1999 diagnostic scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group

| | | | |
|-------------------------------|----|-------------------------------------|---------|
| • Sexe | | • Auto-Ac (AAN, AML, LKM1) (5) | |
| masculin | 0 | > 1/80 | +3 |
| féminin | +2 | 1/80 | +2 |
| | | 1/40 | +1 |
| • M. auto-immune associée (1) | +2 | < 1/40 | 0 |
| • Prise de médicament (2) | | | |
| oui | -4 | • Anticorps anti-mitochondries + | -4 |
| non | +1 | | |
| | | Histologie : | |
| • Alcool | | • nécrose parcellaire | +3 |
| > 60 g/j | -2 | • Infiltration lympho-plasmocytaire | +1 |
| < 25 g/j | +2 | • rosettes | +1 |
| | | • aucun de ces signes | -5 |
| • Marqueurs viraux (3) | | • « signes biliaires » (6) | -3 |
| absents | +3 | • autres signes (7) | -3 |
| positifs | -3 | | |
| | | Autres marqueurs (8) | |
| • γ -globulines | | • autre auto-anticorps | +2 |
| > 20 g/l | +3 | • HLA DR3 ou DR4 | +1 |
| 15-20 g/l | +2 | | |
| 10-15 g/l | +1 | Diagnostic : | |
| < 10 g/l | 0 | - CERTAIN : | > 15 |
| | | - PROBABLE : | 10 à 15 |

| | | | |
|------------------------|----|--------------------------|---------|
| • Pal/ALAT ou ASAT (4) | | • Traitement (9) | +2 |
| < 1,5 | +2 | réponse complète | +3 |
| 1,5-3 | 0 | rechute à l'arrêt | |
| > 3 | -2 | | |
| | | Diagnostic : - CERTAIN : | > 17 |
| | | - PROBABLE : | 12 à 17 |

Légendes.

(1). Présence d'une autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un parent du premier degré.

Score for history of any other autoimmune disorder(s) in patient or first-degree relatives.

(2). Prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.

History of recent or current use of known or suspected hepato-toxic drugs.

(3). Marqueurs des virus A, B, et C ; en cas de doute, les marqueurs des virus EBV et CMV doivent être réalisés.

Score for markers of hepatitis A, B and C viruses. If a viral aetiology is suspected despite seronegativity for these markers, tests for other potentially hepatotropic viruses such as CMV and EBV may be relevant.

(4). PAL et transaminases (ALAT ou ASAT) exprimées en multiples de la valeur supérieure de la normale.

The ALP:AST (or ALT) ratio relates to the degree of elevation above upper normal limits (unl) of these enzymes, i.e.=(IU/l ALP÷ unlALP)÷(IU/l AST÷unl AST).

(5). Titres déterminés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de rongeurs, ou sur cellules Hep-2 pour les anticorps anti-nucléaires (AAN) ; AML : muscles lisses ; LKM1 : « liver-kidney microsome 1 » ; Auto-Ac : auto-anticorps.

Titres determined by indirect immunofluorescence on rodent tissues or, for ANA, on HEp-2 cells. Lower titres (especially of LKM-1) are significant in children and should be scored at least +1.

(6). « Signes biliaries » : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néo-ductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

“Biliary changes” refers to bile duct changes typical of PBC orPSC (i.e. granulomatous cholangitis, or severe concentric peri-ductal fibrosis, with ductopenia, established in an adequate bi-opsy specimen) and/or a substantial periportal ductular reaction(so-called marginal bile duct proliferation with a cholangiolitis)with copper/copper-associated protein accumulation.

(7). Autre marqueur histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI.

Any other prominent histologic feature or combination of histologic features suggestive of a different aetiology.

(8). Les points pour la présence d'un autre auto-anticorps connu pour être associé à l'HAI (2 points) ou celle du marqueur HLA-DR3 ou -DR4 (si ce marqueur est disponible) (1 point) ne sont attribués qu'en cas de négativité des auto-anticorps conventionnels. Ces anticorps comportent les p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-asialo-glycoprotéines, anti-LP et anti-sulfatide. Un point peut être attribué pour un autre groupe HLA de classe II connu comme étant associé à l'HAI dans des ethnies particulières.

The additional points for other defined autoantibodies and HLA DR3 or DR4 (if results for these parameters are available) should be allocated only in patients who are seronegative for

ANA, SMA and LKM-1. Other “defined” autoantibodies are those for which there are published data relating to methodology of detection and relevance to AIH. These include pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP and anti-sulfatide (see text). One point may be allocated for other HLA Class II antigens for which there is published evidence of their association with AIH in special populations.

(9). Réponse au traitement.

- Complète : *l'un ou les 2 paramètres suivants* : amélioration des signes cliniques et normalisation des transaminases, des γ -globulines et de la bilirubine, dans l'année suivant la mise en route du traitement, et durant au moins 6 mois sous traitement, ou biopsie hépatique montrant, pendant cette période, une activité histologique minimale OU *l'un ou les 2 paramètres suivants* : amélioration des signes cliniques et amélioration d'au moins 50 % des marqueurs biologiques, avec des transaminases continuant à baisser au-dessous de 2 fois la limite supérieure de la normale dans les 6 mois, ou biopsie hépatique montrant, dans l'année, une activité histologique minimale.
- Rechute : *l'un ou les 2 paramètres suivants* : augmentation des transaminases au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale, ou biopsie hépatique montrant des signes d'activité histologique, avec ou sans réapparition de signes cliniques, après une réponse complète définie comme ci-dessus, OU réapparition des signes cliniques suffisante pour obliger à réintroduire le traitement, accompagnée d'une ré-augmentation quelconque des transaminases, après une réponse complète définie comme ci-dessus.

Definitions of response and relapse:

- *Complete response: either or both of the following: marked improvement of symptoms and return of serum AST or ALT, bilirubin and immunoglobulin values completely to normal within 1 year and sustained for at least a further 6 months on maintenance therapy, or a liver biopsy specimen at some time during this period showing at most minimal activity OR either*

or both of the following: marked improvement of symptoms together with at least 50% improvement of all liver test results during the first month of treatment, with AST or ALT levels continuing to fall to less than twice the upper normal limit within 6 months during any reductions toward maintenance therapy, or a liver biopsy within 1 year showing only minimal activity.

- *Relapse: either or both of the following: an increase in serum AST or ALT levels of greater than twice the upper normal limit or a liver biopsy showing active disease, with or without reappearance of symptoms, after a “complete” response as defined above OR reappearance of symptoms of sufficient severity to require increased (or reintroduction of) immunosuppression, accompanied by any increase in serum AST or ALT levels, after a “complete” response as defined above.*

Tableau 3. Score 2008 de l'IAIHG [5]

2008 diagnostic scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group

| Variable | Seuil | Points |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| AAN ou AML | $\geq 1/40$ | 1 |
| AAN ou AML | $\geq 1/80$ | |
| Ou Anti-LKM | $\geq 1/40$ | 2* |
| Ou Anti-SLA | positif | |
| IgG | $> N$ | 1 |
| | $> 1,1N$ | 2 |
| Histologie hépatique (nécessité de | Compatible avec une HAI | 1 |
| la présence d'une hépatite) | Typique d'HAI | 2 |
| Absence d'hépatite virale | oui | 2 |
| | | ≥ 6 : AIH probable |
| | | ≥ 7 : AIH certaine |

* addition des points pour tous les auto-anticorps : maximum 2 points

AAN : anticorps anti-nucléaires ; AML : anticorps anti-muscle lisse ; LKM : « liver-kidney microsome » ; SLA : « soluble liver antigen » ; HAI : hépatite auto-immune.

Tableau 4. Indications du traitement (recommandations de l'AASLD) [10]

Indications for treatment (AASLD recommendations)

| Indications absolues | Indications admises |
|---|---|
| Transaminases $\geq 10N$ | Symptômes (asthénie, arthralgies, ictère) |
| Transaminases $\geq 5N$ et γ -globulines $\geq 2N$ | Transaminases et/ou γ -globulines élevées mais inférieures aux critères absolus |
| Nécrose en pont ou multi-lobulaire | Nécrose parcellaire périportale (hépatite d'interface) |

Tableau 5. Modalités d'instauration du traitement de référence chez l'adulte (adapté des recommandations de l'AASLD) [10]

Treatment regimens (adapted from AASLD recommendations) [10]

| | Prednisone seule (mg/j) | Traitement combiné | |
|-----------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| | | Prednisone (mg/j) | Azathioprine (mg/j) |
| Semaine 1 | 60 | 30 | 50 |
| Semaine 2 | 40 | 20 | 50 |
| Semaine 3 | 30 | 15 | 50 |
| Semaine 4 | 30 | 15 | 50 |
| Semaine 5 | 20 | 10 | 50 |
| Entretien | 5-20 | 0-10 | 50-100 |

Tableau 6. Protocole d'arrêt du traitement chez les patients en rémission prolongée selon Heneghan and McFarlane [31]

Algorithm for treatment withdrawal in patients with autoimmune hepatitis in sustained remission as proposed by Heneghan and McFarlane [31]

Tt d'entretien par Azathiopine (2 mg/kg/j) ou Prednisone (5-15 mg/j)

Tests hépatiques N depuis au moins 2 ans

Absence d'activité histologique

↓ Azathiopine 25 mg/mois, (↓ Prednisone 2,5 mg/3 mois)

ALAT et gammaglobulines chaque mois

Si ↑↑ ALAT : réintroduction corticoïdes

Références

- [1] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
- [2] Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C. Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. *Autoimmunity* 2008;41:27-34.
- [3] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- [4] 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* 1999;31:929-38.
- [5] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
- [6] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
- [7] Choi G, Peters MG. The challenge of diagnosing autoimmune hepatitis: less is more. *Hepatology* 2008;48:10-2.
- [8] Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
- [9] O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550-6.
- [10] Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-97.

- [11] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-83.
- [12] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441-7.
- [13] Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Günther R, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369-S370.
- [14] Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz R, et al. Budesonide 3 mg BID in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis - Final results of a large multicenter international trial. (abstract) *Hepatology* 2008;48:376-7.
- [15] Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1035-41.
- [16] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681-5.
- [17] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
- [18] 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* 1981;80:687-92.

- [19] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848-857.
- [20] 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 Gastroenterol* 2004;99:1510-6.
- [21] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-12.
- [22] Luth 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. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926-30.
- [23] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-63.
- [24] Heathcote J. Treatment strategies for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12 suppl):630-2.
- [25] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622-7.
- [26] Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-5.
- [27] Tage-Jensen U, Schlichting P, Thomsen HF, Høybye G, Thomsen AC. Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease. A report from the Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Liver* 1987;7:81-3.

- [28] Sawadogo A, Boursier J, Calès P, Oberti F, Schmidt A. Non hodgkin's lymphoma associated with chronic auto-immune hepatitis treated with azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:143-5.
- [29] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944-51.
- [30] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-70.
- [31] Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7-13.