

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 194

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Hépto-gastroentérologie

par

Lucile Banguion
née le 24 juin 1986 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2014

**PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AUTO-IMMUNES AU CHU DE
NANTES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 91 PATIENTS
CONSECUTIFS SUR 20 ANS**

Président: Professeur Bruley des Varannes

Directeur de thèse: Docteur Jérôme Gournay

Je remercie respectueusement,

Le président du jury, **Monsieur le Professeur Bruley des Varannes,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement de la gastro-entérologie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Gournay,**

Merci pour votre aide et votre disponibilité. Merci pour votre enseignement de l'hépatologie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Les membres du jury,

Monsieur le Professeur Hamidou,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Mosnier,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Je remercie également,

Les Professeurs Matysiak et Coron,

Je vous remercie pour votre enseignement de la gastro-entérologie mais également de l'anglais et de l'endoscopie. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Les Docteurs Archambeaud, Bourreille, Cauchin, Flamant, Touchefeu, Trang,

Merci pour votre enseignement de la gastro-entérologie. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Les Docteurs Amil, Dewaele, Faroux, Garceau, Lafargue et Schnee,

Merci pour le semestre passé avec vous. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mes co-internes devenus mes chefs, les Docteurs Dewitte, Garret, Guillouche, Koudougou, Musquer, Soufflet,

Ce fut un plaisir de travailler avec vous

Docteur Vincent Macé,

Ce fut un plaisir d'être ton co-interne puis de t'avoir comme chef. Merci pour tous les conseils que tu m'as donnés.

Mes co-internes : Marie Freyssinet, Fanny Foubert, Sami Haddara, Mathilde Fron, Caroline Dagouat, Annie Lim, Grégoire David et Raphaël Besnard,

Merci pour ces semestres passés ensemble, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Mes co-internes de la promotion 2010, Lucille Quénéhervé et Nicolas Etchepare,

Merci pour ces moments passés ensemble.

Je remercie enfin,

Mes parents,

Vous avez toujours été là pour m'aider et me soutenir pendant toutes ces années d'étude. Vous êtes des parents formidables.
Papa, merci beaucoup d'avoir pris le temps de relire ma thèse.

Mes frères et sœurs, Aurélie et Pierre ainsi que mon beau-frère Benjamin,

Merci de m'avoir supportée et d'avoir toujours été là quand j'avais besoin. Merci pour toutes ces bonnes soirées passées en votre compagnie.
Merci également à la plus belle et la plus mignonne, mon adorable nièce Clémence.

Mes amis:

Virginie, Claire, Justine, Clémence, Lisa, Guillaume et Clotilde, Arnaud et Maelle, Antoine et Sophie
Merci pour tous les bons moments passés avec vous

Antoine

Merci d'avoir passé autant de temps à corriger mon mémoire

Thomas,

Merci d'être à mes côtés chaque jour. Merci pour ton soutien, ta patience pendant toutes ces semaines à travailler ma thèse.

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Première partie : Revue de la littérature.....	7
1- Epidémiologie.....	8
2- Physiopathogénie.....	8
2-1- Facteurs déclenchants potentiels	
2-2- Predisposition génétique	
2-3- La vitamine D	
3- Présentation clinique.....	10
4- Caractéristiques biologiques.....	11
5- Caractéristiques histologiques.....	13
6- Classification.....	17
7- Démarche diagnostique.....	18
8- Formes mixtes.....	22
9- Histoire naturelle.....	23
10- Traitements.....	24
11- Hépatite auto-immune et Fibroscan® et ARFI.....	33
12- Hépatite auto-immune et carcinome hépatocellulaire.....	33
Deuxième partie: Prise en charge des hépatites auto-immunes au CHU de Nantes: Etude rétrospective de 91 patients consécutifs sur 20 ans.....	34
1- Introduction.....	35
2- Patients et méthodes.....	36
2-1- Patients	
2-2- Critères diagnostiques	
2-3- Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques	
2-4- Caractéristiques histologiques	
2-5- Traitements et réponse au traitement	
2-6- Analyse statistique	
3- Résultats.....	38
3-1- Population de l'étude.....	38
3-2- Caractéristiques cliniques.....	38
3-3- Caractéristiques radiologiques.....	39
3-4- Caractéristiques biologiques.....	40
3-5- Caractéristiques histologiques.....	41
3-6- Scores d'hépatite auto-immune.....	42
3-7- Etude des différentes formes cliniques.....	45
3-8- Evaluation par Fibroscan®.....	50
3-9- Traitements.....	50
3-10- Réponse au traitement.....	52
3-11- Evolution histologique.....	56
3-12- Etat aux dernières nouvelles.....	56
4- Discussion.....	57
Conclusion.....	61
Bibliographie.....	62
Annexes.....	69

Liste des abréviations

AAN: Anticorps anti-nucléaire
AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
ALAT: Alanine amino-transférase
AML: Anticorps anti-muscle lisse
Anti-LKM1: Anticorps anti-Liver Kidney Microsomal type 1
Anti-SLA: Anticorps anti-Soluble Liver Antigen
ASAT: Aspartate amino-transférase
AUDC: Acide urso-désoxycholique
CBP: Cirrhose biliaire primitive
CHC: Carcinome hépato-cellulaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CSP: Cholangite sclérosante primitive
DS: Déviation standard
GGT: Gamma-glutamyl transférase
HAI: Hépatite Auto-Immune
IAIHG: International Autoimmune Hepatitis Group
IgG: Immunoglobuline G
IMC: Indice de masse corporelle
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
MICI: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MMF: Mycophénolate mofétil
NASH : Hépatite stéatosique non alcoolique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAL: Phosphatase alcaline
PBH: Ponction biopsie hépatique
TH: Transplantation hépatique
TP: Taux de prothrombine
TPMT: Thiopurine méthyl-transférase
VHB: Virus de l'hépatite B
VHC: Virus de l'hépatite C

Première partie : Revue de la littérature

1-Epidémiologie

L'incidence annuelle des hépatites auto-immunes (HAI) dans les pays européens varie de 1.07 à 1.9 /100 000 habitants.(1)

La prévalence est en moyenne de 16.9 cas pour 100 000 habitants. (2) Elle est similaire à celle des cirrhoses biliaires primitives. La maladie peut débuter à tout âge mais est particulièrement fréquente entre 10 et 30 ans et entre 40 et 50 ans. Les HAI ont longtemps été considérées comme des pathologies du sujet jeune. Toutefois ce diagnostic n'est pas exceptionnel chez les patients de plus de 65 ans et la fréquence des HAI chez les personnes âgées pourrait avoir été sous-estimée dans les études anciennes. (3) Jusqu'à 20% des patients ayant une HAI ont plus de 60 ans

L'HAI atteint à la fois les hommes et les femmes mais il existe une nette prédominance féminine selon un sex ratio de 3.6/1 (70 à 80% des patients sont des femmes). (4) (5)

La fréquence du sexe féminin est de 70 à 78% dans l'HAI de type 1 et de 90% dans l'HAI de type 2.

Les HAI peuvent toucher tous les groupes ethniques, elle a en effet été décrite dans de nombreux pays. (6) (7) (8)

L'HAI de type 1 est la forme la plus fréquente dans le monde (80% des HAI). L'HAI de type 2 est plus fréquente dans le Sud de l'Europe que dans le Nord.

Les HAI représentent moins de 6% des hépatites chroniques en France.

2-Physiopathogénie

Les HAI sont un groupe de maladies complexes dont la physiopathologie reste peu connue. Elles sont probablement causées par une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux ainsi qu'une insuffisance immunitaire. L'ensemble participerait à induire une attaque immunitaire médiée par les lymphocytes T contre des antigènes hépatiques, conduisant progressivement à une réaction nécrotico-inflammatoire et à une fibrose au niveau du foie.

2-1- Facteurs déclenchants potentiels

- Des virus

L'hypothèse physiopathologique la plus fréquemment évoquée est celle du déclenchement de l'atteinte auto-immune par une infection virale. Dans cette hypothèse, la réponse immune est initialement dirigée contre un épitope viral montrant une similitude moléculaire avec une protéine du foie. Ainsi le mimétisme moléculaire serait responsable d'une réponse auto-immune inappropriée survenant chez un sujet génétiquement prédisposé.

La maladie auto-immune serait la conséquence de la perpétuation de la réaction croisée virus-antigène du foie, par l'exposition continue de celui-ci au système immunitaire.

Les virus de la rougeole, de l'EBV (Epstein-Barr Virus), du CMV (cytomégalovirus), de l'HSV (Herpes Simplex Virus), des hépatites virales A, B, C et D ou encore HHV6 (Human Herpes Virus 6) ont été incriminés dans le déclenchement des HAI. (9) (10) (11) (12) (13)(14)

- Des médicaments

Plusieurs observations cliniques suggèrent que certains médicaments pourraient être des facteurs déclencheurs des HAI.

Ainsi Björnsson et al, dans une série de 261 patients suivis pour une HAI, ont montré une possible imputabilité médicamenteuse dans 9.2% des cas (24 patients).(15)

Certains médicaments comme la méthyl-dopa, le diclofénac, l'interféron, l'ornidazole (Tibéral®, nitro-imidazolés), les fibrates, la nitrofurantoïne, la minocycline, l'infliximab, l'atorvastatine et la simvastatine ont été décrits comme potentiellement déclencheurs. (16) (17) (18) (19) Plus de 24 médicaments ont été décrits comme possiblement responsables d'une HAI.

Les mécanismes ne sont pas clairs, soit les les médicaments démasquent ou induisent une HAI, soit ils déclenchent une hépatite médicamenteuse avec des caractéristiques auto-immunes associées. Les médicaments peuvent déclencher une HAI plusieurs années après leur introduction.

Des cas d'HAI ont été décrits dans la littérature, déclenchées par la prise de médicaments, malgré l'arrêt de ceux-ci, le processus auto-immun a continué nécessitant l'introduction d'un traitement spécifique comme pour toute HAI.

Les HAI induites par des médicaments présentent un tableau clinique, biologique et histologique similaire mais semblent avoir besoin d'un traitement immunosuppresseur plus court. (15)

Tableau 1: Médicaments possiblement déclencheurs d'HAI

Médicaments possiblement déclencheurs d'HAI
Minocycline
Nitrofurantoïne
Alpha-methyl-dopa
Clometacine
Statines
Infliximab
Adalimumab
Etanercept
Ipilimumab
Diclofenac
Fenofibrate

(20)

2-2-Prédisposition génétique

La prédisposition génétique est un facteur majeur dans le développement des HAI. Des études ont montré que de multiples gènes contribuent à cette susceptibilité avec notamment les gènes du système HLA (Human Leucocyte Antigen).

Les personnes ayant l'haplotype HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401) semblent plus sensibles aux HAI. D'autres gènes n'appartenant pas au système HLA semblent également avoir un rôle dans la susceptibilité aux HAI.

Récemment, une étude japonaise a montré la présence d'anticorps dirigés contre les allèles HLA de classe 2 (CMH 2) dans les HAI (taux positif dans 88.1% des HAI), confirmant le rôle important du système HLA dans le développement des HAI. (21)

Il existe un syndrome génétique dans les HAI: le syndrome APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) ou polyendocrinopathie de type 1.

Le syndrome APECED est une maladie autosomique récessive pouvant associer une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénale

d'origine auto-immune. D'autres atteintes auto-immunes sont possibles: diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, hypophysite lymphocytaire, malabsorption intestinale, gastrite atrophique, vitiligo... La maladie est due à des mutations du gène AIRE (21q22.3) codant pour le facteur de transcription AIRE impliqué dans les mécanismes de tolérance immune et contribuant à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs au niveau du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate. Il s'agit d'une maladie rare, plus fréquente en Finlande (prévalence 1/25 000).

Chez les patients présentant de nombreux désordres endocriniens, il est recommandé de rechercher ce syndrome, en recherchant notamment la mutation AIRE . (22) (23)

2-3-La vitamine D

De plus en plus d'études évoquent le rôle de la vitamine D dans les HAI. Les patients ayant une HAI auraient fréquemment un déficit en vitamine D. La vitamine D agirait avec les gènes du groupe HLA. Elle interviendrait donc dans les HAI via des facteurs génétiques mais également via des facteurs non génétiques en agissant sur le stress oxydatif. La vitamine D aurait un rôle bénéfique sur les fonctions hépatiques et son déficit participerait à l'apparition d'HAI. (24)

3-Présentation clinique

La présentation des HAI est polymorphe. Il n'y a pas de signe clinique spécifique de l'HAI. Il existe une grande variabilité des tableaux cliniques et des modes de révélation de la maladie, allant de l'hépatite aiguë (25 à 30 % des cas) au tableau asymptomatique de découverte fortuite (34% des cas). Dans 5% des cas, la présentation se fait sous forme d'hépatite fulminante ou subfulminante. (25) La plupart des patients ayant une présentation aiguë ont des signes histologiques de maladie chronique du foie, suggérant que la maladie était présente sur un mode infra-clinique depuis une longue période. Ces formes aiguës miment les présentations des hépatites virales aiguës. Les formes fulminantes ou sub-fulminantes sont rares et surviennent plutôt dans l'HAI de type 2. Dans la majorité des cas, les HAI se manifestent par des symptômes aspécifiques comme une asthénie, des arthralgies ou plus rarement un ictère.(26) Le signe physique le plus fréquemment retrouvé à l'examen clinique est l'hépatomégalie. La révélation peut être tardive, au stade de cirrhose. Rarement, la maladie est révélée par des complications de la cirrhose: décompensation oedémato-ascitique, encéphalopathie ou rupture de varices oesophagiennes.

Dans 15 à 50 % des cas, des manifestations extra-hépatiques de nature auto-immune sont associées. (tableau 2) (27) Celles-ci sont plus présentes chez les patients âgés et les patients avec une HAI de type 2. Le diagnostic d'HAI peut donc être posé dans le cas de bilan de maladies dysimmunitaires.

Tableau 2: Principales maladies auto-immunes associées avec les HAI

Fréquentes	Plus rares
Atteinte thyroïdienne autoimmune	Polyarthrite rhumatoïde
Colite ulcéreuse	Lichen plan
Arthrites	Diabète
Syndrome sec	Purpura thrombopénique autoimmun
	Anémie hémolytique
	Vitiligo

HAI: Hépatite auto-immune

4- Caractéristiques biologiques

Comme dans toute hépatite, il existe une augmentation des transaminases d'intensité variable. L'importance de la cytolyse ne prédit pas la sévérité des lésions histologiques. De manière variable, une augmentation des gamma glutamyl transpeptidases (GGT) et des phosphatases alcalines (PAL) peut être associée de même qu'une augmentation du taux de bilirubine. Une augmentation fréquente mais inconstante de la concentration sérique des gamma-globulines, en particulier des immunoglobulines G (IgG) peut être observée. Cette hypergammaglobulinémie de type IgG est la conséquence de la prolifération et de l'activation de cellules B polyclonales, elle est observée dans 80% des cas.

- Auto-anticorps

L'HAI est caractérisée par la détection d'auto-anticorps sériques. La présence de ces auto-anticorps n'est cependant pas constante. Les auto-anticorps anti-muscle-lisse (AML), anti-nucléaires (AAN) et anti-Liver Kidney Microsomal de type 1 (anti-LKM1) sont les anticorps les plus fréquemment retrouvés. Ces auto-anticorps sont recherchés habituellement par immunofluorescence indirecte. L'immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de foie/rein/estomac de rat permet la détection de l'ensemble des auto-anticorps à l'exception des anticorps anti-Soluble Liver Antigen (anti-SLA). Des techniques complémentaires (Western-blot, ELISA) peuvent être utilisées pour caractériser les anticorps anti-SLA et les auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA). (28) (29) (30)

Les AAN, AML et anticorps anti-LKM1 sont les auto-anticorps dit « conventionnels ».

Aucun de ces anticorps n'est spécifique et leur évolution peut fluctuer au cours de la maladie.

Le seuil de positivité chez l'adulte est habituellement de 1/80 pour les AAN et AML et de 1/40 pour les anticorps anti-LKM1.

Les AAN ont des cibles antigéniques multiples au niveau de l'ADN et des histones (incluant les centromères, les ribo-nucléoprotéines). Ce sont les anticorps les plus retrouvés dans l'HAI (70% des HAI de type 1). Ils sont présents seuls (13%) ou en association avec les AML (54%). Les AAN sont présents chez 67% des patients ayant une HAI. (30)

Les AAN ne sont pas spécifiques et peuvent être présents dans d'autres hépatopathies comme l'hépatite chronique B, l'hépatite chronique C, la maladie de Wilson, les stéato-hépatites non alcooliques (NASH).

Les AML reconnaissent des antigènes du cytosquelette parmi lesquels la vimentine et l'actine. Les AML sont fréquents et peuvent être présents chez des sujets sains (10%). Les AML anti-actine sont plus spécifiques (80 %) mais peuvent néanmoins être présents dans d'autres pathologies comme les hépatites médicamenteuses (statines), les hépatites virales, certaines connectivites et maladies endocriniennes (thyroïdite, maladie de Biermer). Ils sont présents dans plus de 80% des HAI de type 1. Ils peuvent être présents seuls (33%) ou en association avec les AAN (54%).(23)

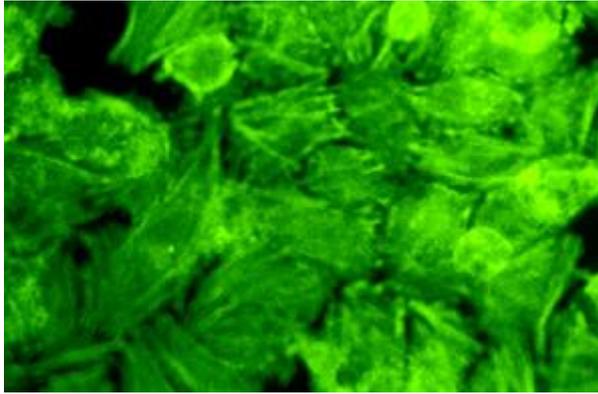


Image 1: Anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine, en immunofluorescence sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine : fluorescence des cables d'actine dans le cytoplasme des cellules

Les anticorps anti-LKM1 sont des anticorps dirigés contre le réticulum endoplasmique du foie et du rein. Les anticorps anti-LKM1 présents dans les HAI de type 2 peuvent également être présents dans l'hépatite chronique C. La cible antigénique est le cytochrome P4502D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI de type 2 et des hépatites C sont différentes . (31)

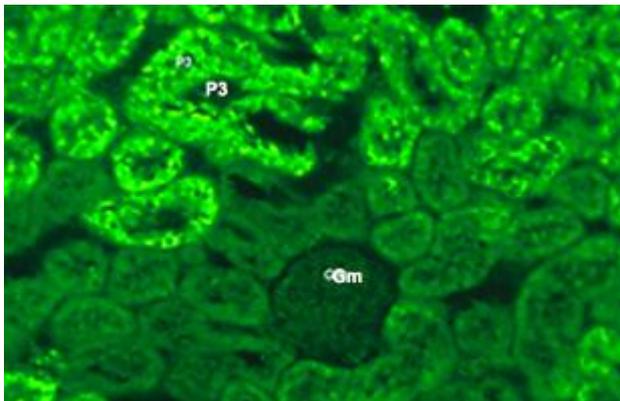


Image 2: Anticorps anti-Liver Kidney Microsomal type 1 ; sur coupes de rein de rat, immunofluorescence prononcée des tubules proximaux

Les anticorps anti- Liver Cytosol 1 (anti-LC1) sont des anticorps de découverte plus récente. Ils ont pour cible la formimotransférase cyclodésaminase, enzyme spécifique du foie. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte et sont présents dans 30 à 40% des HAI de type 2. 10% des HAI de type 2 ont uniquement des anticorps anti-LC1 positifs. Ils sont retrouvés chez 0.5% des patients suivis pour une hépatite virale chronique C. Ils sont rarement retrouvés chez les patients après 40 ans. Ces auto-anticorps se négativent dans 50% des cas sous traitement immuno-suppresseur.

Les anticorps anti-SLA ont une excellente spécificité (99%). Ils ont comme antigène une ribonucléoprotéine complexe. Ils sont détectés par une technique ELISA complexe. Ces auto-anticorps pourraient être associés à un mauvais pronostic (plus de taux de décès et de transplantation hépatique) et seraient associés à des récives de novo d'HAI après transplantation.

Une méta-analyse récente a montré que les AAN avaient une sensibilité et spécificité modérées dans le diagnostic des HAI (65 et 75% respectivement), les AML avaient une sensibilité modérée et une meilleure spécificité (59.3 et 92.6% respectivement) et les anticorps anti-SLA avaient une faible sensibilité mais une forte spécificité (19.4 et 98.9% respectivement). (32)

Les anticorps anti-mitochondries peuvent être les seuls auto-anticorps présents dans certaines HAI, même en l'absence de cirrhose biliaire primitive associée. (33) (34) (35) (36)

Des nouveaux anticorps sont également à l'étude dans les HAI notamment les anticorps anti-lactoferrine et les anticorps anti-myéloperoxidase.

Dans une étude rétrospective, il a été montré un taux d'anticorps anti-lactoferrine positif chez 18.6% des HAI et un taux d'anticorps anti-myéloperoxidase positif dans 59.3% des HAI.

La sensibilité et la spécificité de ces anticorps étaient de 18.64% et 99.63% pour les anticorps anti-lactoferrine et de 59.32% et 97.75% respectivement pour les anticorps anti-myéloperoxidase. (37)

Un autre anticorps étudié est l'anticorps anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, qui serait présent chez 50% des HAI avec une sensibilité et une spécificité respectivement à 50 et 91.5%. (38)

On peut également citer les auto-anticorps anti-nucléosome qui seraient davantage présents dans les HAI et dont le taux diminuerait selon l'activité de l'HAI. (39)

Tableau 3: Anticorps et hépatopathies

	AAN +	AML +
VHC chronique	15%	34%
VHB chronique	14%	9%
HAI	69%	80%
Hépatopathie liée à l'alcool	5%	13%
Cirrhose cryptogénétique	36%	
Maladie de Wilson	25%	

(40) (41)

AAN: anticorps anti-nucléaire, AML: anticorps anti-muscle lisse, VHB: virus de l'hépatite B, VHC: virus de l'hépatite C, HAI: hépatite auto-immune

5- Caractéristiques histologiques

La ponction-biopsie hépatique (PBH) apporte des éléments positifs ou négatifs en faveur du diagnostic et permet d'évaluer l'activité inflammatoire et le degré de fibrose (score METAVIR). (42) (43) (44)

Les critères histologiques sont inclus dans les scores diagnostiques d'HAI. Cependant, aucune lésion n'est spécifique des HAI et le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments.

Dans sa forme typique, l'HAI est caractérisée par un infiltrat lympho-plasmocytaire portal s'étendant dans le parenchyme hépatique immédiatement adjacent (lame bordante) où il est responsable de nécrose hépatocytaire d'intensité variable, réalisant la nécrose parcellaire (ou *piece-meal necrosis*) encore appelée hépatite d'interface, qui peut progresser et s'étendre en hépatite lobulaire. L'hépatite d'interface correspond à de l'inflammation mononucléée (avec ou sans plasmocytes) débordant de l'espace porte pour atteindre la lame bordante hépatocytaire. L'infiltrat portal ou lobulaire est riche en plasmocytes. Il est absent dans 1/3 des cas.

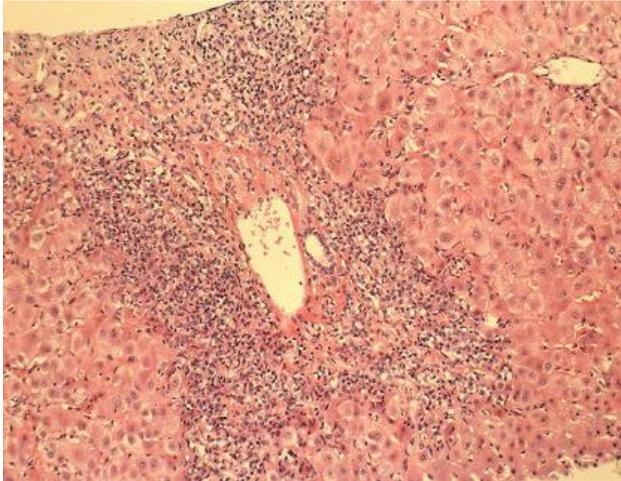


Image 3: Hépatite d'interface

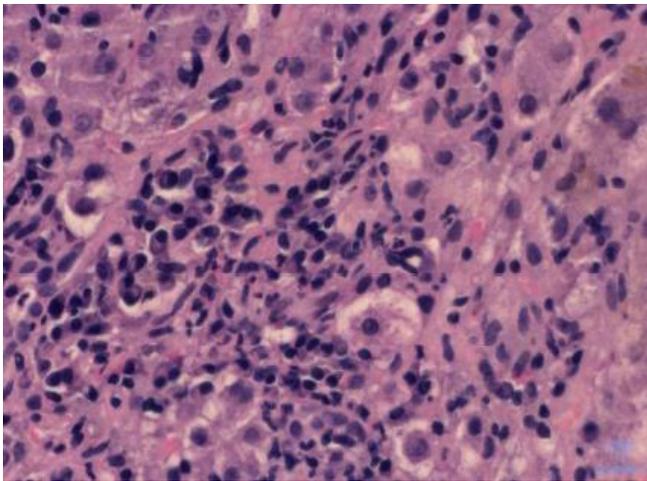


Image 4: Infiltrat lymphocytaire

Une atteinte nécrotico-inflammatoire lobulaire peut être également présente et être la lésion prédominante. Lorsque la nécrose s'étend, elle peut réaliser des ponts entre les espaces porte (nécrose en pont) ou entre l'espace porte et une veine centro-lobulaire (nécrose panlobulaire). La nécrose est plus souvent présente en cas d'HAI de forme aiguë ou fulminante. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes » peuvent être présents. (45)

Dans 10 à 20% des HAI, on retrouve des hépatocytes multinucléés voire des cellules géantes. Ces cellules ne sont pas spécifiques des HAI. Les canaux biliaires sont généralement normaux. Cependant, il peut être retrouvé une infiltration de l'épithélium des canaux biliaires par des cellules mononucléées sans cholangite destructrice, en l'absence de toute forme mixte.

Une cirrhose est présente dès la première biopsie dans environ 25% des cas. (46) (47)

L'éventuelle non disponibilité de la PBH ne doit pas faire retarder la mise en route du traitement. (AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

Le score de METAVIR et celui d'ISHAK sont les scores principalement utilisés pour déterminer l'activité et la nécrose. Le score METAVIR, bien que normalement réservé à l'hépatite C, est souvent utilisé, du fait de sa simplicité et de sa bonne reproductibilité, pour quantifier la fibrose et l'activité inflammatoire portale et lobulaire.

Tableau 4: Score de METAVIR

<u>Fibrose (F)</u>	
0	Absence
1	Fibrose portale sans septa
2	Fibrose portale avec quelques septa
3	Fibrose portale sans cirrhose
4	Cirrhose
<u>Activité (A)</u>	
0	Sans activité
1	Activité minimale
2	Activité modérée
3	Activité sévère

L'autre score utilisé est celui d'ISHAK. Le score d'ISHAK correspond à une extension du score de Knodell. Il code l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose séparément (de 0 à 18 pour le grade, de 0 à 6 pour le stade). (48) La fibrose correspond au stade, l'activité au grade.

Tableau 5: Score d'Ishak

Stadification de l'activité nécrotico-inflammatoire	Grade
A- Hépatite d'interface péri-portale ou péri-septale <ul style="list-style-type: none"> • Absente • Minimale (focale, peu d'atteinte portale) • Minimale ou modérée • Modérée (continue, < 50% des septas) • Sévère (continue, > 50% des septas) 	0 1 2 3 4
B- Nécrose confluyente <ul style="list-style-type: none"> • Absente • Nécrose confluyente focale • Zone de nécrose dans quelques endroits • Zone de nécrose dans la majorité des endroits • Zone de nécrose et occasionnels ponts centro-portaux • Zone de nécrose et multiples ponts centro-portaux • Nécrose pan-acinaire ou multiacinaire 	0 1 2 3 4 5 6
C- Nécrose focale, apoptose et inflammation focale <ul style="list-style-type: none"> • Absent • 1 ou moins pour 10 • 2 à 4 pour 10 • 5 à 10 • plus de 10 	0 1 2 3 4
D- Inflammation portale <ul style="list-style-type: none"> • Nulle • Minimale • Modérée • Modérée à marquée • Marquée 	0 1 2 3 4
Total maximal	18

Modification architecturale, fibrose et cirrhose	Stade
• Pas de fibrose	0
• Quelques espaces portes élargis, avec ou sans petits septa	1
• Elargissement de la plupart des espaces portes, avec ou sans petits septa	2
• Fibrose dans la plupart des aires avec quelques ponts-portaux	3
• Ponts fibreux marqués	4
• Septas marqués avec quelques nodules	5
• Cirrhose	6
Total maximal	6

Tableau 6: Correspondance entre les 2 scores

ISHAK (stade)	METAVIR
0	F0
1	F1
2	
3	F2
4	F3
5	F4
6	

F: fibrose

6- Classification

Une classification des HAI en 3 types a été proposée en 1994. La classification des HAI repose sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sang. (49)

6-1- HAI de type 1

Les HAI de type 1 sont caractérisées par la présence d'AAN (50 à 70%) et surtout la présence d'AML (>80%). En association avec ces anticorps, des anticorps ANCA peuvent être détectés dans un tiers des cas et des anticorps anti-SLA dans 10 à 15% des cas. Il s'agit de la forme la plus fréquente dans le monde (80% des HAI). Dans 70 à 78% des cas, elle atteint des femmes, avec un pic d'incidence entre 16 et 30 ans. 50 % des patients sont âgés de plus de 30 ans avec un second pic d'incidence entre 30 et 50 ans et 23% des patients ont plus de 60 ans. L'HAI de type 1 débute souvent à un âge plus avancé que l'HAI de type 2. Le début est souvent insidieux et la forme souvent moins sévère. L'HAI de type 1 est souvent associée à une meilleure réponse au traitement immunosuppresseur à long terme. 25% des HAI de type 1 présentent une cirrhose lors du diagnostic. (50) (51) (52) (53)

Il avait été proposé d'individualiser une HAI de type 3, caractérisée par la présence d'anticorps anti SLA. En fait l'HAI de type 3 apparaît peu différente de l'HAI de type 1 et seuls deux types d'HAI sont désormais individualisés. Le principal intérêt de la recherche des anticorps anti-SLA est d'aider au diagnostic des formes séro-négatives. (54) (55) (56) (57)

6-2-HAI de type 2

Les HAI de type 2 sont caractérisées par la présence d'anticorps anti-LKM1 et anti-LC1. Le taux de ces anticorps peut baisser voire se négativer sous traitement. L'HAI de type 2 atteint des patients plus jeunes, principalement des enfants. Les HAI de type 2 sont souvent associées à des taux plus élevés de transaminases, de bilirubine totale. Elles sont associées à des formes plus sévères, une plus grande fréquence de rechutes sous traitement immunosuppresseur et une plus grande fréquence de progression vers la cirrhose. On note une association plus importante à d'autres maladies auto-immunes extra-hépatiques. Les HAI de type 2 correspondent à 4% des HAI. (58)

Tableau 7: Comparaison entre les deux types d'HAI

Caractéristiques	HAI de type 1	HAI de type 2
Auto-anticorps	AAN, AML, ANCA, anti-SLA	Anti-LKM1, anti-LC1
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75-80%)	Féminin (95%)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement plus importante
Fréquence	80%	5 à 20%
Fibrose histologique	Variable	Habituellement marquée
Echec du traitement	Rare	Fréquent
Rechute	Variable	Habituelle

HAI: hépatite auto-immune, AAN: anticorps anti-nucléaire, AML: anticorps anti-muscle lisse, anti-SLA: anti-Soluble Liver Antigen ; ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, anti-LKM1: anti-Liver Kidney Microsomal, anti-LC1: anti-Liver cytosol 1

6-3-HAI séro-négatives

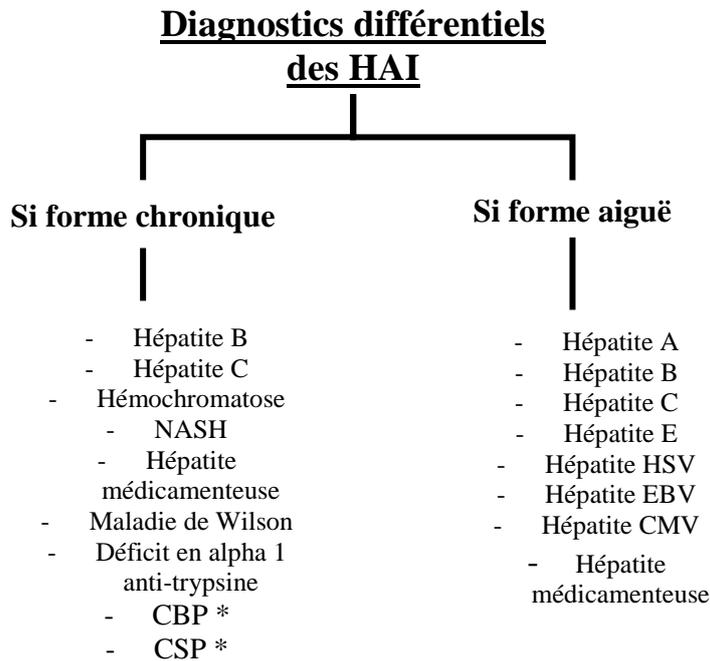
Les HAI dites séro-négatives sont caractérisées par des anticorps conventionnels (anti-LKM1, AAN et AML) négatifs. 13% des HAI ne présentent aucun anticorps mais présentent d'autres critères de la maladie. (27) 25% de ces malades présenteront plus tard des AAN ou des AML et 30% présenteront des anticorps anti-SLA ou ANCA. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 et ont en règle générale une bonne réponse au traitement immuno-suppresseur. Les HAI séro-négatives ont en règle générale moins de maladies auto-immunes associées, des gammaglobulines et IgG souvent normales. (59)

7- Démarche diagnostique

7-1-Un diagnostic d'élimination

L'HAI est un diagnostic d'élimination. L'absence de critères spécifiques rend nécessaire l'utilisation de critères diagnostiques négatifs. Avant de poser le diagnostic d'HAI, il convient d'éliminer les diagnostics différentiels.

Figure 1: Différents diagnostics différentiels des HAI



* Non exclusifs

NASH: Hépatite stéatosique non alcoolique, CBP: cirrhose biliaire primitive, CSP: cholangite sclérosante primitive, HSV: Herpes simplex virus, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: cytomégalovirus

7-2-Scores diagnostiques

En 1992, l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), réunissant quarante experts hépatologues (cliniciens ou anatomo-pathologistes), venant de dix-sept pays différents, a établi un score diagnostique. (60) Ce score comporte des critères négatifs (diagnostics différentiels à éliminer) et des critères positifs (caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques). Il tient également compte de la réponse au traitement ainsi que de la survenue d'une rechute à l'arrêt de celui-ci. Le score total permet d'établir un diagnostic d'HAI probable ou certaine. Il y a un score pré et post-thérapeutique. Une deuxième version du score ayant pour but d'augmenter sa spécificité a été publiée en 1999. (43)

Tableau 8: Score d'HAI révisé de 1999 selon l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)

Variables	Seuil	Points
Sexe	Masculin	0
	Féminin	+ 2
Maladies auto-immunes associées	Oui	+ 2
	Non	0
Prise de médicaments	Oui	- 4
	Non	+ 1
Alcool	> 60g/jour	- 2
	< 25g/jour	+ 2
Marqueurs viraux	Positifs	- 3
	Négatifs	+ 3
Gammaglobulines	> 20g/L	+ 3
	15-20g/L	+ 2
	10-15g/L	+ 1
	< 10g/L	0
Ratio PAL/ASAT ou PAL/ALAT	< 1.5	+ 2
	1.5-3	0
	> 3	- 2
Auto-anticorps (AAN, AML, anti-LKM1)	>1/80	+ 3
	1/80	+ 2
	1/40	+ 1
	<1/40	0
Anticorps anti-mitochondries	Positifs	- 4
Histologie	Nécrose parcellaire	+ 3
	Infiltrat lympho-plasmocytaire	+ 1
	Rosettes	+ 1
	Aucun de ces signes	- 5
	Signes « biliaires »	- 3
	Autres signes	- 3
Autres marqueurs	Autres auto-anticorps	+ 2
	HLA DR3 ou DR4	+ 1
Traitement	Réponse complète	+ 2
	Rechute à l'arrêt	+ 1

ASAT: Aspartate Amino Transférase, ALAT: Alanine Amino Transférase, PAL: Phosphatase alcaline, AAN: Anticorps anti-nucléaire, AML: anticorps anti-muscle lisse, anti-LKM1: anticorps anti-Liver Kidney microsomal type 1, HLA: Human Leukocyte Antigen

Le diagnostic est certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement. Le diagnostic est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement.

La validité du score a été confirmée par l'analyse des données publiées dans 6 études ayant appliquées les critères diagnostiques à un ensemble de 983 patients. Pour un score pré-traitement à 10, la sensibilité est de 100% et la spécificité de 73%. Pour un score pré-traitement à 15, la sensibilité est de 95% et la spécificité de 97%. (61)

Le score initial comportant de nombreux items, rarement déterminés en totalité dans la pratique courante, un score simplifié pour le diagnostic des HAI a été proposé en 2008. (62) Ce score simplifié a été défini parmi 250 patients ayant une HAI et 193 patients contrôles dans le monde. L'étude retrouvait une sensibilité de 88% et une spécificité de 97% pour un score supérieur ou égal à 6 et une sensibilité de 81% et une spécificité de 99% pour un score supérieur ou égal à 7.

Tableau 9: Score d'HAI simplifié

Variabiles	Seuil	Points
AAN ou AML	≥ 1/40	1
AAN ou AML Ou anti-LKM1 Ou anti-SLA	≥ 1/80 ≥ 1/40 Positifs	2
IgG	>N >1.1N	1 2
Histologie hépatique	Compatible avec une HAI Typique d'HAI	1 2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

HAI: hépatite auto-immune, AAN: anticorps anti-nucléaire, AML: anticorps anti-muscle lisse, anti-LKM1: anticorps anti liver kidney microsomal type 1, anti-SLA: anti Soluble Liver Antigen, IgG: Immunoglobuline G, N: normale

Ce score prend en compte des données biologiques avec une augmentation des IgG, la présence d'auto-anticorps, l'exclusion d'une hépatite virale. Le score prend également en compte des données histologiques. Le diagnostic est considéré comme probable si le score est supérieur ou égal à 6, il est considéré comme certain si le score est supérieur ou égal à 7. Ce score a une sensibilité plus faible mais une meilleure spécificité (90 vs 73%). Aucune étude prospective n'a pour le moment confirmé ces valeurs. Ce score est plus simple et semble moins défavorisant pour les formes mixtes. (61) (63) (64)

Tableau 10: Comparaison entre les différents scores

Paramètres (en %)	Score HAI initial	Score HAI simplifié
Sensibilité	100	95
Spécificité	73	90
Valeur prédictive positive	67	83
Valeur prédictive négative	100	97

HAI: hépatite auto-immune

Tiré de l'article de Czaja Performance Parameters of the Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis

8-Formes mixtes

Il existe des formes particulières associant les caractéristiques de l'HAI et celles d'une autre maladie chronique hépatique. Ces formes particulières décrites sous le terme de formes mixtes, syndrome de chevauchement ou « overlap syndrome » posent un problème diagnostique mais également thérapeutique. Une HAI peut précéder ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic est particulièrement difficile. Il est important de différencier ces formes mixtes car l'évolution ainsi que la réponse aux traitements sont différentes des HAI « simples ». L'utilisation du score de l'IAIHG est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic des formes mixtes. (65) Les formes mixtes ont une réponse variable aux corticostéroïdes et sont associées à un taux plus élevé de récurrence après transplantation hépatique (taux de récurrence à 5 ans à 53% vs 17%). (66)

8-1- Forme mixte HAI-CBP

La fréquence des formes mixtes HAI-CBP varie selon les critères diagnostiques utilisés (de 7 à 13%). (67)

La CBP s'exprime sur un mode cholestatique (la cible initiale étant la cellule épithéliale biliaire) alors que l'HAI s'exprime davantage sur un mode cytolytique (la cible initiale étant l'hépatocyte). Chazouillères et al ont proposé des critères diagnostiques : présence d'au moins deux des trois critères diagnostiques habituellement reconnus dans l'HAI et la CBP.

- Pour la CBP:
 - PAL supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale et/ou GGT supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale
 - Présence d'anticorps anti-mitochondries
 - Biopsie hépatique montrant des lésions florides des canaux biliaires

- Pour l'HAI:
 - ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale
 - IgG supérieures à 2 fois la limite supérieure de la normale ou présence d'AML
 - Biopsie hépatique montrant un aspect de nécrose parcellaire lymphocytaire

(68)

Dans la majorité des cas, les caractéristiques des deux maladies sont associées d'emblée au moment du diagnostic. Toutefois une forme mixte peut survenir au cours de l'évolution de l'HAI. En raison de la rareté des formes mixtes, aucun essai thérapeutique n'a été mené et seules sont disponibles des observations isolées ou des courtes séries non randomisées. Dans ces formes mixtes HAI-CBP, l'association d'un traitement immunosuppresseur avec l'acide urso-désoxycholique (AUDC) semble le traitement le plus efficace. L'AUDC semble surtout efficace en cas de cholestase marquée avec un taux de phosphatases alcalines supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale. L'AUDC est alors utilisé à des posologies variant entre 13 et 15mg/kg par jour. (69)

8-2-Forme mixte HAI-CSP

La CSP est une atteinte cholestatique chronique caractérisée par une destruction progressive fibro-oblitérante de l'arbre biliaire. Cette forme mixte est moins décrite que la forme mixte HAI-CBP.

Les critères diagnostiques sont :

- critères diagnostiques de l'HAI (décrits précédemment)
- critères diagnostiques de la CSP :
 - maladie chronique inflammatoire de l'intestin (MICI)
 - cholestase biologique
 - absence d'anticorps anti-mitochondries
 - anomalies biliaires à la bili-IRM

(69)

Cette forme mixte est observée chez 6 à 11% des patients suivis pour une HAI. (67)

Les patients ayant une HAI peuvent développer une CSP plusieurs années après le diagnostic. La présence d'une MICI chez les patients suivis pour une HAI favorise la survenue d'une forme mixte HAI-CSP. Ces constatations justifient la réalisation d'une bili-IRM chez les patients suivis pour une HAI et pour une MICI. Aucun signe spécifique ne peut prédire l'évolution d'une HAI vers une CSP. Il n'y a pas de traitement bien défini pour cette forme mixte. Un échec de la corticothérapie en monothérapie est fréquemment constaté. Le traitement combiné AUCD-corticoïdes semble le mieux adapté.

Tableau 11: Comparaison entre les deux formes mixtes

	HAI-CBP	HAI-CSP
Clinique		MICI associée
Biologie	Caractéristiques HAI Cholestase Anticorps anti-mitochondries	Caractéristiques HAI Cholestase Absence d'anticorps anti-mitochondries
Histologie	Lésions florides des canaux biliaires	Destruction fibro-oblitérante des canaux biliaires
Imagerie	Normale	Anomalies biliaires

HAI: hépatite auto-immune, CBP: cirrhose biliaire primitive, CSP: cholangite sclérosante primitive, MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin

9-Histoire naturelle

L'évolution de la maladie est fluctuante avec des périodes d'activité et de rémission. La progression spontanée en l'absence de traitement se fait vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique. La mortalité sans traitement est de l'ordre de 40% à 6 mois, 50% à cinq ans et 90% à 10 ans. L'insuffisance hépato-cellulaire est la première cause de décès, suivie par la survenue d'une rupture de varices oesophagiennes, d'un état septique et d'un carcinome hépato-cellulaire.

La survenue d'une rémission spontanée est possible et serait observée jusqu'à 10% des cas. Le pronostic à long terme dépend des degrés d'inflammation et de fibrose hépatiques. Une cirrhose survient dans les 5 ans dans 17% des cas lorsqu'il existe une inflammation péri-portale alors qu'elle apparaît dans 82 % des cas lorsqu'il existe une nécrose en pont ou une nécrose lobulaire. (70) (71) En cas de cirrhose, le risque de mortalité spontanée est d'environ 60 % en 5 ans. Cependant la présence d'une cirrhose n'influe pas sur la réponse au traitement.

On observe un taux de rémission (86%) et d'échec de traitement (14%) comparables chez les patients présentant ou non une cirrhose (si la cirrhose n'est pas décompensée). (53) La présence d'une cirrhose n'influe pas la survie à 10 ans des patients et ceux-ci doivent bénéficier de la même stratégie thérapeutique.

10- Traitement

10-1-Objectifs du traitement

Le traitement vise à soulager les symptômes, améliorer les marqueurs biologiques (transaminases, IgG et gammaglobulines), ralentir les processus inflammatoires et la fibrose hépatique, prévenir l'apparition d'une cirrhose et ainsi diminuer la mortalité. L'objectif est l'induction d'une rémission (traitement initial) et le maintien de cette rémission à long terme (objectif du traitement d'entretien).

10-2-Indications

La quasi totalité des HAI nécessite un traitement médical, à l'exception des HAI fulminantes qui nécessitent une transplantation hépatique et des HAI minimes (transaminases subnormales, inflammation histologique minime ou nulle, asymptomatique). (72)

Dans de rares cas de contre-indications au traitement par stéroïdes, azathioprine ou autres traitements immunosuppresseurs, il est possible de surseoir au traitement. Les HAI sont des maladies chroniques du foie répondant très bien au traitement immunosuppresseur. (27) Trois essais contrôlés randomisés ont montré que les patients ayant un taux de transaminases supérieur à dix fois la normale ou des patients avec un taux de transaminases supérieur à cinq fois la normale associé à des gammaglobulines à deux fois la normale ont un taux de mortalité de 60% à 6 mois s'ils ne sont pas traités. De même, la présence d'une nécrose en pont ou multilobulaire conduit à la cirrhose dans 82% des cas et à une mortalité à 5 ans de 45% si les patients ne sont pas traités. De ces études découlent les recommandations absolues de traitement. (73) (46) (47)

La cirrhose ne contre-indique pas le traitement si elle est compensée et non compliquée d'insuffisance hépatique. (72)

La Société Américaine d'Hépatologie (American Association for the Study of Liver Diseases ou AASLD) a établi les recommandations thérapeutiques suivantes.

Tableau 12: Indications thérapeutiques selon l'AASLD

Indications absolues	Indications relatives
Formes symptomatiques bruyantes dont la forme fulminante	Symptômes modérés (asthénie, arthralgies)
Transaminases > 10 fois la normale	Transaminases < 10 fois la normale
Transaminases \geq 5 fois la normale et gammaglobulines \geq 2 fois la normale	Transaminases < 5 fois la normale et gammaglobulines < 2 fois la normale
Nécrose en pont ou multi-lobulaire	Hépatite d'interface légère

Les HAI ne relevant pas d'un traitement immunosuppresseur selon l'AASLD sont:

- Patients asymptomatiques avec un taux normal ou subnormal de transaminases et de gammaglobulines
- Inflammation histologique minime
- Les patients avec une compression vertébrale, une psychose, un diabète déséquilibré, une hypertension artérielle non contrôlée, une ostéoporose sévère, une intolérance connue aux corticoïdes et à l'azathioprine. (74)

Chez les patients pour lesquels il est décidé de ne pas mettre en route un traitement immunosuppresseur, il est recommandé une surveillance accrue, tous les 3 à 6 mois. (recommandations AASLD)

10-3- Traitement initial

Le traitement de l'HAI repose sur 3 essais thérapeutiques réalisés dans les années 1960-1970. Ces trois études ont montré l'effet bénéfique d'un traitement par corticoïdes et/ou azathioprine dans les HAI. (71)(75)(70) Dans ces trois études, le traitement permettait une amélioration des symptômes, des paramètres biologiques et histologiques ainsi qu'une augmentation de la survie globale.

Le traitement standard comporte un corticoïde classique (prednisone ou prednisolone) administré à la posologie de 0.5 à 1 mg/kg/jour, seul ou associé à l'azathioprine prescrit à la dose de 1 à 2mg/kg/jour. Prednisone ou prednisolone peuvent être utilisées. En effet, la métabolisation de la prednisone en prednisolone n'est pas significativement modifiée au cours des cirrhoses. Les deux stratégies sont équivalentes. (72) (27)

Tableau 13: Modalités du traitement initial en mono ou bithérapie

	Monothérapie	Bithérapie	
	Prednisone	Prednisone	Azathioprine
Dose /jour à la 1 ^{ère} semaine	60mg	30mg	1.2mg/kg/jour
Dose/jour à la 2 ^{ème} semaine	40mg	20mg	1.2mg/kg/jour
Dose/jour à la 3 ^{ème} semaine	30mg	15mg	1.2mg/kg/jour
Dose/jour à la 4 ^{ème} semaine	30mg	15mg	1.2mg/kg/jour
Dose entretien	20mg	10mg	1.2mg/kg/jour

* la prednisolone peut être utilisée à la place de la prednisone

* aux Etats-Unis, la dose d'azathioprine est à 50mg/jour

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire en agissant sur la production des médiateurs de l'inflammation et sur les phénomènes vasculaires. Ils ont également une action immunosuppressive en inhibant la prolifération lymphocytaire.

L'azathioprine (Imurel®) est un anti-métabolite. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. L'azathioprine est transformée en son métabolite actif, le 6-mercaptopurine et subit secondairement un métabolisme complexe. Il s'engage dans trois voies métaboliques compétitives, dont celle de la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Cette voie entraîne la formation de métabolites méthylés inactifs. Un déficit constitutif en TPMT (complet ou partiel) favorise la voie des métabolites actifs et accentue la toxicité de l'azathioprine. L'azathioprine exerce un effet immunosuppresseur par son action antiproliférative lymphocytaire.

- *Effets secondaires :*

Les effets secondaires des corticoïdes sont : acné, prise de poids, hypertension, diabète, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, cataracte, glaucome, syndrome de Cushing, troubles psychiatriques...L'association à l'azathioprine permet de réduire la dose d'attaque des corticoïdes et donc l'apparition de leurs effets secondaires.

Ces effets secondaires sont présents chez 10% des patients en cas de traitement combiné versus 44% en cas de traitement par corticoïdes seul. (75)

Les effets secondaires des corticoïdes sont présents chez 44% des patients après 12 mois de traitement et chez 80% des patients après 24 mois de traitement. Les patients traités par corticoïdes doivent être surveillés sur le plan ophtalmologique (risque de cataracte, glaucome cortico-induit) et sur le plan rhumatologique avec des conseils hygiéno-diététiques (alimentation riche en calcium, vitamine D, activité physique) plus ou moins associés à des examens complémentaires (ostéodensitométrie osseuse) et à des traitements spécifiques (biphosphonates). Les effets secondaires des corticoïdes sont responsables d'un arrêt du traitement dans 13% des cas. (74)

Les effets indésirables de l'azathioprine sont essentiellement hématologiques avec la survenue de leucopénie, thrombopénie qui sont doses dépendantes, réversibles à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires potentiels imposent une surveillance biologique rigoureuse (numération formule sanguine hebdomadaire pendant les huit premières semaines puis au minimum trimestrielle pendant la durée du traitement). Les autres effets secondaires possibles sont la pancréatite aiguë, l'hépatite cholestatique, la susceptibilité aux infections. Ces effets indésirables sont retrouvés chez 10% des patients recevant 50 mg d'azathioprine par jour. Les effets secondaires immunoallergiques (pancréatite, hépatite) peuvent contraindre à l'arrêt définitif de l'azathioprine. Les patients présentant une activité basse de la TPMT (0.5% de la population générale) ont un risque plus accru de toxicité hématologique sous azathioprine. L'azathioprine est associée à un risque de néoplasie secondaire. Dans l'étude de Johnson en 1995, sur les 72 patients traités par azathioprine et suivis en moyenne 3 ans, cinq patients ont développé une néoplasie. Il s'agissait d'un lymphome, d'un cancer pulmonaire, d'un cancer du sein, d'un cancer oeso-gastrique et d'un cancer du pharynx. La dose cumulée d'azathioprine était identique chez les patients avec ou sans cancer. (76)

La fréquence des tumeurs malignes extra-hépatiques est de 5% chez les patients traités par immunosuppresseurs pendant 42 mois. Le risque d'occurrence de ces néoplasies extra-hépatiques est de 3% après dix ans de traitement. (77)

Tableau 14: Effets secondaires des corticoïdes et de l'azathioprine

Corticoïdes		Azathioprine		
Effets indésirables	Fréquence	Effets indésirables	Fréquence	
Dermatologiques (alopécie, acné, hirsutisme, prise de poids)	80% après 24 mois de traitement	Cytopénie modérée	46%	
Intolérance au glucose		Leucopénie ou thrombopénie sévère	6%	
Glaucome		Nausées	5%	
Labilité émotionnelle		Arthralgies		
Ostéopénie	13%	Fièvre	3% après 10 ans de traitement	
Diabète		Néoplasie		
Instabilité tensionnelle		Atrophie villositaire		Rare
Compression vertébrale		Malabsorption		
Psychose		Tératogénicité		
Infections opportunistes	rare			
Néoplasmes				

Il est donc préféré un traitement par corticoïdes seul chez les patients ayant une cytopénie sévère, chez les femmes enceintes, et les patients ayant un déficit d'activité TPMT. La bithérapie est quant à elle préférable chez les patientes en post-ménopause, les patients avec une ostéoporose, un diabète, une hypertension artérielle. (78)

Tableau 15: Critères pour le choix entre mono ou bi-thérapie

	Corticoïdes seuls	Bithérapie
Critères de choix	Grossesse, antécédent de cancer, déficit en TPMT, cytopénie sévère	HTA mal équilibrée, diabète mal équilibré, sujet âgé, obésité, ostéoporose

HTA : hypertension artérielle, TPMT : thiopurine méthyl-transférase

L'intérêt d'un dosage systématique pré-thérapeutique de TPMT n'a pas été démontré. Un dosage de TPMT en pré-thérapeutique est recommandé chez les patients ayant une cytopénie existante avant tout traitement.

Il est recommandé, comme pour toutes les hépatopathies chroniques non virales que les patients soient protégés contre le virus de l'hépatite B et de l'hépatite A avant le début du traitement immunosuppresseur. (recommandations AASLD)

10-4- Traitement d'entretien

L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir la rémission et d'éviter les rechutes. Le traitement d'entretien repose sur l'emploi d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine. L'emploi de corticoïdes au long cours, même à des doses faibles, expose au risque des complications liées à la corticothérapie prolongée. Le traitement permet d'obtenir un taux de rémission de 65 % à 18 mois et de 80 % à 3 ans. (79)

Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins deux ans, si possible quatre avant d'envisager son arrêt. (80) En cas de traitement combiné, il est recommandé une baisse progressive des corticoïdes sur 2 à 3 mois pour atteindre une posologie inférieure à 7.5mg/jour puis de remplacer les corticoïdes par de l'hydrocortisone en cas de traitement supérieur à 2 mois. Il est recommandé de précéder l'arrêt des corticoïdes par un test au synacthène. En cas de traitement par corticoïdes seuls, il convient de viser une posologie inférieure à 10mg/jour si possible.

Un arrêt précoce expose au risque de rechutes. Si les transaminases et les gammaglobulines ou IgG ne sont pas normales, le taux de rémission prolongée sans traitement est quasiment inexistant. (81) L'arrêt du traitement est possible lorsque le taux de transaminases et des gammaglobulines sont normaux.

Une biopsie de contrôle est préconisée à la fin du traitement d'entretien. Le délai de réalisation de cette ponction est débattue. Krawitt et al proposent de l'effectuer environ 1 an après la normalisation des transaminases. Les résultats de cette biopsie de contrôle sont les principaux facteurs permettant de prédire l'évolution à l'arrêt du traitement. Une biopsie normale est associée à un risque de rechute de 20 % à l'arrêt du traitement. Lorsque la biopsie comporte une hépatite portale, une rechute survient dans 50% des cas dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. La présence d'une hépatite d'interface conduit à une rechute dans 86 à 100% des cas. Enfin, lorsque des lésions de cirrhose sont présentes, le taux de rechute à l'arrêt du traitement est de 100%. En l'absence d'hépatite d'interface, le traitement peut être arrêté.(42)

10-5-Réponse au traitement

L'AASLD définit les critères de rémission, échec ou réponse incomplète. La réponse thérapeutique est généralement appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voire normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines) .

Tableau 16: Critères de réponse au traitement (recommandations AASLD)

Définition	Critères
Rémission	Absence de symptômes Bilirubine et gamma globulines N Transaminases < 2 N Histologie normale ou inflammation minime sans hépatite d'interface
Echec	Aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observance Augmentation des transaminases $\geq 67\%$ Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie
Réponse incomplète	Amélioration nulle ou partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques Rémission non atteinte après 3 ans de traitement.

N : normale

La rémission clinique et biologique est habituellement obtenue rapidement (dans les 6 premiers mois de traitement) mais la rémission histologique est retardée de 6 à 12 mois ce qui rend indispensable la poursuite du traitement pendant cette durée. 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. La présence d'une cirrhose n'est pas prédictive d'une résistance au traitement et une diminution de la fibrose peut même être observée. (82)

10-6-Rechutes et traitement des rechutes

Une rechute est définie, selon l'IAIHG, par une augmentation du taux sérique des transaminases à plus de deux fois la normale et/ou une biopsie hépatique montrant une maladie active, avec ou sans signe clinique, après une réponse complète ; ou par la réapparition de signes cliniques marqués, nécessitant l'augmentation ou la ré-introduction d'un traitement immuno-suppresseur, accompagnée d'une élévation du taux sérique des transaminases après une réponse complète. (72)

Le risque de rechute est globalement de 75% à deux ans. Aucune des caractéristiques initiales du patient ne permet de prédire la survenue d'une rechute à l'arrêt du traitement, excepté peut-être un taux de plus élevé de gammaglobulines (33g/L vs 28g/L). (83) Dans l'étude de Verma en 2004 sur les facteurs prédictifs de rechute dans les HAI, les facteurs prédictifs de rechute étaient le délai d'obtention d'une réponse complète, un taux anormal de transaminases et l'importance de l'infiltrat portal. Ainsi, sur les 71 patients de l'étude, un délai d'obtention d'une réponse complète supérieur à 5 mois, un taux de transaminases supérieur à deux fois la normale et un infiltrat portal important étaient associés à un risque de rechute supérieur à 90%. (84)

La plupart des rechutes surviennent dans les 12 premières semaines après l'arrêt du traitement, mais certaines peuvent survenir très à distance.

Le traitement des rechutes repose sur la ré-introduction de la corticothérapie +/- azathioprine. Selon l'AASLD, les trois schémas possibles sont : soit corticoïdes seuls, soit une bithérapie associant des corticoïdes à plus faibles doses et de l'azathioprine à 1mg/kg/j, soit de l'azathioprine en monothérapie à plus fortes doses (2mg/kg/j). Aucun essai n'a comparé ces

trois schémas thérapeutiques, même si l'étude de Johnson a montré l'efficacité de l'azathioprine en prévention des rechutes.(62)

Avant de modifier le traitement, il convient de s'assurer de la bonne observance du traitement, de vérifier l'absence de surinfection virale et éventuellement de reconsidérer le diagnostic notamment en cas d'HAI atypique ou séro-négative. Le taux de rémission après re-traitement est similaire au taux initial mais le risque d'effets indésirables est plus élevé. En cas de plus de deux rechutes, il est préconisé un traitement d'entretien prolongé. Les rechuteurs ont un risque plus élevé de progression vers la cirrhose. La rechute est associée à une progression vers la cirrhose dans 38% des cas et à une insuffisance hépatique dans 14% des cas. (83)

Tableau 17: Propositions thérapeutiques en cas d'échec ou de réponse incomplète au traitement initial selon les recommandations de l'AASLD

Echec	Prednisone 60mg/jour Ou Prednisone 30mg/jour + azathioprine 150mg/jour pendant au moins un mois Puis diminution mensuelle en cas d'amélioration jusqu'aux doses habituelles d'entretien
Réponse incomplète	Diminution des posologies au niveau le plus bas permettant l'absence d'aggravation Traitement au long cours

10-7-Traitements alternatifs

L'objectif des traitements alternatifs est de prendre en charge les patients ayant une réponse inadéquate aux traitements standards (réponse incomplète, échec), des contre-indications, des effets indésirables ou encore une intolérance à ces traitements. Dans ces situations, l'emploi de la ciclosporine, du tacrolimus, du mycophénolate mophétil, du méthotrexate, du budésonide, de l'AUDC a été décrit.

- Budésonide

Il s'agit d'un corticoïde de seconde génération ayant un important premier passage hépatique ce qui limite les effets indésirables systémiques habituellement constatés avec les corticoïdes. Une étude prospective randomisée contrôlée multicentrique en double-aveugle a été réalisée en 2010 pour comparer le budésonide et la prednisone en association avec l'azathioprine chez des patients non cirrhotiques présentant une HAI. L'objectif principal était la rémission biochimique complète (normalisation des transaminases) sans effet secondaire à 6 mois. Sur 203 patients, la rémission biochimique était obtenue chez 60% dans le bras budésonide-azathioprine versus 38.8% dans le bras prednisone-azathioprine. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le bras prednisone (53.4 vs 28 %). (85)

Du fait de l'absence de suivi à plus long terme et de l'absence d'évaluation histologique de ces patients traités par budésonide, des études complémentaires notamment au long cours sont nécessaires afin de déterminer la place du budésonide dans le traitement des HAI. Le BSG (British Society of Gastroenterology), en attendant d'autres études, ne recommande pas le budésonide en première intention chez tous les patients mais recommande le budésonide chez des patients non-cirrhotiques ayant des effets secondaires (prévisibles ou présents) sévères des corticoïdes. (86)

- AUDC (acide ursodésoxycholique)

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile ayant des capacités immunomodulatrices. L'AUDC a montré son efficacité chez les patients ayant une cholestase chronique. Une étude japonaise en 1998 a étudié l'efficacité de l'AUDC chez les patients atteints d'HAI. 8 patients présentant une HAI de type 1 ont été traités en monothérapie par AUDC à la dose de 600mg/jour pendant deux jours. Au terme de l'étude, il existait une diminution significative du taux d'IgG, d'AAN, une négativation des AML, une amélioration de l'inflammation hépatique mais pas d'amélioration sur la fibrose.(87) Une méta-analyse récente a montré l'efficacité de l'AUDC en association avec des corticostéroïdes dans les formes mixtes (HAI-CBP).(88)

- Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine utilisé depuis plus de vingt ans dans la prévention des rejets de greffons en transplantation. Il s'agit d'un inhibiteur de l'immunité à médiation cellulaire empêchant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et permettant ainsi une épargne relative des cellules T suppressives. Ce traitement immunosuppresseur s'est révélé efficace chez un petit nombre de patients atteints d'HAI en échec sous traitement standard. La ciclosporine n' a pas été comparée au traitement standard dans de grandes études. La posologie varie entre 2 et 3 mg/kg/jour (ciclosporinémie résiduelle visée à 200ng/mL). Ses principaux effets secondaires sont une hypertension artérielle et une néphrotoxicité nécessitant un contrôle étroit de la tension artérielle et de la créatininémie. Les effets indésirables plus rares sont une toxicité gastro-intestinale, neurologique, une hypertrichose et une hypertrophie gingivale. Contrairement à la plupart des autres immunosuppresseurs, la ciclosporine n'a pas d'activité myélo-suppressive. (89) (90) (91)

- Tacrolimus

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides possédant une activité immunosuppressive 10 à 200 fois plus puissante que la ciclosporine. La posologie habituelle est de 2 mg par jour (tacrolémie résiduelle visée à 6ng/mL). Les effets secondaires possibles sont une insuffisance rénale, une hyperkaliémie. Deux études d'effectif faible ont montré l'efficacité du tacrolimus chez des patients résistants au traitement standard. (92) (93)

- Mycophénolate mofétil (MMF)

Le MMF (*cellcept* ®) agit au niveau lymphocytaire permettant une réduction de la prolifération des lymphocytes B et T. La posologie habituelle est de 1mg deux fois par jour. Le principal effet secondaire est la survenue d'une leucopénie. Les études concernant le MMF sont contradictoires.

Une étude de 7 patients ayant une HAI de type 1 qui ne toléraient ou ne répondaient pas au traitement standard a montré une normalisation des transaminases chez 5 de ces 7 patients après traitement par MMF et corticoïdes. (94)

Une étude rétrospective de 37 patients intolérants ou ne répondant pas à l'azathioprine a montré une absence de bénéfice statistiquement significatif après traitement par MMF avec moins de 50% de réponse. (95)

- Méthotrexate

Le méthotrexate est un anti-métabolite interférant avec la synthèse de l'ADN et ayant des propriétés immuno-modulatrices et anti-prolifératives. Les effets indésirables habituels sont des perturbations des tests hépatiques, des nausées, des douleurs abdominales, une mucite, une insuffisance médullaire et la survenue de pneumopathie.

- Cyclophosphamide

L'induction d'une rémission avec 1 à 1.5mg/kg/jour de cyclophosphamide en association avec des stéroïdes a été rapportée. Cependant, la nécessité d'un traitement au long cours avec des effets secondaires hématologiques potentiellement sévères rend son usage expérimental. (96)

- Rituximab

Le rituximab a récemment été étudié comme traitement alternatif dans l'HAI. Dans cette étude, 6 patients n'ayant pas répondu au traitement par prednisone et azathioprine ont secondairement été traités par rituximab avec un suivi de 72 semaines avec une bonne tolérance et une diminution des transaminases et de l'inflammation histologique.(97)

- Autres traitements

Plusieurs autres traitements ont été utilisés dans des HAI réfractaires au traitement standard. Parmi eux, on peut citer l'infliximab, le sirolimus. (98) Une étude parue en 2014 a montré l'efficacité du sirolimus dans les HAI réfractaires au traitement standard. 5 patients, réfractaires au traitement initial ont été traités par sirolimus et suivis pendant un peu plus de six ans. Sur les cinq patients, une réponse complète a été obtenue pour deux patients.(99)

10-8- La transplantation hépatique

La transplantation hépatique est indiquée en cas d'hépatite fulminante ou sub-fulminante résistante à un traitement par corticoïdes à fortes doses et chez les patients intolérants ou réfractaires au traitement immunosuppresseur dont la maladie est au stade de cirrhose accompagnée de complications sévères. L'HAI représente 4% des indications de transplantation hépatique en Europe. (100) Les résultats à long terme après transplantation hépatique sont excellents. Le taux de survie après transplantation est de 80 à 92% à 5 ans et de 75% à 10 ans. (101) Malgré le traitement immunosuppresseur après transplantation hépatique, il existe un risque de récurrence de la maladie. Le taux de rechute après transplantation est évalué à 42%. Cette récurrence serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou par un greffon présentant un haplotype HLA DR3. Ces récurrences sont en général contrôlées par un ajustement du traitement immunosuppresseur et conduisent rarement vers une cirrhose ou une insuffisance de greffon.

11-Hépatite auto-immune et Fibroscan® et ARFI®

L'élastométrie par Fibroscan® est un examen non invasif permettant de quantifier la fibrose hépatique. Elle repose sur l'évaluation de l'élasticité du foie par la mesure de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde de choc. Elle est utilisée comme moyen non invasif de diagnostic et de quantification de la fibrose hépatique. La vitesse de propagation de l'onde de choc est proportionnelle à l'élasticité du foie (donc à sa dureté) qui est un excellent reflet de la fibrose hépatique. Il s'agit d'un examen simple utilisé surtout dans le suivi des hépatites chroniques virales. Quelques études ont étudié le Fibroscan® dans les HAI. Ces études montrent en général un intérêt mais il s'agit d'études de faible effectif. Ainsi une étude chinoise publiée en 2011 a étudié l'intérêt du Fibroscan® chez les patients suivis pour une HAI. Dans cette étude, 30 patients suivis pour une HAI avaient un Fibroscan® et les résultats étaient comparés à ceux de la ponction biopsie hépatique. Les résultats du Fibroscan® étaient globalement corrélés aux résultats histologiques. Pour un patient, le Fibroscan® n'a pu être réalisé du fait d'un indice de masse corporelle trop élevé. Du fait de ces limites, le Fibroscan® n'est pour le moment pas recommandé pour l'évaluation de la fibrose dans les HAI. (102)

Des techniques d'élastographie innovantes ont été développées avec notamment l'élastographie en mode ARFI® (Acoustic Radiation Force Impulse) pour le diagnostic non-invasif de fibrose hépatique. L'élastographie en mode ARFI® consiste à générer une onde de cisaillement en focalisant une impulsion ultrasonore dans une zone précise à explorer. Peu d'études ont étudié cette nouvelle technique dans les HAI. Une étude italienne a étudié l'intérêt de l'élastographie dans les hépatopathies auto-immunes notamment les HAI. Dans cette étude de faible effectif (9 patients et 11 patients contrôles), 2 présentaient une HAI et 3 avaient une forme mixte HAI et CBP. Les résultats de l'élastographie en mode ARFI® ont été comparés à ceux de la biopsie et aux patients contrôles. L'élastographie était significativement plus élevée chez les patients malades par rapport au groupe contrôle. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour valider ces constatations et établir une corrélation entre les mesures de l'élastographie et les stades de fibrose. Il s'agit donc d'une possible technique prometteuse pour évaluer de manière non invasive la fibrose. (103)

12-Hépatite auto-immune et carcinome hépato-cellulaire

Un carcinome hépato-cellulaire (CHC) survient chez 4% des patients ayant une HAI de type 1 et la probabilité à 10 ans de développer un CHC est de 2.9%. Ce risque est plus élevé chez les hommes, ayant une hypertension portale et une cirrhose évoluant depuis plus de 10 ans. Il est donc recommandé de réaliser une échographie semestrielle chez les patients présentant une cirrhose auto-immune à la recherche d'un CHC. (104) (105) (106) (107)

Une étude japonaise rétrospective avec 180 patients parue en 2012 a étudié les facteurs prédictifs d'apparition d'un CHC dans les HAI. Les deux facteurs prédictifs de CHC retrouvés étaient la présence d'une cirrhose au diagnostic et un taux anormal d'ALAT. (108)

Deuxième partie:

Prise en charge des hépatites auto-immunes: Etude rétrospective de 91 patients consécutifs sur 20 ans

1- Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) est caractérisée par une inflammation chronique du foie, des lésions d'hépatite d'interface sur la biopsie hépatique, une hypergammaglobulinémie et la présence d'auto-anticorps. Dans les années 1970, trois études ont montré l'intérêt d'un traitement par corticoïdes, seul ou en association avec l'azathioprine, sur la survie des patients ayant une HAI. (70) (75) Ainsi, en 1972, Soloway et al montraient dans une étude randomisée contrôlée, l'efficacité d'un traitement par corticoïdes, seul ou en association avec l'azathioprine, sur la normalisation des tests hépatiques et immunologiques, sur le contrôle des lésions histologiques hépatiques et sur la survie globale. (71) En 1995, Johnson et al montraient l'efficacité de l'azathioprine comme traitement d'entretien des HAI.(76) Depuis 1995, un seul essai contrôlé randomisé a été réalisé: en 2010, suggérant la supériorité du budésonide par rapport à la prednisone, en association avec l'azathioprine, dans le traitement des HAI.(85)

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études sur la physiopathologie, les méthodes diagnostiques et le traitement des HAI ont été publiées. Les mécanismes de la réponse immunitaire dans les HAI ont été précisés. Il est ainsi établi qu'il existe des interactions entre immunité, facteurs génétiques, infections virales ou certaines prises médicamenteuses. Les critères diagnostiques ont été standardisés. Des scores diagnostiques ont été mis au point puis affinés comme le score révisé de l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) en 1999. (43) En 2008, un autre score simplifié a été proposé (score simplifié de 2008). (62)

Les progrès de l'immunologie ont permis de découvrir d'autres types d'auto-anticorps associés aux HAI: anticorps anti-Soluble Liver Antigen (anti-SLA), anticorps anti-Liver Cytosol 1 (anti-LC1), anticorps anti-lactoferrine.(37) Ces nouveaux auto-anticorps permettent de poser le diagnostic d'HAI dans les formes non typiques ou si les anticorps conventionnels ne sont pas présents.

Depuis 20 ans, des formes mixtes associant HAI et cirrhose biliaire primitive (CBP) ou HAI et cholangite sclérosante primitive (CSP) ont été décrites. Des critères diagnostiques pour ces formes mixtes ont été proposés.(69)(65) Le recours à la bili-IRM permet le diagnostic non invasif des CSP associées.

L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique pourrait également être utile dans la prise en charge des HAI. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) permettrait de limiter le recours à la ponction-biopsie hépatique (PBH) dans certains cas. (102)

De nouveaux immunosuppresseurs, initialement utilisés en transplantation, ont été évalués dans l'HAI, notamment dans les formes résistantes au traitement standard par corticoïdes et azathioprine. L'intérêt de la ciclosporine, du tacrolimus, du mycophénolate mofétil (MMF), du rituximab et même du sirolimus a été suggéré par des études, le souvent sur un petit nombre de patients. (89)(93)(95)(97)(99) Ces nouveaux traitements permettent aujourd'hui d'avoir un arsenal thérapeutique plus large pour obtenir une réponse complète chez la majorité des patients, y compris chez ceux n'ayant pas répondu au traitement standard.

Ainsi, depuis les études princeps de Soloway en 1972 et de Johnson en 1995, qui ont défini la prise en charge des HAI, de nombreux progrès ont été réalisés. Ont-ils révolutionné la prise en charge des HAI ou simplement permis des améliorations limitées ?

L'objectif de cette étude monocentrique rétrospective était de préciser les caractéristiques cliniques, immunologiques ainsi que la nature, l'efficacité et la tolérance des traitements chez des patients récemment pris en charge pour une HAI, pour apprécier l'évolution des pratiques courantes, quarante ans après l'étude de Soloway et vingt ans après celle de Johnson.

2- Patients et méthodes

2-1- Patients

Tous les dossiers des patients pris en charge pour une HAI entre octobre 1994 et février 2013 dans le service d'hépatologie au CHU de Nantes ont été revus. Seuls les patients dont le diagnostic et la prise en charge initiale ont été réalisés dans notre centre, ont été inclus.

2-2-Critères diagnostiques

- *Scores HAI*

Les scores diagnostiques d'HAI (score révisé de 1999 pré et post-traitement selon l'IAIHG ainsi que le score simplifié de 2008) ont été calculés.

- *Critères des formes mixtes*

Le diagnostic des formes mixtes HAI-CBP ou HAI-CSP a été posé selon les critères proposés par Chazouillères et al. (65)(69)

2-3-Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques

- *Clinique*

Les informations suivantes ont été relevées: l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'IMC (Indice de Masse Corporelle = poids en kilogrammes / taille en m²), l'existence de maladies auto-immunes associées lors du diagnostic, la consommation d'alcool, le mode de révélation, la date des premiers symptômes.

Les formes à présentation aiguë étaient définies par l'apparition récente (inférieure à 30 jours) d'un ictère ou d'une fatigue associés à un taux de transaminases supérieur à dix fois la limite supérieure de la normale.

Les formes graves étaient définies par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50%.

- *Bilan biologique*

Pour chaque patient, les tests hépatiques, le dosage des gammaglobulines, des immunoglobulines G (IgG), et les résultats des sérologies virales B et C ont été relevés.

- *Auto-anticorps*

La recherche des auto-anticorps anti-nucléaires (AAN), anti-muscles lisses (AML), anti-Liver Kidney Microsomal type 1 (anti-LKM1) et anti-mitochondries a été effectuée par immunofluorescence indirecte sur des coupes histologiques de foie, de rein et d'estomac de rats. Le seuil de positivité était de 1/80 pour les AAN et AML et de 1/40 pour les anti-LKM1. L'absence d'auto-anticorps (AAN, AML et anti-LKM1) définissait les formes séro-négatives.

- *Imagerie*

Les résultats de l'échographie initiale, d'une éventuelle bili-IRM et d'un Fibroscan® ont été recherchés.

2-4- Caractéristiques histologiques

Sur chaque ponction-biopsie hépatique (PBH), la présence d'une hépatite d'interface, d'un infiltrat lympho-plasmocytaire, de rosettes, d'une nécrose lobulaire, de lésions biliaires, d'une fibrose était notée. Il n'y pas eu de relecture centralisée des PBH.

2-5- Traitements et réponse au traitement

Les différentes lignes de traitement ont été relevées ainsi que la réponse et la tolérance.

Une réponse complète au traitement était définie par une normalisation des transaminases.

Une réponse partielle était définie par un taux de transaminases inférieur à deux fois la limite supérieure de la normale.

La rechute était définie par une ré-augmentation du taux sérique des transaminases au-dessus de deux fois la limite supérieure de la normale chez des patients en réponse complète ou partielle.

L'absence de réponse était définie par un taux de transaminases restant supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale sous traitement.

2-6- Analyse statistique

Les valeurs qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les valeurs quantitatives en moyenne. Pour comparer les variables qualitatives, il a été utilisé le test du Chi². Pour comparer les variables quantitatives avec une distribution normale, il a été utilisé le test *t* de Student. Pour comparer les variables quantitatives à distribution non normale, il a été utilisé le test non paramétrique U de Mann-Whitney. Le seuil de significativité était $p < 0.05$.

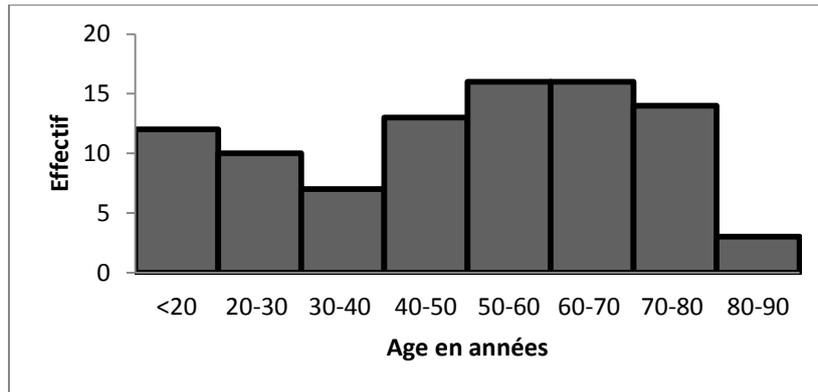
Le logiciel statview 5 a été utilisé pour les analyses statistiques.

3- Résultats

3-1-Population de l'étude

Quatre-vingt onze patients ont été inclus. Il s'agissait de 22 hommes (24.2%) et de 69 femmes (75.8%). Le sex ratio Homme/Femme était de 1/3.2 . L'âge moyen au moment du diagnostic était de 49 ans (± 20.5). Vingt-cinq patients (27.5%) avaient plus de 65 ans lors du diagnostic.

Figure n°1: Répartition des HAI selon l'âge au diagnostic



HAI: Hépatite auto-immune

3-2- Caractéristiques cliniques

Le poids moyen était de 63.3kg. L'IMC était en moyenne de 23.7kg/m² (± 5 , médiane 23.5). Quatre patients (4.4%) étaient obèses avec un IMC supérieur à 30 kg/m².

- *Mode de découverte et délai diagnostique*

Le diagnostic a été posé lors de l'exploration de perturbations des tests hépatiques chez des patients asymptomatiques dans 45.1% des cas. Le délai diagnostique était alors en moyenne de 231,6 jours (± 487 , médiane 56 jours). Les formes à présentation aiguë étaient observées chez 16 patients (17.6%).

- *Alcool*

Deux patients (2.2%) avaient une consommation d'alcool supérieure à 60g/jour. Trente et un patients (34.1%) avaient une consommation d'alcool non excessive selon les normes OMS et 55 patients (60.4%) étaient abstinents. Chez 3 patients, la consommation d'alcool n'a pas pu être déterminée.

- *Médicaments*

Pour 6 patients (6.6%), le diagnostic initialement retenu était celui d'une hépatite médicamenteuse. Pour 3 d'entre eux, les médicaments incriminés étaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens : diclofénac, ibuprofène et célécoxib (Celebrex®). Les 3 autres médicaments étaient de l'atorvastatine dans deux cas et du diacéréline (Art 50 ®) dans un cas.

- *Maladies auto-immunes associées lors du diagnostic*

Trente-trois maladies auto-immunes ont été recensées chez 29 patients (31.9%). (tableau n°1)
 Un patient avait à la fois un syndrome de Raynaud et une dysthyroïdie, un autre avait un syndrome de Raynaud et une sclérodermie et un patient avait à la fois un syndrome de Raynaud, une sclérodermie et une dysthyroïdie.

Tableau n°1: Maladies auto-immunes associées (n=33)

Maladies auto-immunes associées	Nombre (%)
Dysthyroïdie	10 (11)
Syndrome de Raynaud	7 (7.7)
Polyarthrite inflammatoire	6 (6.6)
Diabète type 1	2 (2.2)
Sclérodermie	2 (2.2)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1 (1.1)
Pancréatite auto-immune	1 (1.1)
Rectocolite hémorragique	1 (1.1)
Maladie de Crohn	1 (1.1)
Sarcoïdose	1 (1.1)
Lupus systémique	1 (1.1)

3-3- Caractéristiques radiologiques

- *Echographie (tableau 2)*

Quatre-vingt trois patients (91.2%) ont eu une échographie abdominale au moment du diagnostic. Les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau n°2: Caractéristiques de l'échographie abdominale initiale

	Nombre
Normale	49
Splénomégalie	16
Dysmorphie hépatique	11
Ascite	6
Hépatomégalie	4
Anomalies vésiculaires (lithiases, polype vésiculaire..)	4
Nodule hépatique	1
Stéatose	1
Kyste pancréatique	1

- *Bili-IRM au diagnostic*

Vingt patients (22%) ont eu une bili-IRM au moment du diagnostic. Sur cette IRM, 2 patients avaient des signes de CSP et 14 patients (70%) avaient une bili-IRM normale. Les autres anomalies observées étaient un aspect discrètement irrégulier des voies biliaires intra-hépatiques (n=1), un foie dysmorphique (n=1), des kystes biliaires (n=1) et des lithiases vésiculaires (n=1).

3-4- Caractéristiques biologiques

- *Bilan biologique au diagnostic*

Les caractéristiques biologiques au moment du diagnostic, selon le mode de présentation, sont présentées dans le tableau 3.

Tableau n°3 : Caractéristiques du bilan biologique lors du diagnostic selon le mode de présentation

Variables, moyenne ± DS ou n (%)	Patients asymptomatiques n= 41	Ictère n=31	Asthénie n=12	Ascite n=4	Autres * n=3
ASAT (UI/L)	309 ± 423	945 ± 545	256 ± 280	139 ± 135	91 ± 30
ALAT (UI/L)	342 ± 521	1050 ± 877	189 ± 171	243 ± 238	99 ± 51
ASAT ou ALAT >10N	12 (29.3)	27 (87.1)	4 (33.3)	2 (50)	0
GGT (UI/L)	317 ± 306	277 ± 305	226 ± 312	406 ± 445	127 ± 134
PAL (UI/L)	257 ± 276	281 ± 315	210 ± 199	619 ± 857	301 ± 320
Bilirubine totale (µmol/L)	46 ± 61	213 ± 164	52 ± 68	172 ± 263	39 ± 38
Bilirubine totale > 100 µmol/L	5 (12.2)	20 (64.5)	2 (16.7)	1 (25)	0
Gammaglobulines (g/L)	19.2 ± 7.4	22.4 ± 12.6	23.5 ± 13.2	12.1 ± 4.7	30.8 ± 18.6
TP (%)	85 ± 17	64 ± 23	75 ± 23	95 ± 6	80 ± 18
TP < 50%	0	9 (29)	1 (8.3)	0	0

Moy: moyenne, DS: déviation standard, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline, TP: taux de prothrombine

** Autres: prurit, malaise et splénomégalie*

- *Bilan immunologique au diagnostic (tableau 4)*

Soixante-dix-sept patients (84.6%) avaient au moins un auto-anticorps détectable (tableau n°4).

Aucun patient n'a eu de typage HLA. Aucun dosage d'anticorps anti-LC1 n'a été réalisé.

Tableau n°4: Caractéristiques du bilan immunologique au moment du diagnostic

Auto-anticorps	Nombre d'anticorps positifs / nombre de patients testés, (%)
AAN	60/88, (68.2)
AML	36/88, (40.9)
Anti-mitochondries	6/83, (7.2)
Anti-LKM1	3/82, (3.7)
Anti-SLA	5/36, (13.9)
ANCA	2/20, (10)
Auto-anticorps négatifs	14/91, (15.4)

AAN: anticorps anti-nucléaire, AML: anticorps anti-muscle lisse, Ac anti-LKM1: anticorps anti-liver kidney microsomal de type 1, Anti-SLA: anticorps Anti-soluble liver antigen, ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

- *Bilan virologique*

La sérologie VHB (antigène HBs) était négative pour tous les patients. Deux patients (2.2%) avaient une sérologie VHC positive mais la recherche d'ARN viral était négative.

3-5-Caractéristiques histologiques au moment du diagnostic

Quatre-vingt dix patients (98.9%) ont eu une PBH initiale, par voie transpariétale ou par voie transjugulaire. Une hépatite d'interface était présente chez 72 patients (80%). 66 patients (73.3%) avaient à la fois un infiltrat lympho-plasmocytaire portal et une hépatite d'interface. (tableau 5)

Treize patients (14.4%) présentaient des signes de CBP associée (cholangite destructrice, ductopénie). Parmi les 16 patients suivis pour une cirrhose, 13 présentaient une cirrhose histologique dès la PBH initiale.

Tableau n°5: Caractéristiques histologiques de la PBH réalisée lors du diagnostic (n=90)

	Nombre (%)
Hépatite d'interface	72 (80)
Infiltrat portal	78 (86.7)
Infiltrat lobulaire	61 (67.8)
Présence de polynucléaires éosinophiles	31 (34.4)
Rosettes	8 (8.9)
Cellules géantes	3 (3.3)
Nécrose de collapsus	13 (14.4)
Lésions biliaires associées :	
• Prolifération néo-ductulaire	21 (23.3)
• Cholestase	9 (10)
• Cholangite destructrice, ductopénie, granulome épithélioïde, lésions florides	13 (14.4)
• Fibrose péricanalaire concentrique	3 (3.3)
Stéatose	5 (5.6)
Fibrose	
• Pas de fibrose	1 (1.1)
• Fibrose sans septa	50 (55.6)
• Fibrose avec septas	26 (28.9)
• Cirrhose	13 (14.4)

3-6-Scores d'hépatite auto-immune

Les scores diagnostiques ont été calculés chez tous les patients (tableau 6 et 7).

Tableau n°6: Score révisé selon l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) (n=91)

Score HAI selon l'IAIHG	Pré-traitement	Post-traitement
HAI certaine, n (%)	30 (33)	32 (35.2)
HAI probable, n (%)	56 (61.5)	48 (52.7)
Pas d'HAI, n (%)	5 (5.5)	11 (12.1)

HAI: hépatite auto-immune

HAI certaine si score > 15 pré-traitement et >17 en post-traitement

HAI probable si score entre 10 et 15 en pré-traitement et entre 12 et 17 en post-traitement

Tableau n°7: Score HAI selon le score simplifié (n=91)

Score HAI simplifié	Nombre (%)
HAI certaine (≥ 7)	23 (25.3)
HAI probable (≥ 6)	53 (58.2)
Pas d'HAI (< 6)	15 (16.5)

HAI: hépatite auto-immune

- *Comparaison entre les scores (tableau 8)*

Les 2 scores (simplifié et selon l'IAIHG) étaient identiques chez 42 patients (46.2%). Le diagnostic d'HAI était probable dans 30 cas et certain dans 12 cas.

Chez 3 patients, les 2 scores étaient trop faibles pour retenir le diagnostic d'HAI. Il s'agissait d'une HAI séro-négative dans tous les cas avec une forme mixte associée dans deux cas. Un patient avait une cirrhose. Les trois avaient une PBH compatible avec le diagnostic d'HAI. Deux de ces trois patients ont secondairement eu des anticorps positifs .

Tableau n°8: Comparaison entre les scores (n=91)

	Nombre (%)
HAI certaine selon les 2 scores	12 (13.2%)
HAI probable selon les 2 scores	30 (33%)
Discordance entre les 2 scores	46 (50.5%)
Pas d'HAI selon les 2 scores	3 (3.3%)

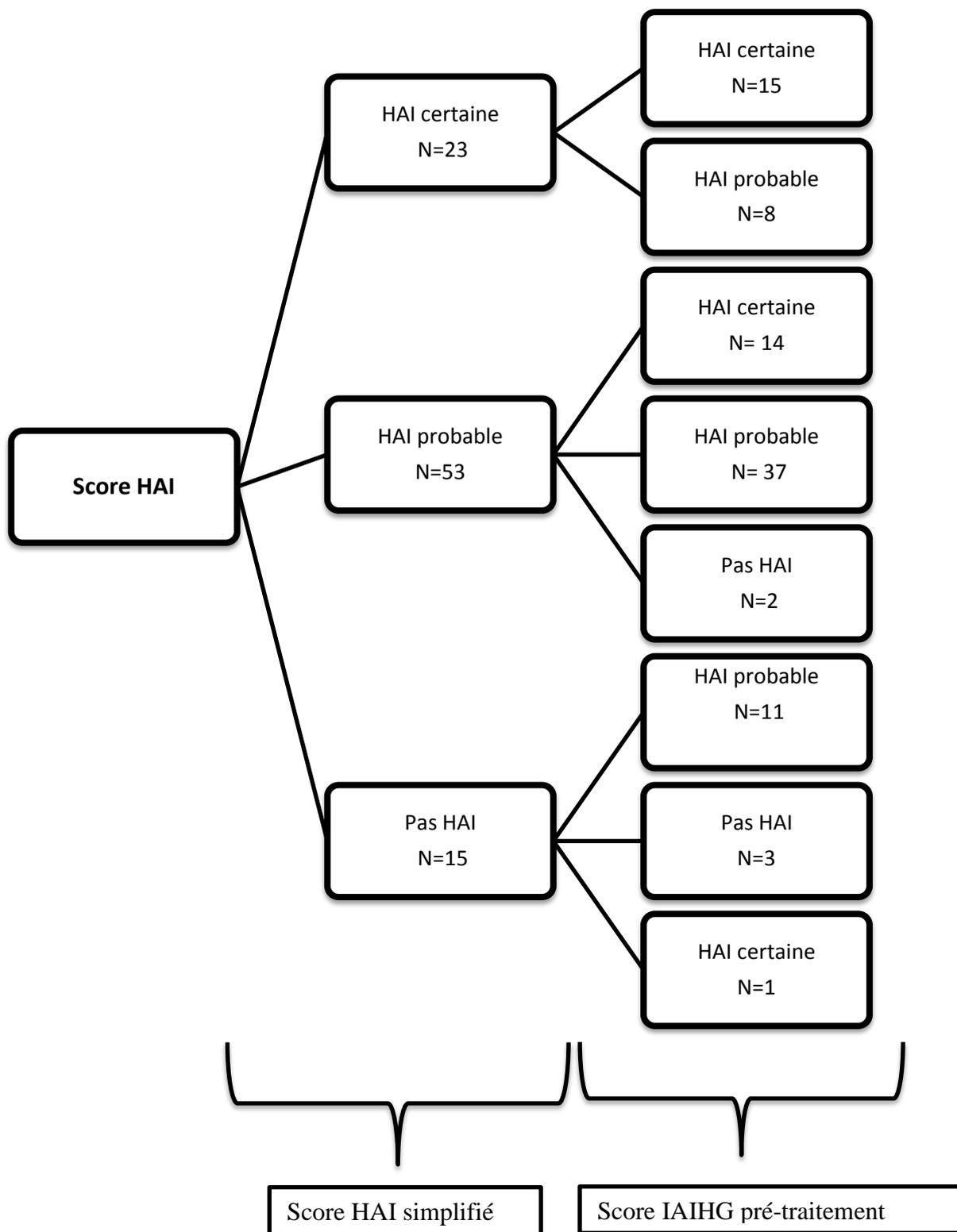
HAI: hépatite auto-immune

Discordance entre les 2 scores: HAI probable, certaine ou pas d'HAI selon les 2 scores

Vingt et un patients avaient un score simplifié d'HAI probable (supérieur ou égal à 6), sans intégrer les données histologiques. Parmi eux, 85.7% (18) avaient à la fois une hépatite d'interface et un infiltrat portal, tous avaient l'un ou l'autre. La PBH montrait une forme mixte associée dans 3 cas (14.3%). Cette forme mixte était une association HAI-CSP pour deux patients, qui avait été suspectée avant la biopsie par les résultats de la bili-IRM.

Les discordances entre le score HAI simplifié et le score de l'IAIHG pré-traitement sont montrées dans la figure n°2.

Figure n°2: Comparaison entre les résultats du score HAI simplifié et ceux du score pré-traitement révisé de l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)



HAI: hépatite auto-immune

3-7- Etude des différentes formes cliniques

- *Hépatites séro-négatives*

Quatorze patients (15.4%) avaient une forme d'HAI séro-négative. Quatre de ces patients (28.6%) ont secondairement eu des anticorps positifs au cours du suivi.

Les HAI séro-négatives avaient un score diagnostique simplifié significativement plus faible ($p < 0.001$).

Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les patients atteints d'une forme séro-négative et les autres.

(cf Annexe 1 sur les caractéristiques des HAI séro-négatives)

- *Formes du sujet de plus de 65 ans (tableau 9)*

Vingt-cinq patients (27.5%) avaient plus de 65 ans au moment du diagnostic. Il s'agissait le plus souvent de femmes ($p = 0.0265$). L'atteinte histologique était plus marquée chez ces patients, avec un score d'Ishak significativement plus élevé chez les sujets âgés de plus de 65 ans ($p = 0.0141$). Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

Tableau n°9: Caractéristiques des HAI du sujet de plus de 65 ans (n=91)

	HAI chez les plus de 65 ans n= 25	HAI chez les moins de 65 ans n = 66	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	2/23	20/46	0.0265
IMC moyen (kg/m²)	23	24.1	0.3038
Age moyen en années	73	40	<0.001
+ 65 ans (%)	25 (100)	0	
Maladies auto-immunes, n (%)	10 (40)	23 (34.8)	0.6026
Délai diagnostique (en jours)	167	255	0.4697
Mode de découverte			
- Asymptomatique, n (%)	11 (44)	30 (45.5)	0.3531
- Ictère, n (%)	6 (24)	25 (37.9)	
- Asthénie, n (%)	5 (20)	7 (10.6)	
- Ascite, n (%)	2 (8)	2 (3)	
- Autres, n (%)	1 (4)	2 (3)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	413 ± 394	538 ± 586	0.3246
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	327 ± 292	636 ± 811	0.0670
ASAT ou ALAT > 10 N, n (%)	13 (52)	32 (48.5)	0.7647
GGT (UI/L), (moy ± DS)	324 ± 359	280 ± 293	0.5576
PAL (UI/L), (moy ± DS)	356 ± 465	251 ± 262	0.2283
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	127 ± 141	107 ± 143	0.5641
Bilirubine totale > 100µmol/L, n (%)	10 (40)	18 (27.3)	0.2943
IgG (g/L), (moy ± DS)	25.4 ± 12.2	22.1 ± 12.3	0.3533
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	23 ± 12.7	20 ± 9.9	0.2947
TP (%), (moy ± DS)	80 ± 22	73 ± 23	0.2818
TP < 50%, n (%)	2 (8)	8 (12.1)	0.5640
Score HAI simplifié < 6, n (%)	6 (24)	9 (13.6)	0.2343
Forme séro-négative, n (%)	4 (16)	10 (15.2)	0.9202
Formes mixtes, n (%)	6 (24)	11 (16.7)	0.4230
Score d'Ishak moyen	14	11	0.0141
Cirrhose, n (%)	6 (24)	10 (15.2)	0.3223
Réponse au traitement initial:			0.6141
- Complète, n (%)	19 (76)	50 (75.8)	
- Partielle, n (%)	2 (8)	8 (12.1)	
- Absente, n (%)	0	3 (4.5)	
- Indéterminée, n (%)	3 (12)	4 (6.1)	
- Pas de traitement	1 (4)	1 (1.5)	
Rechute, n (%)	5 (20)	23 (34.8)	0.2193
Etat aux dernières nouvelles:			0.9109
- Réponse complète, n (%)	18 (72)	48 (72.7)	
- Réponse partielle, n (%)	2 (8)	7 (10.6)	
- Pas de réponse, n (%)	1 (4)	6 (9.1)	
- Indéterminée, n (%)	3 (12)	4 (6.1)	
- Pas de traitement, n (%)	1 (4)	1 (1.5)	
Mortalité, n (%)	2 (8)	4 (6.1)	0.7393

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

- *Cirrhoses auto-immunes (tableau 10)*

Seize patients (17.6%) avaient une cirrhose, dont 13 prouvées histologiquement lors de la PBH initiale.

Chez les patients avec cirrhose, l'activité des ASAT ($p=0.0358$), des ALAT ($p=0.0294$) et des GGT ($p=0.0477$) était plus élevée. Le taux de prothrombine était significativement plus bas ($p=0.0221$).

La mortalité était plus élevée chez les patients au stade de cirrhose par rapport aux non cirrhotiques ($p =0.0011$).

Tableau n°10: Caractéristiques des HAI avec cirrhose (n=91)

	Cirrhoses auto-immunes n= 16	HAI non cirrhotiques n= 75	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	4/12	18/57	0.9324
IMC moyen(kg/m ²)	24	23.7	0.8523
Age moyen en années	55.8	47.6	0.1452
+ 65 ans, n (%)	6 (37.5)	19 (25.3)	0.3223
Maladies auto-immunes, n (%)	6 (37.5)	27 (36)	0.5944
Délai diagnostique (en jours)	192	240	0.7403
Mode de découverte :			0.0702
- Asymptomatique, n (%)	6 (37.5)	35 (46.7)	
- Ictère, n (%)	3 (18.8)	28 (37.3)	
- Asthénie, n (%)	4 (25)	8 (10.7)	
- Ascite, n (%)	2 (12.5)	2 (2.7)	
- Autres, n (%)	1 (6.2)	2 (2.7)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	247 ± 232	559 ± 573	0.0358
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	197 ± 157	626 ± 769	0.0294
ASAT ou ALAT > 10 N, n (%)	4 (25)	41 (54.7)	0.0312
GGT (UI/L), (moy ± DS)	138 ± 98	324 ± 331	0.0477
PAL (UI/L), (moy ± DS)	164 ± 154	305 ± 354	0.1403
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	87 ± 98	118 ± 150	0.4556
Bilirubine totale > 100µmol/L, n (%)	4 (25)	24 (32)	0.5028
IgG (g/L), (moy ± DS)	28.5 ± 13.2	22.1 ± 12	0.1529
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	22.8 ± 11.8	20.5 ± 10.7	0.5168
TP (%),(moy ± DS)	61 ± 17	78 ± 23	0.0221
TP < 50%, n (%)	2 (12.5)	8 (10.7)	0.8139
Score HAI simplifié < 6, n (%)	2 (12.5)	13 (17.3)	0.6362
Forme séro-négative, n (%)	1 (6.2)	13 (17.3)	0.2646
Formes mixtes, n (%)	1 (6.2)	16 (21.3)	0.1599
Score Ishak moyen	14.2	11	0.0165
Cirrhose, n (%)	16 (100)	0	
Réponse au traitement initial:			0.1627
- Complète, n (%)	9 (56.2)	60 (80)	
- Partielle, n (%)	3 (18.8)	7 (9.3)	
- Absente, n (%)	3 (18.8)	0	
- Indéterminée, n (%)	1 (6.2)	6 (8)	
- Pas de traitement	0	2 (2.7)	
Rechute, n (%)	3 (18.8)	25 (33.3)	0.2268
Etat aux dernières nouvelles:			0.1541
- Réponse complète, n (%)	9 (56.2)	57 (76)	
- Réponse partielle, n (%)	3 (18.8)	6 (8)	
- Pas de réponse, n (%)	3 (18.8)	4 (5.3)	
- Indéterminée, n (%)	1 (6.2)	6 (8)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.7)	
Mortalité, n (%)	4 (25)	2 (2.7)	0.0011

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

- *Formes mixtes*

Dix-sept malades (18.7%) présentaient une forme mixte. Dans 13 cas (76.5%), il s'agissait d'une forme mixte HAI/CBP. Quatre avaient des anticorps anti-mitochondries positifs, tous avaient une histologie compatible et 7 avaient une cholestase biologique. Dans 4 cas (23.5%), il s'agissait d'une forme mixte HAI/CSP. Deux avaient une bili-IRM compatible et trois avaient une histologie compatible. Trois avaient une cholestase et un avait une maladie de Crohn associée. Les patients avec une forme mixte étaient plus asymptomatiques ($p=0.0225$). Ils avaient un taux d'ASAT significativement plus faible ($p=0.0250$) par rapport au reste de la population. L'atteinte histologique était moins marquée ($p=0.0441$), et le score diagnostique simplifié plus faible ($p=0.0204$) par rapport aux autres patients.
(cf Annexe 2: Caractéristiques des formes mixtes)

- *Formes graves*

Dix patients (11%) avaient une forme grave dès le diagnostic. Par rapport aux autres patients, c'était plus fréquemment des hommes ($p=0.0029$), avec un taux significativement plus élevé d'ASAT ($p=0.0013$), d'ALAT ($p=0.0069$), de bilirubine ($p=0.0027$), d'IgG ($p=0.0175$) et de gammaglobulines ($p=0.0159$). Le taux de prothrombine était plus bas ($p<0.001$). La mortalité était plus élevée dans les formes graves mais la différence n'était pas significative ($p=0.1477$). Neuf patients ont été traités d'emblée par corticoïdes et azathioprine et un patient a été traité par corticoïdes seul.
(cf Annexe 3: Caractéristiques des formes graves)

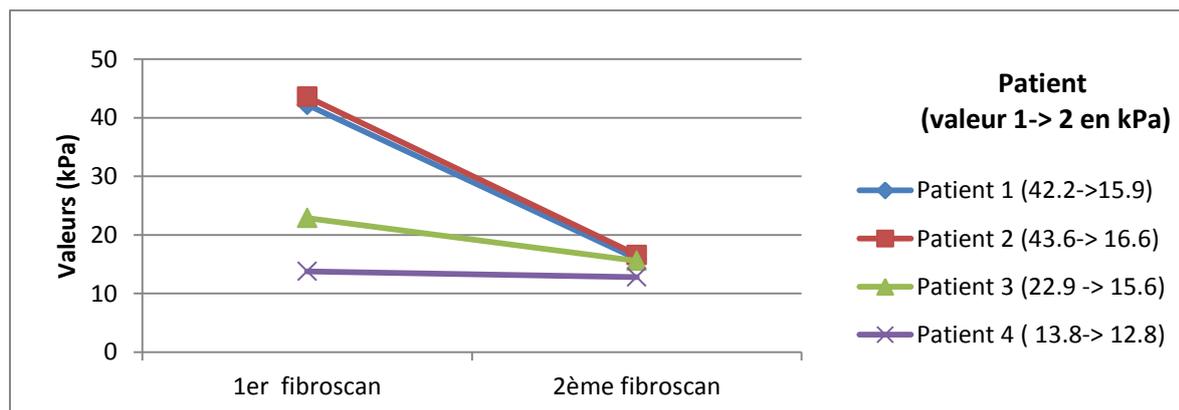
- *Formes aiguës*

Seize patients (17.6%) ont présenté une HAI à début aigu. Par comparaison aux autres patients, il s'agissait le plus souvent d'hommes ($p=0.0010$), plus jeunes au diagnostic ($p=0.0271$), avec moins de maladies auto-immunes associées ($p=0.0154$). Le taux de prothrombine était plus bas ($p=0.0058$). Il y avait moins de cirrhose ($p=0.0418$).
(cf Annexe 4: Caractéristiques des formes aiguës)

3-8- Evaluation par Fibroscan®

Seulement 4 patients (4.4%) ont eu une évaluation par Fibroscan® lors du diagnostic et à distance. Le deuxième Fibroscan® était réalisé en moyenne 544 jours après le premier. Pour deux d'entre eux (*patient 1 et 2*), le Fibroscan®, réalisé en période de réponse complète, s'était nettement amélioré. Pour les deux autres (*patients 3 et 4*), le second Fibroscan® a été fait lors d'une rechute et il n'y avait pas d'amélioration.

Figure 3: Evolution des valeurs du Fibroscan®



3-9- Traitement

- *Traitement initial*

Les 89 patients (97.8%) traités ont reçu initialement: 1° des corticoïdes (dont un avec du budésonide) et de l'azathioprine (n=45, 50.6%) ; 2° des corticoïdes, de l'azathioprine et de l'AUDC (n=29, 32.6%) ; 3° des corticoïdes seuls (n=5, 5.6%) ; 4° de l'azathioprine et de l'AUDC (n=3, 3.4%) ; 5° de l'AUDC seul (n=3, 3.4%) ; 6° des corticoïdes (dont un avec du budésonide) et de l'AUDC (n=2, 2.2%) ; 7° des corticoïdes et du MMF (n=2, 2.2%). L'azathioprine était débutée en même temps que les corticoïdes chez 49 patients. Chez les autres, l'azathioprine était introduite en moyenne 47 jours après. Parmi les 5 patients traités par corticoïdes seul, un avait une cirrhose décompensée avec un carcinome hépatocellulaire (CHC), un avait un mélanome évolutif et 3 avaient une atteinte modérée.

Deux patientes (69 et 29 ans), avec un diagnostic d'HAI probable, n'ont pas été traitées car l'activité et la fibrose étaient minimales.

- *Traitement de fond (tableau 11)*

Parmi les 89 patients traités, 78 (87.6%) ont reçu un traitement de fond, 4 n'en ont pas reçu et 7 ont été rapidement perdus de vue.

Vingt-trois patients (25.8%) ont été traités par azathioprine seul ; 14 patients (15.7%) par corticoïdes (dont un avec du budésonide), azathioprine et AUCD ; 14 patients (15.7%) par azathioprine et AUCD ; 7 patients (7.9%) par AUCD seul ; 6 patients (6.7%) par corticoïdes seuls ; 4 (4.5%) par corticoïdes (dont deux avec du budésonide) et AUCD ; 2 patients (2.2%) ont été traité au long cours par corticoïdes et azathioprine.

Vingt-neuf patients ont été traités au long cours par corticoïdes dont 4 par du budésonide. Parmi eux, 17 (58.6%) étaient en réponse complète aux dernières nouvelles.

47 des 83 patients initialement traités par corticoïdes (56.6%) ont pu secondairement arrêter les corticoïdes.

Huit patients ont été traités au long cours par des traitements « alternatifs » : un par du méthotrexate, cinq par du MMF (dont un avec du budésonide associé) et deux par du tacrolimus en association avec du MMF. Parmi eux, 5 étaient intolérants à l'azathioprine, les 3 autres étaient en échec du traitement standard.

Tableau n°11: Traitements au long cours (n=89)

Traitement au long cours	Nombre (%)
Azathioprine seul	23 (25.8)
Corticoïdes, Azathioprine et AUCD	14 (15.7)
Azathioprine et AUCD	14 (15.7)
AUCD	7 (7.9)
Corticoïdes seuls	6 (6.7)
Corticoïdes et AUCD	4 (4.5)
Corticoïdes et Azathioprine	2 (2.2)
Autres (traitements alternatifs)	8 (9)
Indéterminé	7 (7.9)
Aucun	4 (4.5)

AUCD : acide urso-désoxycholique

- *Transplantation hépatique (TH)*

Deux patients avec cirrhose ont eu une transplantation hépatique, 36 et 743 jours après le diagnostic. Ils ont été transplantés du fait d'une insuffisance hépatique aiguë. L'un est décédé des complications immédiates de la TH.

- *Tolérance du traitement*

Parmi les 77 patients traités initialement par azathioprine, il y a eu 8 arrêts (10.4%). Ces patients ont été arrêtés pour : oedème de Quincke (n=1, 1.3%), pancréatite (n=1, 1.3%), toxicités hématologiques (neutropénie) (n=3, 3.9%) et mauvaise tolérance digestive (n=3, 3.9%).

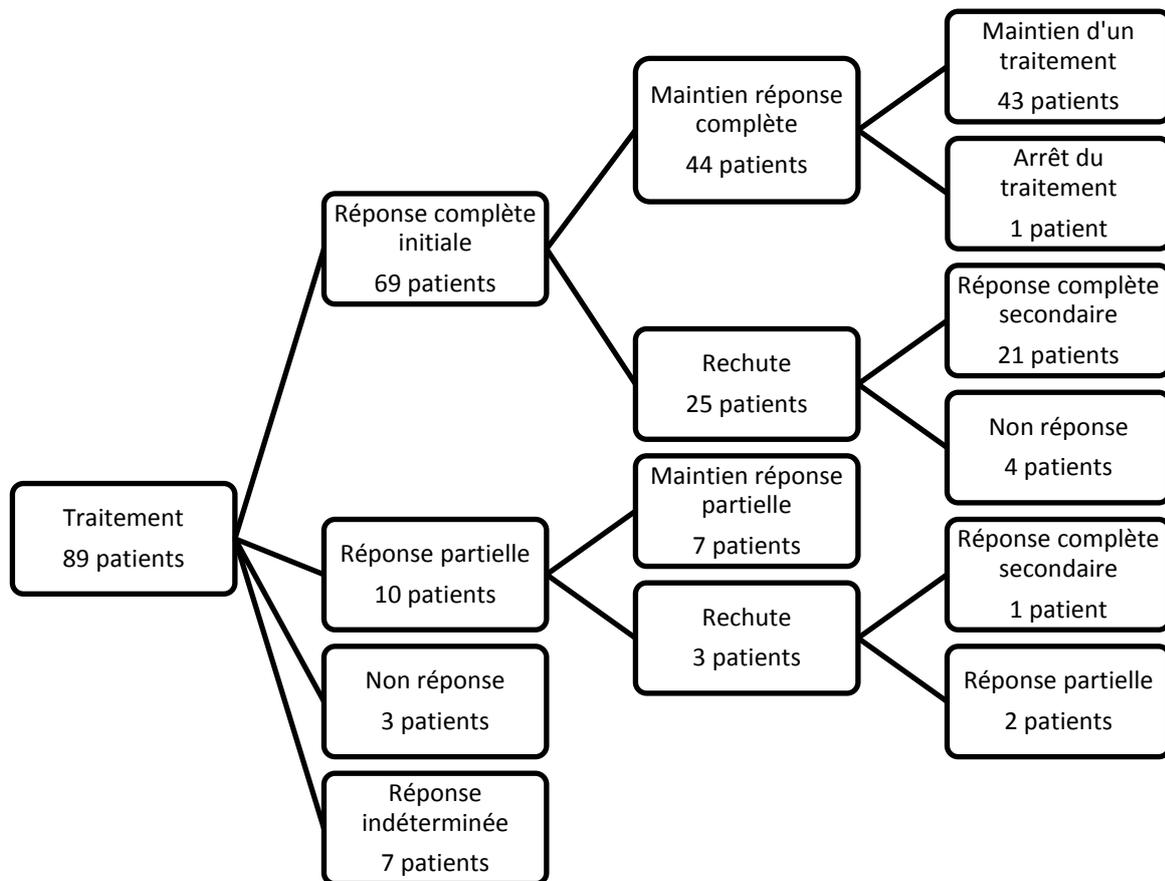
Un seul de ces patients a eu un dosage de Thiopurine méthyl-transférase (TPMT), qui était diminué.

Parmi les 5 patients traités par budésonide (un lors du traitement initial, un lors du traitement initial et du traitement de fond, 3 lors du traitement de fond), un patient a été arrêté du fait d'une intolérance digestive.

3-10-Réponse au traitement

Sur les 89 patients traités, 69 patients (77.5%) ont eu une réponse complète après le traitement initial.

Figure n°4: Réponse au traitement initial et état aux dernières nouvelles



- *Réponse complète d'emblée sans rechute secondaire*

Quarante-quatre patients (48.4%) ont répondu complètement après un premier traitement sans rechute au terme du suivi. Le délai moyen de réponse complète après instauration du traitement était de 185 jours (maximum 986 jours) soit six mois en moyenne.

- *Réponse partielle initiale*

Dix patients (11%) ont eu une réponse partielle après le traitement initial. Ils avaient un taux plus élevé d'IgG ($p=0.0005$), de PAL ($p=0.0283$), et de gammaglobulines ($p=0.0025$) par rapport aux patients ayant eu une réponse complète initiale.

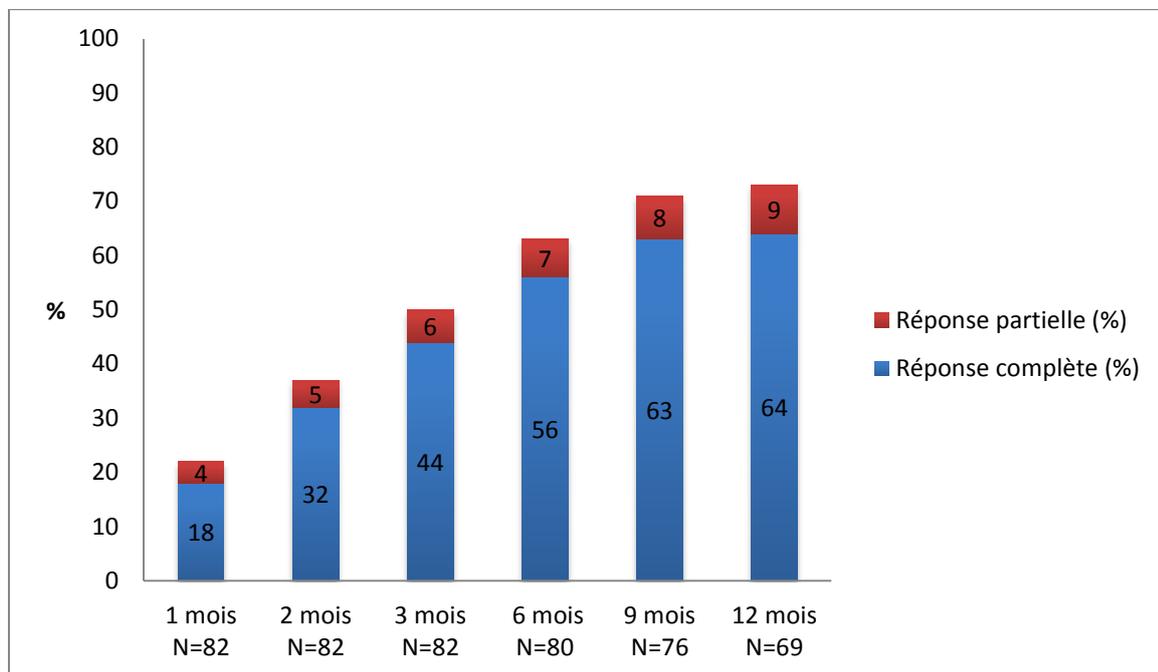
Parmi eux, trois ont présenté une rechute secondaire avec ré-ascension franche des transaminases. Le traitement de la rechute a permis une réponse complète pour un de ces patients. Les autres sont restés en réponse partielle au terme du suivi.

(cf Annexe 5 : Comparaison entre réponse partielle initiale et réponse complète initiale)

- *Délai de réponse complète et partielle*

La figure n°5 montre les délais d'obtention d'une réponse complète ou partielle parmi les patients traités et avec une réponse au traitement connue (n=82).

Figure n°5: Délai d'obtention d'une réponse complète ou partielle après traitement initial parmi les 82 patients traités et avec une réponse au traitement connue

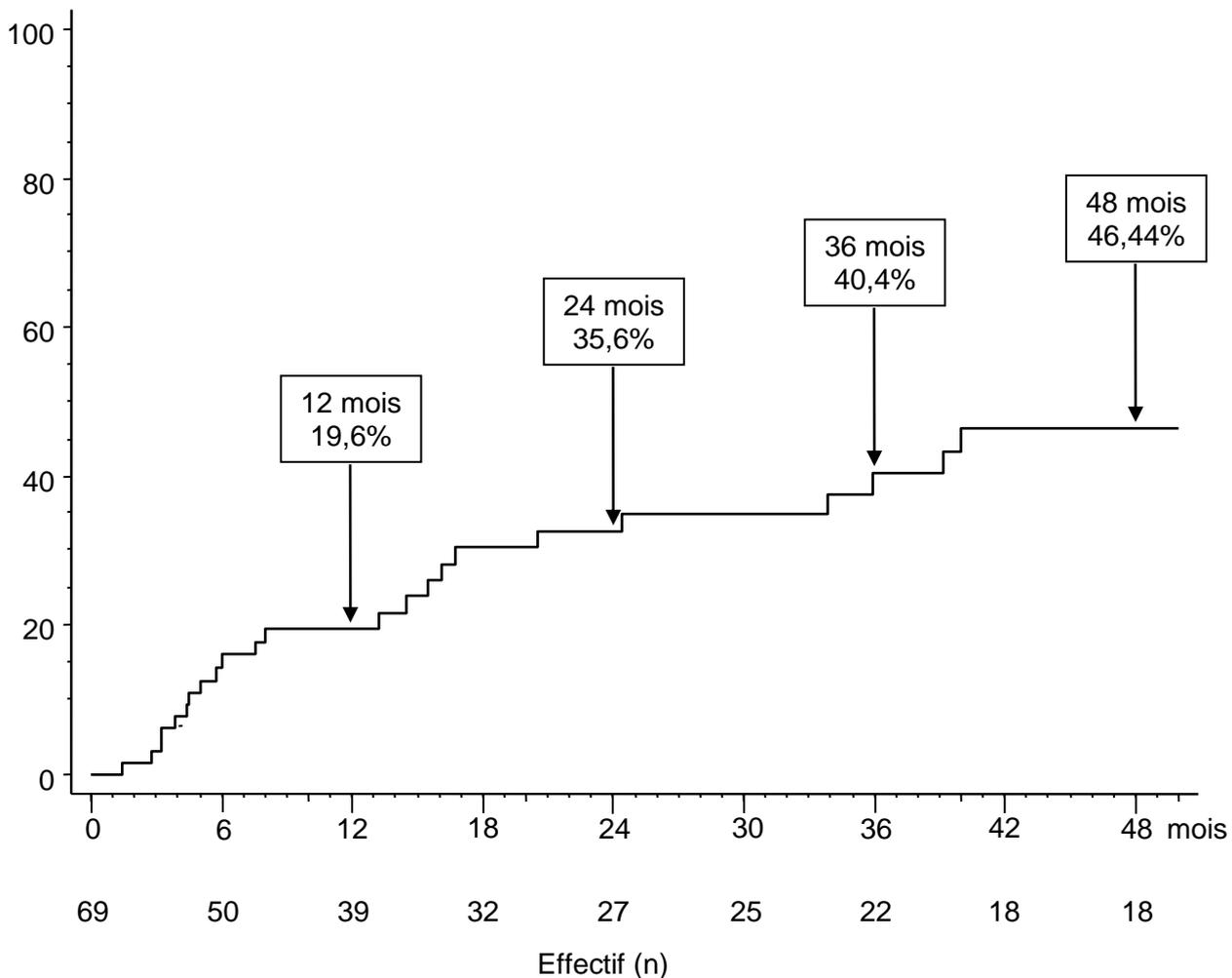


- *Rechute*

Vingt-cinq patients ont rechuté après avoir initialement répondu complètement au traitement, les 3 autres patients ont rechuté après avoir eu initialement une réponse partielle. (Figure 6) Six patients ont rechutés alors qu'ils n'étaient plus sous traitement. Les rechuteurs étaient plus fréquemment des femmes ($p=0.0370$). Il n'y avait pas d'autre facteur prédictif de rechute. (cf Annexe 6: Comparaison entre rechute après réponse complète initiale et réponse complète maintenue)

Figure 6: Figure actuarielle sur les rechutes après réponse complète

Rechute après rémission complète (%)



- *Rechute tardive*

Parmi les 28 patients ayant fait une rechute, 5 patients qui avaient eu une réponse complète, ont rechuté tardivement (plus de 3 ans après, au maximum 10 ans). Les 5 patients ont été traités initialement par corticoïdes et azathioprine. Les 5 patients ont eu une réponse complète après le traitement de la rechute tardive. Il n'y pas eu de nouvelle rechute.

- *Traitement et arthralgies*

Parmi les 6 patients présentant des poly-arthralgies, le traitement initial par corticoïdes a permis une amélioration dans tous les cas. Pour deux d'entre eux, à la diminution du traitement ou à l'arrêt de celui-ci, les douleurs articulaires ont ré-apparu, nécessitant la reprise d'un traitement par corticoïdes pour l'un et un changement de traitement pour l'autre.

- *Absence de réponse*

3 patients (3.3%) cirrhotiques n'ont pas répondu au traitement initial. Ils ont été traités initialement par des corticoïdes (seul pour un, avec de l'azathioprine et de l'AUDC pour le second et avec du MMF pour le troisième). Deux sont décédés.

3-11-Evolution histologique

Une PBH de contrôle a été réalisée chez 24 patients (26.4%), dans un délai moyen de 942 jours.

En cas de réponse complète, l'amélioration histologique était constante. (tableau 12).

Tableau n°12: Evolution histologique sur la seconde ponction-biopsie hépatique

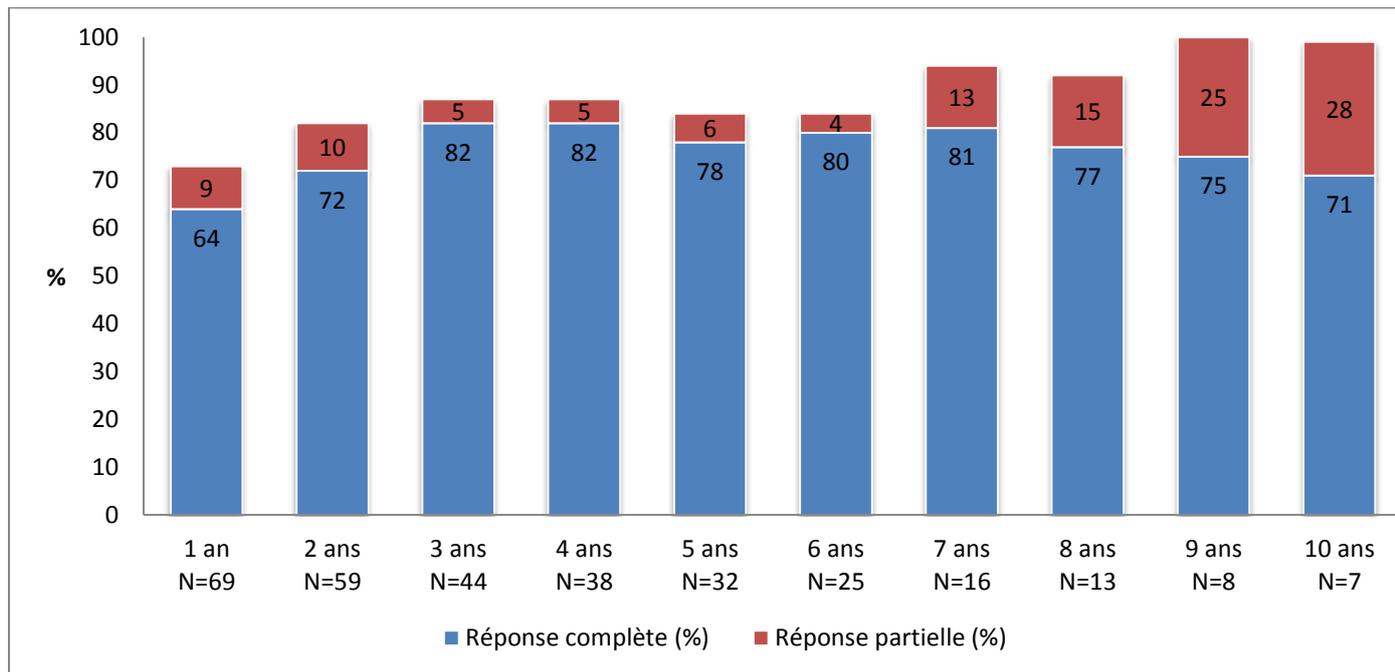
	Patients en réponse complète	Patients en rechute	Patients non contrôlés
Amélioration des lésions histologiques	16/16	0	0
Lésions histologiques superposables	0	1/3, 33%	0
Aggravation des lésions	0	2/3, 67%	5/5

3-12-Etat aux dernières nouvelles

Les patients ont été suivis en moyenne 48.5 mois avec un suivi maximal à plus de 18 ans. Aux dernières nouvelles, 85 patients (93.4%) étaient en vie, 6 patients (6.6%) sont décédés. Parmi les patients décédés, trois sont décédés d'une pathologie tumorale extra-hépatique (un mélanome, une maladie de Waldenström et une acutisation d'une leucémie myélo-monocytaire chronique). Les trois autres sont décédés du fait de l'atteinte hépatique : après la transplantation hépatique dans un cas, d'une insuffisance hépatique dans un cas et du fait d'un CHC dans un cas. Ce patient était le seul à avoir développé un CHC.

66 des patients (72.5%) étaient en réponse complète aux dernières nouvelles.

Figure n°7: Evolution du taux de réponse complète et partielle au cours du suivi parmi les 82 patients traités et avec une réponse au traitement connue



4- Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prise en charge actuelle des HAI et de savoir si les dernières nouveautés dans le domaine des HAI avaient un réel impact sur leur prise en charge. Dans cette étude, nous avons pu montrer que la prise en charge diagnostique, thérapeutique des HAI avait finalement peu évolué depuis les études initiales de Soloway et Johnson et que la prise en charge globale était conservée.(71)(76)

La population de notre étude était comparable aux autres études. Ainsi, la majorité des patients étaient des femmes (75.8%). Il existait un pic chez les patients entre 30 et 60 ans mais 27.5% des patients avaient plus de 65 ans. Dans les études de Soloway et de Johnson, les taux étaient similaires avec 71 et 76.4% de femmes respectivement et un âge médian similaire à 47 dans l'étude de Johnson.(76)(71) Les HAI chez les sujets de plus de 65 ans, bien que peu décrites étaient également déjà présentes dans les études de Johnson et Soloway. Ce second pic d'incidence chez les patients âgés de plus de 65 ans est désormais largement décrit. L'atteinte histologique était, dans notre étude comme dans une méta-analyse récente, significativement plus marquée chez les patients de plus de 60 ans. (110) Une étude monocentrique rétrospective chinoise parue en 2014 a étudié les caractéristiques des HAI selon l'âge. Sur les 83 patients de l'étude, 31.3% des patients étaient âgés de plus de 60 ans. Ceux-ci présentaient des taux de GGT, PAL et IgG plus élevés par rapport aux plus jeunes, mais un taux de bilirubine plus faible. Ils étaient plus fréquemment asymptomatiques par rapport aux plus jeunes. Par contre, il n'existait pas de différence significative sur les autres paramètres notamment sur le taux de cirrhose.(111) Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative sur les paramètres cliniques ou biologiques. Les HAI chez le sujet plus de 65 ans sont de plus en fréquentes et il convient de penser à ce diagnostic à tout âge. La fréquence des maladies auto-immunes associées (31.9%) était comparable à celle qui est rapportée dans l'étude de Soloway (24%) (71) ou de Manns (26.6%) (85) Les dysthyroïdies

étaient dans notre étude la pathologie dysimmunitaire la plus fréquente avec essentiellement des thyroïdites d'Hashimoto. Il semble important de rechercher ces pathologies chez les patients suivis pour une HAI en réalisant un bilan thyroïdien régulier. 15.4% des HAI étaient des HAI séro-négatives. Parmi elles, 25% ont développé secondairement des AAN et/ou AML. Dans l'étude de Johnson, 13.9% des HAI étaient des formes à anticorps négatifs.(76) Tous les patients de notre étude ayant une forme séro-négative ont eu la recherche des auto-anticorps conventionnels et la recherche des anticorps anti-SLA. Les autres anticorps décrits dans les HAI comme les anticorps anti-LC1, les anticorps anti-lactoferrine n'ont pas été recherchés chez ces patients. La cirrhose était présente chez 17.6% des patients soit un taux plus faible que celui retrouvé dans les études de Soloway et de Johnson (50% et 38% respectivement).(71)(76) Cela confirme que les HAI sont désormais diagnostiquées chez des patients pas ou peu symptomatiques à un stade plus précoce. Le taux de mortalité était significativement plus élevé parmi les patients cirrhotiques ($p=0.0011$). 18.7% des patients présentaient une forme mixte, le plus fréquemment la forme HAI/CBP. Dans les études de Soloway et de Johnson, ces formes mixtes n'étaient pas mentionnées car l'atteinte biliaire était un critère d'exclusion pour le diagnostic d'HAI.(71)(76) La majorité des patients a été traitée initialement par corticoïdes et azathioprine, +/- AUDC (81.3%). Le traitement étudié dans les études de Johnson et Soloway reste donc le standard.(71)(76) Le taux de réponse complète (72.5%) était comparable à celui observé dans les autres études. Dans l'étude de Johnson, 80.3% des patients sous azathioprine avaient une réponse complète.(76) Le taux de rechutes (30.8%) était plus faible que ceux décrits. Aucun facteur prédictif de rechute n'a été retrouvé dans notre étude. Les résultats de l'état aux dernières nouvelles étaient superposables à ceux de l'étude de Schramm en 2010 portant sur 92 patients non cirrhotiques ayant une HAI. Ainsi, 72.5% des patients étaient en réponse complète aux dernières nouvelles, 9.9% en réponse partielle et 7.7% avaient une absence de réponse (dans l'étude de Schramm, respectivement 77%, 13% et 10%). (109) La mortalité était peu élevée dans l'étude (6.6%) comparée à celle de l'étude de Johnson (12.5%), probablement en lien avec des HAI peu symptomatiques.(76) Un seul patient, avec une cirrhose dès le diagnostic, a présenté un CHC. On retrouve la présence d'une cirrhose au diagnostic comme facteur prédictif de CHC. Dans une étude japonaise rétrospective avec 180 patients parue en 2012, 6 patients (3.3%) ont développé un CHC ; les deux facteurs prédictifs de CHC retrouvés étaient la présence d'une cirrhose au diagnostic et un taux anormal d'ALAT. (108).

Notre étude était une étude récente incluant un nombre important de patients. Il s'agissait d'une étude monocentrique. Certains paramètres de notre étude étaient différents de ce qui est habituellement décrit. Le mode de découverte le plus fréquent était celui de perturbations des tests hépatiques chez des patients asymptomatiques (45.1%). Ce mode de présentation diffère de celui décrit dans l'étude de Soloway où les modes de présentation les plus fréquents étaient un ictère (75%), une hépatomégalie (70%) et de l'ascite (17%). (71) La généralisation des tests sanguins a permis de diagnostiquer les HAI de manière plus précoce chez des patients peu ou pas symptomatiques. Pour 6 patients, il a été retrouvé un possible facteur déclenchant médicamenteux. Les médicaments possiblement responsables dans notre série étaient déjà connus pour avoir une imputabilité dans les HAI (atorvastatine, diclofénac). Plus de 24 médicaments ont été décrits comme potentiellement déclencheurs d'HAI depuis plusieurs années. (20) Ces possibles facteurs déclenchants médicamenteux n'étaient pas du tout considérés dans les études de Soloway et de Johnson, la prise de médicaments étant un critère d'exclusion. Björnsson et al, dans une série de 261 patients suivis pour une HAI, ont montré une possible imputabilité médicamenteuse dans 9.2% des cas. Les médicaments incriminés étaient essentiellement la minocycline et le nitrofurantoïne.(15) Ces facteurs déclenchants potentiels ne doivent pas infirmer le diagnostic d'HAI et il convient d'évoquer devant toute

hépatite médicamenteuse persistant plus d'un mois, le diagnostic d'HAI en réalisant notamment un bilan immunologique. L'absence d'hépatite virale a longtemps été un pré-requis nécessaire pour poser le diagnostic d'HAI mais il est également de plus en plus étudié le rôle possiblement déclencheur de certains virus notamment le virus de l'hépatite C. Il est fréquemment observé chez les patients suivis pour une hépatite chronique virale C des marqueurs d'auto-immunité comme la présence d'AAN ; sans conséquence pour la prise en charge de ces hépatites. Cependant, il existe également des patients initialement suivis pour une suspicion d'hépatite C qui s'avère en fait être une HAI.(14) Dans notre étude, 2 patients avaient une sérologie virale C initialement positive. Dans les deux cas, la PCR VHC était négative mais le virus a possiblement déclenché des mécanismes d'auto-immunité ayant conduit à une HAI. 23.1% des patients avaient un diagnostic d'HAI probable selon le score simplifié en l'absence des données histologiques. Parmi les patients ayant une présentation clinique, biologique et immunologique typique (pas de marqueurs viraux, taux élevé de gammaglobulines et d'IgG, auto-anticorps positifs), la PBH ne faisait que conforter le tableau initial en montrant une histologie également typique. La PBH dans ces formes cliniques typiques montrait une forme mixte dans 14.3% des cas mais cette forme mixte était déjà suspectée par des techniques non invasives comme la bili-IRM. Björnsson a étudié l'intérêt d'une PBH chez les patients ayant une HAI. Sur 257 patients (exclusion des formes mixtes), la PBH montrait une atteinte histologique typique dans 243 cas, confirmant ainsi les données biologiques. Les patients avec une atteinte histologique atypique avaient une évolution similaire.(112) On peut donc discuter l'intérêt d'une PBH dans les formes typiques. L'intérêt pourrait être de rechercher les formes mixtes associées même si celles-ci peuvent être recherchées par d'autres techniques non invasives (bili-IRM, auto-anticorps). De même, la PBH de contrôle confirmait à chaque fois les résultats clinico-biologiques, elle n'apparaît donc pas justifiée dans le suivi des HAI. Contrairement à ce qui est habituellement décrit, le pronostic était donc différent selon la présence ou non d'une cirrhose. Ainsi, dans l'étude de Soloway et Johnson, la cirrhose n'influe pas sur la mortalité (dans l'étude de Manns, les cirrhoses étaient exclues) (71)(76). Une étude récente rétrospective a étudié les facteurs prédictifs de mortalité chez les patients suivis pour une HAI, sur les 133 patients de l'étude, la cirrhose au diagnostic n'apparaissait pas comme un facteur pronostique. (113) Cependant une autre étude japonaise a eu un résultat contraire: la cirrhose était associée à une survie globale à 10 ans plus faible (71.2% vs 99.3% chez les non-cirrhotiques). (114) Notre étude tend à confirmer ces résultats, la cirrhose aurait un rôle pronostique sur la survie globale. Seulement deux patients ont été traités initialement par du budésoside. 9 patients (9.9%) au total ont été traités par des traitements alternatifs à savoir le tacrolimus, le MMF et le méthotrexate (1 patient uniquement en traitement initial, 1 en traitement initial et en traitement de fond et 7 en traitement de fond). Parmi eux, 7 étaient en réponse complète aux dernières nouvelles. Les traitements alternatifs ont donc permis d'obtenir une réponse complète chez 7.7% des patients. Pour 5 patients, il y a eu instauration d'un traitement alternatif du fait d'une toxicité à l'azathioprine, pour les autres, il s'agissait d'un échec du traitement standard. Il est habituellement retrouvé que la réponse complète est obtenue rapidement, dans les six premiers mois. Dans notre étude, seulement 56% des patients ayant répondu complètement au traitement initial avaient obtenu cette réponse à six mois. Il semble donc important d'attendre avant de juger de l'efficacité du traitement et il convient d'attendre au moins un an avant d'envisager de modifier le traitement. Il n'y a eu dans notre étude que 2 patients transplantés, soit un taux plus bas que celui d'Europe (4%).(100) Le biais possible de notre étude est que Nantes n'étant pas un centre de transplantation hépatique, les formes les plus graves d'emblée ont pu être prises en charge directement dans un centre transplantateur, abaissant ainsi notre taux de formes graves avec un taux de transplantation hépatique bas à 2.2%.

La faiblesse de l'étude est qu'il s'agissait d'une étude rétrospective. Il n'y pas eu de critères d'inclusion précis. 7.7% des patients ont été perdus de vue avec une réponse au traitement et une évolution indéterminée.

La prise en charge générale des HAI reste globalement similaire depuis les études initiales de Soloway et Johnson. L'intérêt des nouvelles thérapeutiques reste limité. Le traitement par corticoïdes et azathioprine reste le standard. Les nouveaux anticorps paraissent important dans les HAI séro-négatives mais leur généralisation est loin d'être acquise. Les possibles facteurs déclenchants viraux et médicamenteux doivent être connus et ne pas faire exclure le diagnostic. Malgré les résultats de l'étude de Manns, le budésonide semble peu utilisé et il serait intéressant de réaliser une étude de pratiques en France pour connaître le taux d'utilisation du budésonide dans les HAI. (85) Il semble important d'attendre plusieurs mois avant de juger l'efficacité du traitement initial. Les traitements alternatifs ont un réel intérêt dans les HAI ayant eu un échec au traitement standard.

Conclusion

Malgré les avancées réalisées dans le domaine de l'hépatologie, l'impact sur la prise en charge des HAI semble plutôt limité. Les critères diagnostiques modifiés, les nouveaux anticorps, la meilleure connaissance des formes mixtes ont simplifié la démarche diagnostique. Les formes du sujet âgé sont en augmentation et il est important d'évoquer ce diagnostic chez les plus de 65 ans. Les HAI peuvent être déclenchées par des médicaments ou par des infections virales. Devant une hépatite médicamenteuse ou virale d'évolution lente ou atypique, il convient d'évoquer le diagnostic d'HAI et de mettre en route un traitement immunosuppresseur. Les nouveaux auto-anticorps permettent de rattraper le diagnostic de certaines HAI séro-négatives mais leur utilisation est loin d'être généralisée. La présence d'une cirrhose, contrairement à ce qui était habituellement décrit, est associée à un taux de mortalité plus élevé. Dans les formes cliniques typiques avec atteinte biologique caractérisée, la ponction biopsie hépatique semble avoir un intérêt limité, essentiellement à la recherche de formes mixtes associées mais celles-ci peuvent de plus en plus être diagnostiquées par des moyens non-invasifs. De même, la ponction de contrôle ne fait que confirmer les données clinico-biologiques, elle ne doit donc pas être réalisée de manière systématique. L'association corticoïdes et azathioprine reste le standard et permet une réponse complète dans la grande majorité des cas. Les autres immunosuppresseurs constituent une alternative en cas d'échec ou d'intolérance. Dans notre étude, ils ont permis d'augmenter le taux de réponse complète dans 7.7% des cas. Ces traitements restent peu évalués. La réponse au traitement initial peut être longue et il est important de poursuivre le traitement au moins un an avant d'envisager un changement de traitement.

Bibliographie

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Jan;33(1):99–103.
2. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Sep;23(9):1410–4.
3. Schramm C, Kanzler S, zum Büschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1587–91.
4. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):140–7.
5. Czaja AJ, dos Santos RM, Porto A, Santrach PJ, Moore SB. Immune phenotype of chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1998 Sep;43(9):2149–55.
6. Seki T, Ota M, Furuta S, Fukushima H, Kondo T, Hino K, et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):1041–7.
7. Scott JD, Garland N. Chronic liver disease in Aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Aug 7;14(29):4607–15.
8. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatol Baltim Md*. 2007 Dec;46(6):1828–35.
9. Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, Hamlin PJ. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut*. 2007 Feb;56(2):304.
10. Nagasaki F, Ueno Y, Mano Y, Igarashi T, Yahagi K, Niitsuma H, et al. A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2005 Jun;206(2):173–9.
11. Castellote J, Güell E, Porta F. [Autoimmune hepatitis following cytomegalovirus infection]. *Med Clínica*. 2001 Jun 16;117(2):76.
12. Kamisako T, Tsubaki K, Adachi Y, Kamisato T. Autoimmune hepatitis after cytomegalovirus infection in a bone marrow-transplanted patient. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul;92(7):1238–9.
13. Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Apr;22(4):387.
14. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet*. 1997 Nov 1;350(9087):1298–9.
15. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatol Baltim Md*. 2010 Jun;51(6):2040–8.
16. Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol*. 2000 Oct;114(4):591–8.
17. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti Muda A, Priori R, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1519–20.
18. Wolters LMM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;17(5):589–90.
19. Ersöz G, Vardar R, Akarca US, Tekin F, Yilmaz F, Günşar F, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2011 Oct;22(5):494–9.

20. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol.* 2014 Apr 27;6(4):160–8.
21. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Genda T, Ichida T, Nomoto M, et al. Presence of Antibodies against Self Human Leukocyte Antigen Class II Molecules in Autoimmune Hepatitis. *Int J Med Sci.* 2014;11(9):850–6.
22. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet.* 1994 Sep;8(1):83–7.
23. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology.* 2001 Sep;121(3):668–77.
24. Luong KVQ, Nguyen LTH. The role of vitamin d in autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res.* 2013 Dec;5(6):407–15.
25. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2004 Jul;2(7):625–31.
26. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005 Dec;51(4):313–33.
27. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1502–17.
28. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem.* 2005;40:127–64.
29. Bogdanos D-P, Invernizzi P, Mackay I-R, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol WJG.* 2008 Jun 7;14(21):3374–87.
30. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):394–401.
31. Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun.* 1991 Aug;4(4):607–15.
32. Zhang W-C, Zhao F-R, Chen J, Chen W-X. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. *PLoS One.* 2014;9(3):e92267.
33. 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 Aug;48(2):550–6.
34. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1993 Nov;105(5):1522–8.
35. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1986 Jul;31(7):705–11.
36. Mishima S, Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y, Masuda J, Mishima R, et al. Clinical implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis: a longitudinal study. *Hepatogastroenterology.* 2008 Feb;55(81):221–7.
37. Tan L, Zhang Y, Peng W, Chen J, Li H, Ming F. Detection of anti-lactoferrin antibodies and anti-myeloperoxidase antibodies in autoimmune hepatitis: a retrospective study. *J Immunoassay Immunochem.* 2014;35(4):388–97.

38. Kanno Y, Watanabe H, Takahashi A, Abe K, Ohira H. Anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 antibody in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2013 Nov 18;
39. Yokokawa J, Kanno Y, Abe K, Saito H, Monoe K, Katsushima F, et al. Anti-nucleosome autoantibodies as markers for autoimmune hepatitis and their correlation with disease activity. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2013 Apr 8;
40. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Baltim Md*. 1995 Mar;21(3):613–9.
41. Gregorio GV, Pensati P, Iorio R, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 1998 Jun;112(3):471–6.
42. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):54–66.
43. 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 Nov;31(5):929–38.
44. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology Baltim Md*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S132–144.
45. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology Baltim Md*. 1994 Jun;19(6):1513–20.
46. Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill WH, Elveback LR, Schoenfield LJ. Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their response to treatment, and evolution. *Hum Pathol*. 1972 Jun;3(2):183–98.
47. Cooksley WG, Bradbear RA, Robinson W, Harrison M, Halliday JW, Powell LW, et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology Baltim Md*. 1986 Jun;6(3):345–8.
48. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun;22(6):696–9.
49. Johanet C, Dubel L, Chazouillères O. [Autoantibodies in hepatology]. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Nov;47(9):997–1005.
50. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology Baltim Md*. 2006 Mar;43(3):532–8.
51. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(3):219–39.
52. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol*. 1995 Aug;90(8):1206–11.
53. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996 Mar;110(3):848–57.
54. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol*. 2000 Aug;33(2):208–15.
55. 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*. 2002 Aug;51(2):259–64.
56. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*. 2004 May;37(3):195–201.
57. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity*. 2002 Dec;35(8):475–83.

58. Homberg JC, 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*. 1987 Dec;7(6):1333–9.
59. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Mar;57(3):610–24.
60. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993 Oct;18(4):998–1005.
61. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1540–8.
62. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169–76.
63. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1782–1783; author reply 1783.
64. 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*. 2009 Aug;50(2):538–45.
65. Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis--autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol*. 2000 Oct;33(4):661–3.
66. Bhanji RA, Mason AL, Girgis S, Montano-Loza AJ. Liver transplantation for overlap syndromes of autoimmune liver diseases. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013 Feb;33(2):210–9.
67. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013 Feb;58(2):326–43.
68. Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis*. 2002 Aug;6(3):685–705.
69. 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 Aug;28(2):296–301.
70. Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology*. 1968 Dec;55(6):724–9.
71. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972 Nov;63(5):820–33.
72. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193–213.
73. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis*. 1977 Nov;22(11):973–80.
74. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 May;7(3):319–33.
75. 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 Nov;16(11):876–83.

76. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995 Oct 12;333(15):958–63.
77. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1989 Jul;10(1):39–43.
78. Lebovics E, Schaffner F, Klion FM, Simon C. Autoimmune chronic active hepatitis in postmenopausal women. *Dig Dis Sci*. 1985 Sep;30(9):824–8.
79. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):479–97.
80. Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):354–5.
81. 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 May;102(5):1005–12.
82. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 1;127(11):981–5.
83. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):890–7.
84. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana 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 Aug;99(8):1510–6.
85. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1198–206.
86. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611–29.
87. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998 May;13(5):490–5.
88. Zhang Y, Lu J, Dai W, Wang F, Shen M, Yang J, et al. Combination Therapy of Ursodeoxycholic Acid and Corticosteroids for Primary Biliary Cirrhosis with Features of Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jul 2];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867832/>
89. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol*. 1999 Feb;30(2):222–7.
90. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):111–4.
91. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):7–13.
92. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol*. 1995 May;90(5):771–6.
93. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Oct;38(9):805–9.

94. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol.* 2000 Sep;33(3):371–5.
95. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3063–70.
96. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Für Gastroenterol.* 1997 Jul;35(7):571–8.
97. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Santodomino-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2013;27(5):273–80.
98. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Jun 25;1–22.
99. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med.* 2014 Jun 27;
100. Strassburg CP, Manns MP. [Liver transplantation: indications and results]. *Internist.* 2009 May;50(5):550–60.
101. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008 Sep;14(9):1281–6.
102. Wang Q, Shen L, Qiu D, Bao H, Chen X, Zeng M, et al. [Validation of transient elastography (Fibroscan) in assessment of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol.* 2011 Oct;19(10):782–4.
103. Righi S, Fiorini E, De Molo C, Cipriano V, Cassani F, Muratori L, et al. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *J Ultrasound.* 2012 Dec;15(4):226–31.
104. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology Baltim Md.* 1988 Dec;8(6):1679–83.
105. 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 Baltim Md.* 2008 Sep;48(3):863–70.
106. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):1944–51.
107. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2000 Oct;45(10):1944–8.
108. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):569–76.
109. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Müller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology Baltim Md.* 2010 Dec;52(6):2247–8.
110. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jan;39(2):117–24.

111. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*. 2014 Jan;7(1):145–8.
112. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients With Typical Laboratory Features of Autoimmune Hepatitis Rarely Need a Liver Biopsy for Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan 1;9(1):57–63.
113. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CAM. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2399–406.
114. Abe K, Katsushima F, Kanno Y, Takahashi A, Yokokawa J, Ohira H, et al. Clinical features of cirrhosis in Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(24):3323–8.

Annexe 1: Caractéristiques des HAI séro-négatives

	HAI séro-négatives n=14	Autres HAI n=77	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	5/9	17/60	0.2730
IMC moyen (kg/m ²)	23.5	23.8	0.8247
Age moyen en années	52	48.5	0.5642
+ 65 ans, n (%)	4 (28.6)	21 (27.3)	0.9202
Maladies auto-immunes, n (%)	4 (28.6)	29 (37.7)	0.7735
Délai diagnostique (en jours)	185	239	0.7228
Mode de découverte :			0.3357
- Asymptomatique, n (%)	7 (50)	34 (44.2)	
- Ictère, n (%)	4 (28.6)	27 (35.1)	
- Asthénie, n (%)	1 (7.1)	11 (14.3)	
- Ascite, n (%)	1 (7.1)	3 (3.9)	
- Autres, n (%)	1 (7.1)	2 (2.6)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	489 ± 587	506 ± 528	0.7005
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	665 ± 1209	531 ± 627	0.7203
ASAT ou ALAT > 10N, n (%)	7 (50)	38 (49.4)	0.9643
GGT (UI/L), (moy ± DS)	347 ± 384	282 ± 300	0.5307
PAL (UI/L), (moy ± DS)	336 ± 541	271 ± 289	0.6091
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	115 ± 150	109 ± 144	0.7835
Bilirubine totale > 100 µg/L, n (%)	5 (35.7)	23 (29.9)	0.2852
IgG (g/L), (moy ± DS)	18.2 ± 6.7	23.8 ± 12.8	0.2666
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	16.7 ± 7	21.5 ± 11.1	0.2212
TP (%), (moy ± DS)	73 ± 27	75 ± 22	0.7816
TP < 50%, n (%)	2 (14.3)	8 (10.4)	0.4799
Score HAI simplifié <6, n (%)	12 (85.7)	3 (3.9)	<0.001
Formes séro-négatives, n (%)	14 (100)	0	
Formes mixtes, n (%)	4 (28.6)	13 (16.9)	0.3020
Score d'Ishak moyen	11.2	11.8	0.7271
Cirrhose, n (%)	1 (7.1)	15 (19.5)	0.2646
Réponse au traitement initial :			0.4550
- Complète, n (%)	8 (57.1)	61 (79.2)	
- Partielle, n (%)	2 (14.3)	8 (10.4)	
- Absente, n (%)	0	3 (3.9)	
- Indéterminée, n (%)	4 (28.6)	3 (3.9)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.6)	
Rechute, n (%)	5 (35.7)	23 (29.9)	0.2336
Etat aux dernières nouvelles :			0.5990
- Réponse complète, n (%)	7 (50)	59 (76.6)	
- Réponse partielle, n (%)	1 (7.1)	8 (10.4)	
- Pas de réponse, n (%)	2 (14.3)	5 (6.5)	
- Indéterminé, n (%)	4 (28.6)	3 (3.9)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.6)	
Mortalité, n (%)	2 (14.3)	4 (5.2)	0.2074

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

Annexe 2: Caractéristiques des formes mixtes

	Formes mixtes n=17	Autres HAI n=74	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	3/14	19/55	0.4857
IMC moyen (kg/m ²)	24.2	23.7	0.7421
Age moyen en années	51	48.6	0.6505
+ 65 ans, n (%)	6 (35.3)	19 (25.7)	0.4230
Maladies auto-immunes, n (%)	6 (35.3)	27 (36.5)	0.7367
Délai diagnostique (en jours)	234	246	0.5750
Mode de découverte :			0.0225
- Asymptomatique, n (%)	11 (64.7)	30 (40.5)	
- Ictère, n (%)	2 (11.8)	29 (39.2)	
- Asthénie, n (%)	2 (11.8)	10 (13.5)	
- Ascite, n (%)	0	4 (5.4)	
- Autres, n (%)	2 (11.8)	1 (1.4)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	240 ± 337	559 ± 549	0.0250
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	257 ± 326	613 ± 769	0.0613
ASAT ou ALAT > 10N, n (%)	4 (23.5)	41 (55.4)	0.0178
GGT (UI/L), (moy ± DS)	332 ± 255	281 ± 321	0.5563
PAL (UI/L), (moy ± DS)	357 ± 305	266 ± 336	0.3756
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	62 ± 79	118 ± 151	0.2030
Bilirubine totale > 100 µg/L, n (%)	2 (11.8)	26 (35.1)	0.1757
IgG (g/L), (moy ± DS)	24.3 ± 13.9	22.9 ± 12.1	0.7587
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	22.5 ± 9.7	20.4 ± 11.1	0.5415
TP (%), (moy ± DS)	83 ± 22	73 ± 22	0.1990
TP < 50%, n (%)	1 (5.9)	9 (12.2)	0.5788
Score HAI simplifié <6, n (%)	6 (35.3)	9 (12.2)	0.0204
Formes séro-négatives, n (%)	4 (23.5)	10 (13.5)	0.3020
Formes mixtes, n (%)	17 (100)	0	
Score d'Ishak moyen	9	12.1	0.0441
Cirrhose, n (%)	1 (5.9)	15 (20.3)	0.288
Réponse au traitement initial :			0.3421
- Complète, n (%)	12 (70.6)	57 (77)	
- Partielle, n (%)	3 (17.6)	7 (9.5)	
- Absente, n (%)	0	3 (4.1)	
- Indéterminée, n (%)	2 (11.8)	5 (6.8)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.7)	
Rechute, n (%)	6 (35.3)	22 (29.7)	0.5456
Etat aux dernières nouvelles :			0.4040
- Réponse complète, n (%)	11 (64.7)	55 (74.3)	
- Réponse partielle, n (%)	3 (17.6)	6 (8.1)	
- Pas de réponse, n (%)	1 (5.9)	6 (8.1)	
- Indéterminé, n (%)	2 (11.8)	5 (6.8)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.7)	
Mortalité, n (%)	0	6 (8.1)	0.2245

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

Annexe 3: Caractéristiques des HAI avec formes graves

	Formes graves d'HAI n= 10	Formes non graves n=81	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	6/4	16/65	0.0029
IMC moyen (kg/m²)	23.8	23.7	0.8935
Age moyen en années	41.6	50	0.3607
+ 65 ans, n (%)	2 (20)	23 (28.4)	0.5640
Maladies auto-immunes, n (%)	1 (10)	32 (39.5)	0.2852
Délai diagnostique (en jours)	44	268	0.2137
Mode de découverte :			0.0508
- Asymptomatique, n (%)	0	41 (50.6)	
- Ictère, n (%)	9 (90)	22 (27.2)	
- Asthénie, n (%)	1 (10)	11 (13.6)	
- Ascite, n (%)	0	4 (4.9)	
- Autres, n (%)	0	3 (3.7)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	1084 ± 612	432 ± 490	0.0013
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	1238 ± 1258	466 ± 581	0.0069
ASAT ou ALAT > 10N, n (%)	9 (90)	36 (44.4)	0.0163
GGT (UI/L), (moy ± DS)	126 ± 86	310 ± 318	0.0950
PAL (UI/L), (moy ± DS)	280 ± 313	279 ± 334	0.9857
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	251 ± 122	92 ± 133	0.0027
Bilirubine totale > 100 µg/L, n (%)	9 (90)	19 (23.5)	0.0003
IgG (g/L), (moy ± DS)	35.4 ± 18.2	21.6 ± 10.7	0.0175
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	30.6 ± 18.2	19.5 ± 8.9	0.0159
TP (%), (moy ± DS)	38 ± 7	81 ± 18	<0.001
TP < 50%, n (%)	10 (100)	0	
Score HAI simplifié <6, n (%)	2 (20)	13 (16)	0.5926
Formes séro-négatives, n (%)	2 (20)	12 (14.8)	0.4799
Formes mixtes, n (%)	1 (10)	16 (19.8)	0.5788
Score d'Ishak moyen	14.5	11.5	0.1411
Cirrhose, n (%)	2 (20)	14 (17.3)	0.8139
Réponse au traitement initial :			0.5104
- Complète, n (%)	7 (70)	62 (76.5)	
- Partielle, n (%)	2 (20)	8 (9.9)	
- Absente, n (%)	0	3 (3.7)	
- Indéterminée, n (%)	1 (10)	6 (7.4)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.5)	
Rechute, n (%)	2 (20)	26 (32.1)	0.4450
Etat aux dernières nouvelles :			0.4523
- Réponse complète, n (%)	7 (70)	59 (72.8)	
- Réponse partielle, n (%)	2 (20)	7 (8.6)	
- Pas de réponse, n (%)	0	7 (8.6)	
- Indéterminé, n (%)	1 (10)	6 (7.4)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.5)	
Mortalité, n (%)	1 (10)	5 (6.2)	0.1477

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

Annexe 4: Caractéristiques des formes aiguës

	HAI à début aigu n= 16	Autres HAI n= 75	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	9/7	13/62	0.0010
IMC moyen (kg/m ²)	23.8	23.7	0.9596
Age moyen en années	38.8	51.2	0.0271
+ 65 ans, n (%)	3 (18.8)	22 (29.3)	0.3893
Maladies auto-immunes, n (%)	1 (6.3)	32 (42.7)	0.0154
Délai diagnostique (en jours)	11.7	280	0.0528
Mode de découverte :			<0.0001
- Asymptomatique, n (%)	0	41 (54.7)	
- Ictère, n (%)	16 (100)	15 (20)	
- Asthénie, n (%)	0	12 (16)	
- Ascite, n (%)	0	4 (5.3)	
- Autres, n (%)	0	3 (4)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	1127 ± 395	371 ± 472	<0.0001
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	1443 ± 991	361 ± 460	<0.0001
ASAT ou ALAT > 10 N, n (%)	16 (100)	29 (38.7)	<0.0001
GGT (UI/L), (moy ± DS)	264 ± 308	298 ± 314	0.7184
PAL (UI/L), (moy ± DS)	347 ± 410	263 ± 310	0.3583
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	267 ± 171	75 ± 105	<0.0001
Bilirubine totale > 100µmol/L, n (%)	13 (81.3)	15 (20)	<0.0001
IgG (g/L), (moy ± DS)	22.9 ± 10	23.1 ± 12.9	0.9592
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	21 ± 9.4	20.8 ± 11.2	0.9293
TP (%), (moy ± DS)	61 ± 25	79 ± 20	0.0058
TP < 50%, n (%)	6 (37.5)	4 (5.3)	0.0052
Score HAI simplifié < 6, n (%)	1 (6.3)	14 (18.7)	0.2243
Forme séro-négative, n (%)	2 (12.5)	12 (16)	0.7246
Formes mixtes, n (%)	1 (6.3)	16 (21.3)	0.1599
Score d'Ishak moyen	11.5	11.7	0.7246
Cirrhose, n (%)	0	16 (21.3)	0.0418
Réponse au traitement initial:			0.3980
- Complète, n (%)	15 (93.8)	54 (72)	
- Partielle, n (%)	1 (6.3)	9 (12)	
- Absente, n (%)	0	3 (4)	
- Indéterminée, n (%)	0	7 (9.3)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.7)	
Rechute, n (%)	4 (25)	24 (32)	0.4319
Etat aux dernières nouvelles:			0.2160
- Réponse complète, n (%)	15 (93.8)	51 (68)	
- Réponse partielle, n (%)	1 (6.3)	8 (10.7)	
- Pas de réponse, n (%)	0	7 (9.3)	
- Indéterminée, n (%)	0	7 (9.3)	
- Pas de traitement, n (%)	0	2 (2.7)	
Mortalité, n (%)	1 (6.3)	5 (6.7)	0.9514

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

Annexe 5: Comparaison entre les patients ayant eu une réponse partielle au traitement initial par rapport à ceux ayant eu une réponse complète

	Réponse partielle initiale n=10	Réponse complète initiale n=69	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	3/7	15/54	0.5605
IMC (kg/m ²)	21.6	23.9	0.2806
Age moyen en années	43.5	48.8	0.4499
+ 65 ans, n (%)	2 (20)	19 (27.5)	0.6141
Maladies auto-immunes, n (%)	14	25 (36.2)	0.4791
Délai diagnostique (en jours)	310	242	0.7027
Mode de découverte :			0.1257
- Asymptomatique, n (%)	4 (40)	32 (46.4)	
- Ictère, n (%)	3 (30)	24 (34.8)	
- Asthénie, n (%)	1 (10)	10 (14.5)	
- Ascite, n (%)	1 (10)	1 (1.4)	
- Autres, n (%)	1 (10)	2 (2.9)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	529 ± 711	504 ± 527	0.8940
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	421 ± 512	551 ± 786	0.5026
ASAT ou ALAT > 10 N, n (%)	4 (40)	34 (49.3)	0.5833
GGT (UI/L), (moy ± DS)	353 ± 344	272 ± 315	0.4342
PAL (UI/L), (moy ± DS)	471 ± 444	244 ± 257	0.0283
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS)	88 ± 127	113 ± 142	0.6076
Bilirubine totale > 100µmol/L, n (%)	2 (20)	22 (31.9)	0.3426
IgG (g/L), (moy ± DS)	39.6 ± 13.3	20.8 ± 10.3	0.0005
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	31.6 ± 14.5	19.5 ± 9.3	0.0025
TP (%), (moy ± DS)	73 ± 29	75 ± 22	0.7989
TP < 50%, n (%)	2 (20)	7 (10.1)	0.5104
Score HAI simplifié < 6, n (%)	1 (10)	10 (14.5)	0.7013
Forme séro-négative, n (%)	2 (20)	8 (11.6)	0.4550
Formes mixtes, n (%)	3 (30)	12 (17.4)	0.3421
Score d'Ishak moyen	11.5	11.25	>0.9999
Cirrhose, n (%)	3 (30)	9 (13)	0.1627
Réponse au traitement initial:			
- Complète, n (%)	0	69 (100)	
- Partielle, n (%)	10 (100)	0	
- Absente, n (%)	0	0	
Traitement initial, n (%)			
- Azathioprine, AUDC, corticoïdes	8 (80)	18 (26.1)	
- Corticoïdes, azathioprine	1 (10)	40 (58)	
- AUDC	1 (10)	2 (2.9)	
Rechute, n (%)	3 (30)	0	0.7002
État aux dernières nouvelles:			<0.0001
- Réponse complète, n (%)	1 (10)	65 (94.2)	
- Réponse partielle, n (%)	9 (90)	0	
- Pas de réponse, n (%)	0	4 (5.8)	
- Indéterminée, n (%)	0	0	
Mortalité, n (%)	0	4 (5.8)	0.4346

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PA: phosphatase alcaline

Annexe 6: Comparaison entre les patients ayant rechuté et ceux ayant maintenu une réponse complète

	Patients rechuteurs après réponse complète n= 25	Patients en réponse complète d'emblée maintenue n=44	Différence (p)
Sex ratio Hommes/Femmes	2/23	13/31	0.0370
IMC moyen (kg/m²)	24	23.9	0.9113
Age moyen en années	45.8	50.5	0.3637
+ 65 ans, n (%)	5 (20)	14 (31.8)	0.2908
Maladies auto-immunes, n (%)	6 (24)	14 (31.8)	0.4914
Délai diagnostique (en jours)	192	274	0.5624
Mode de découverte :			0.6973
- Asymptomatique, n (%)	11 (44)	21 (47.7)	
- Ictère, n (%)	9 (36)	15 (34.1)	
- Asthénie, n (%)	3 (12)	7 (15.9)	
- Ascite, n (%)	1 (4)	0	
- Autres, n (%)	1 (4)	1 (2.3)	
ASAT (UI/L), (moy ± DS)	370 ± 412	581 ± 573	0.1105
ALAT (UI/L), (moy ± DS)	511 ± 709	641 ± 830	0.5119
ASAT ou ALAT > 10 N, n (%)	12 (48)	22 (50)	0.8731
GGT (UI/L), (moy ± DS)	303 ± 348	254 ± 297	0.5797
PAL (UI/L), (moy ± DS)	202 ± 146	266 ± 298	0.3739
Bilirubine totale (µmol/L), (moy ± DS), n (%)	89 ± 112	130 ± 158	0.2860
Bilirubine totale > 100µmol/L, n (%)	7 (28)	15 (34.1)	0.4046
IgG (g/L), (moy ± DS)	24.3 ± 12.2	19.3 ± 9.1	0.1371
Gammaglobulines (g/L), (moy ± DS)	20.4 ± 11.7	19.1 ± 8.3	0.6353
Gammaglobulines > 30g/L, n (%)	1 (4)	4 (9.1)	
TP (%), (moy ± DS)	78 ± 20	74 ± 23	0.5531
TP < 50%, n (%)	2 (8)	5 (11.4)	0.6886
Score HAI simplifié < 6, n (%)	3 (12)	7 (15.9)	0.6575
Forme séro-négative, n (%)	4 (16)	4 (9.1)	0.3889
Formes mixtes, n (%)	5 (20)	7 (15.9)	0.6665
Score d'Ishak moyen	11.9	10.6	0.4622
Cirrhose, n (%)	3 (12)	6 (13.6)	0.8462
Réponse au traitement initial:			
- Complète, n (%)	25 (100)	44 (100)	
- Partielle, n (%)			
- Absente, n (%)			
Rechute sous traitement, n (%)	19 (76)	0	
Etat aux dernières nouvelles:			
- Réponse complète, n (%)	21 (84)	44 (100)	
- Réponse partielle, n (%)	0	0	
- Pas de réponse, n (%)	4 (16)	0	
- Indéterminée, n (%)	0	0	
Mortalité, n (%)	1 (4)	3 (6.8)	0.6302

HAI: hépatite auto-immune, IMC: indice de masse corporelle, moy: moyenne, DS: déviation standard, N: normale, TP: taux de prothrombine, ASAT: aspartate aminotransférase, ALAT: alanine aminotransférase, GGT: gamma glutamyl-transférase, PAL: phosphatase alcaline

NOM : BAUGUION

PRENOM : Lucile

PRISE EN CHARGE DES HEPATITES AUTO-IMMUNES AU CHU DE NANTES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 91 PATIENTS CONSECUTIFS SUR 20 ANS

RESUME

Objectif: Les hépatites auto-immunes (HAI) ont connu plusieurs avancées depuis 25 ans: des nouveaux critères diagnostiques, de nouveaux marqueurs immunologiques et de nouveaux traitements. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de ces nouveautés sur la prise en charge récente des HAI.

Matériels et méthodes: Etude rétrospective monocentrique d'octobre 1994 à février 2013, incluant tous les patients pris en charge pour une HAI dans le service d'hépatologie au CHU de Nantes.

Résultats: Quatre-vingt onze patients dont 69 femmes ont été inclus: âge moyen 49 ans \pm 20.5. 27.5% avaient plus de 65 ans. 45.1% des patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Trente-trois manifestations auto-immunes associées ont été recensées. Quatorze patients avaient une HAI séro-négative. Dix-sept patients avaient une forme mixte. Seize patients avaient une cirrhose, associée à un taux de mortalité significativement plus élevé ($p=0.0011$). Soixante-quatorze patients ont été traités initialement par l'association corticoïdes et azathioprine. Neuf patients ont été traités par d'autres immunosuppresseurs. La réponse complète, obtenue jusqu'à un an de traitement, était obtenue chez 72.5% des patients.

Conclusion: Les HAI sont de plus en plus diagnostiquées chez des patients asymptomatiques. Elles touchent des patients de plus de 65 ans dans plus d'un quart des cas. L'association corticoïdes et azathioprine reste le standard.

MOTS-CLES

HEPATITE AUTO-IMMUNE, CIRRHOSE, TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR, SUJET AGE, FORME MIXTE, REPONSE AUX TRAITEMENTS