

# Diagnostic et traitement de l'hépatite auto-immune



**N. AFREDJ,**  
Service d'Hépatologie,  
CHU Mustapha Bacha, Alger

## Résumé

L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection de cause non encore élucidée, nettement prédominante chez la femme. Sa traduction clinique est variable, pouvant être complètement asymptomatique de découverte fortuite, ou se manifester par une hépatite aiguë, fulminante ou chronique. Son diagnostic repose sur l'association d'une cytolyse hépatique, d'une hypergammaglobulinémie, d'une élévation des auto-anticorps et d'une hépatite d'interface associées parfois à un aspect en rosettes des hépatocytes à l'histologie. Tous ces éléments, bien que fortement suggestifs, ne sont pas spécifiques de l'HAI. Pour cela, un score a été élaboré par l'« International Autoimmune Hepatitis Group » en 1999, puis simplifié en 2008, afin de faciliter le diagnostic de l'HAI et de standardiser sa prise en charge. Le traitement de cette affection repose sur l'association corticoïdes et azathioprine. D'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés en cas de non-réponse ou d'intolérance à ce traitement. En cas de cirrhose avancée ou d'HAI fulminante ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est à envisager. Elle permet d'obtenir un taux de survie à 10 ans supérieur à 80 %.

### >>> Mots-clés :

Hépatite auto-immune, auto-anticorps, scores diagnostiques, immunosuppresseurs.

### Introduction :

**L'**hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie, faisant partie du large spectre des hépatopathies dysimmunitaires. Elle est caractérisée par une nette prédominance féminine, une hypergammaglobulinémie, une association à des auto-anticorps (aAC), une hépatite d'interface à l'histologie et une bonne réponse au traitement immunosuppresseur<sup>[1,2,3]</sup>. L'association à l'HLA DR3 ou DR4 a été récemment intégrée aux critères de définition de l'HAI<sup>[3]</sup>.

## Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a non-resolving disease that affects mainly women. It can be asymptomatic, discovered incidentally, or manifest as acute, fulminant or chronic hepatitis. Its diagnosis is based on the combination of elevated liver enzymes, hypergammaglobulinemia, elevated autoantibodies and interface hepatitis with resetting hepatocytes on liver biopsy. Although these hallmarks are highly suggestive, they are not specific to AIH. To overcome this issue, in 1999, the «International Autoimmune Hepatitis Group» defined a score system simplified in 2008, to facilitate the diagnosis and provide guidance in the treatment of AIH. Corticosteroids combined to azathioprine remain the standard treatment of AIH. In case of non-response or intolerance, other immunosuppressive drugs can be used. For patients with advanced cirrhosis or fulminant AIH not responding to treatment, a liver transplantation should be considered. An overall ten-year rate survival higher than 80 % can be expected.

### >>> Key-words :

Autoimmune hepatitis, autoantibodies, diagnosis scores, immunosuppressives.

Décrite pour la première fois par Waldenström en 1951<sup>[4]</sup>, cette affection a d'abord été appelée « hépatite lupoïde » en 1956<sup>[5]</sup>, du fait de son association à des anticorps antinucléaires, avant d'être distinguée du lupus érythémateux disséminé quelques années plus tard, et appelée hépatite auto-immune. Cette appellation a finalement été validée par le groupe international des HAI (AIHG) en 1993<sup>[6]</sup>.

L'HAI est relativement rare. Sa prévalence est estimée entre 16 et 25 cas/100.000 habitants en Europe<sup>[3,7]</sup> et à 42,9 cas/100.000 habitants en Alaska<sup>[8]</sup>. Son incidence est de 0,8-1,9/100.000 habitants en Europe<sup>[9]</sup>.

Elle atteint les deux sexes, avec une nette prédominance chez les femmes, les hommes ne représentant que 25-30 % de l'ensemble des patients<sup>[7]</sup>. Toutes les tranches d'âge peuvent être concernées. Il existe chez l'adulte deux pics d'incidence, à 30 ans et à 55 ans, notamment chez la femme ménopausée<sup>[10]</sup>. Chez les enfants, l'HAI de type I reste prédominante, 2/3 des cas, et touche surtout les enfants vers la puberté, alors que l'HAI de type 2 est plus fréquente chez le jeune enfant<sup>[11]</sup>. Les sujets âgés présentent en général une HAI de type 1, d'évolution chronique, volontiers découverte au stade de cirrhose<sup>[12]</sup>. La distribution de cette maladie est ubiquitaire, pouvant toucher de façon indiscriminée différentes régions et ethnies du globe, avec cependant des particularités cliniques et évolutives propres à chaque région. Ainsi, les formes ictériques seraient plus fréquentes en Alaska et les formes évoluées diagnostiquées au stade de cirrhose plus répandues chez les hispaniques et les afro-américains<sup>[7]</sup>.

L'étiopathogénie de l'HAI n'est pas complètement élucidée. Plusieurs hypothèses ont été soulevées, incriminant des facteurs génétiques et environnementaux, notamment des agents infectieux tels que les virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite E (VHE) et le cytomégalovirus (CMV), ou médicamenteux notamment les antibiotiques, les statines, les anti-TNF, l'acide tiénique et la dihydralazine. Ces facteurs exogènes seraient responsables du déclenchement de la réaction auto-immune chez des patients génétiquement prédisposés<sup>[2,7,13,14]</sup>. Les antigènes (Ag) du soi partageraient des séquences antigéniques avec ces agents exogènes ; ainsi, après une première exposition aux Ag exogènes, le système immunitaire va réagir contre les Ag du soi, du fait de l'existence d'une homologie de séquence peptidique entre les deux types d'Ag, appelée mimétisme moléculaire, perpétuant ainsi les lésions inflammatoires et destructrices du parenchyme

hépatique<sup>[7]</sup>. À titre d'exemple, il existe un mimétisme moléculaire entre le cytochrome P450 2D6, le VHC et l'Herpès Simplex Virus (HSV), pouvant être responsable de la production des anti-LKM1<sup>[15]</sup>.

Des cas familiaux d'HAI ont été rapportés. La prédisposition génétique est actuellement bien établie, notamment l'association avec les gènes du Système Majeur d'Histocompatibilité, situés sur le bras court du chromosome 6, en particulier ceux codant pour les Ag HLA DR3 et DR4<sup>[2,16]</sup>. Les molécules HLA jouent un rôle essentiel dans la présentation par les cellules présentatrices d'Ag, de peptides antigéniques aux lymphocytes T, à l'origine de l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. L'association de l'HAI à ces Ag HLA DR3/DR4 est particulièrement retrouvée en Europe et en Amérique du Nord<sup>[2]</sup>. Elle est suffisamment robuste pour être intégrée dans les critères diagnostiques de l'AIHG modifiés en 1999<sup>[17]</sup>. D'autres variants génétiques, notamment les gènes CARD 10 et CTLA-4, confèreraient une susceptibilité à l'HAI de type 1<sup>[1,18,19]</sup>. Il existerait également une altération de l'activité des lymphocytes T régulateurs, plus souvent identifiée dans les formes pédiatriques, à l'origine de l'initiation et de la perpétuation de la destruction auto-immune des cellules hépatiques<sup>[20]</sup>. Les modèles animaux ont permis la réalisation d'avancées considérables dans le domaine de la pathogénie de l'HAI, en identifiant de nouvelles cibles antigéniques, ce qui permettra de mieux comprendre cette maladie et de développer de nouvelles armes thérapeutiques.

## Manifestations cliniques et histoire naturelle de l'hépatite auto-immune :

L'HAI est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, allant de la forme asymptomatique à évolution indolente retrouvée dans 12-35 % des cas<sup>[7,21,22]</sup>, à l'hépatite fulminante. Les formes aiguës sont retrouvées dans 25 % des cas<sup>[7,23]</sup>. Elles peuvent survenir sur un foie antérieurement sain, ou compliquer une hépatopathie chronique auto-immune.

- Dans l'HAI aiguë, les auto-anticorps peuvent être absents, ce qui peut rendre le diagnostic difficile<sup>[23]</sup>. Les signes cliniques sont aspécifiques, à type d'asthénie, anorexie, nausées, vomissements, troubles du transit, douleur de l'hypochondre droit, ictère et parfois prurit dans les formes cholestatiques et arthralgies. Une aménorrhée est fréquemment retrouvée ; le rash cutané reste rare<sup>[7]</sup>. Le bilan biologique montre en général une cytolyse de gravité variable, pouvant dépasser les 50N

et une élévation des GGT. Ces anomalies peuvent être associées ou non à une cholestase minime à modérée, à une hypergammaglobulinémie avec élévation sélective des immunoglobulines G (Ig G) et à une insuffisance hépatique<sup>[7,17]</sup>. Elle ne diffère aucunement des hépatites aiguës d'autres étiologies.

Le taux de gammaglobulines (G.glob) est normal dans un tiers des cas d'HAI aiguë, et le BAI négatif dans 9-17 % des cas, ce qui peut retarder le diagnostic<sup>[7,24]</sup>. Leur élévation en l'absence de cirrhose est un signe d'une grande valeur diagnostique dans l'HAI. C'est également un excellent marqueur de l'activité de la maladie, que l'on peut utiliser pour le suivi sous traitement<sup>[2]</sup>.

- Les formes aiguës graves sont caractérisées par une baisse du facteur V < 50 %, associée à une encéphalopathie hépatique dans les formes fulminantes. Il est à noter que l'activité biochimique n'est pas corrélée à la sévérité de l'atteinte histologique. Les transaminases peuvent baisser spontanément alors que l'activité histologique persiste ou s'aggrave<sup>[7]</sup>.

- Un tiers des patients présentent déjà une hépatopathie chronique au moment du diagnostic, ce qui alourdit le pronostic de cette maladie<sup>[22,25,26]</sup>. Les patients présentent souvent des signes aspécifiques tels qu'une asthénie, des arthralgies, parfois un ictère témoignant de la gravité de l'atteinte hépatique ou de l'association à une cholangite biliaire primitive (CBP) ou à une cholangite sclérosante primitive (CSP). L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie, une splénomégalie, des signes d'hypertension portale (HTP) et d'insuffisance hépatocellulaire au stade de cirrhose. Le bilan biologique retrouve, à des degrés variables, une cytolyse hépatique, une cholestase et une insuffisance hépatique, associées ou non à des signes d'hypersplénisme. Le taux de G.glob est élevé dans 85 % des cas<sup>[3]</sup>. Les examens d'imagerie médicale, notamment l'échographie-doppler hépatique, peuvent mettre en évidence une dysmorphie hépatique, associée à des signes radiologiques d'HTP. La cirrhose auto-immune peut être d'emblée révélée par une complication à type d'hémorragie digestive liée à l'HTP, de syndrome œdémato-ascitique ou d'encéphalopathie hépatique.

L'HAI évolue le plus souvent par poussées, entrecoupées de rémissions plus ou moins prolongées. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers la cirrhose, avec un risque de carcinome hépatocellulaire de 1,1 % par an, les facteurs de risque associés à la greffe néoplasique étant le sexe masculin et la cirrhose<sup>[27,28,29]</sup>. En l'absence de traitement, l'évolution de l'HAI peut être fatale, avec un taux de survie à 5 ans et 10 ans respectivement de 50 % et 10 %<sup>[30,31]</sup>.

Quelle que soit la forme clinique, des manifestations extra-hépatiques auto-immunes (MEHAI) sont parfois retrouvées, en association avec l'HAI, pouvant parfois la révéler (Tableau 1). Ces MEHAI peuvent être présentes chez le patient ou les parents du premier degré. On estime à 20 % le taux de patients avec une MEHAI concomitante ou consécutive à l'HAI<sup>[32]</sup>. Dans une étude ayant analysé 278 patients atteints d'HAI, 40 % étaient porteurs d'une MAI. Les plus fréquentes étaient une thyroïdite auto-immune (10 %), un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde (2 %), un syndrome de Sjögren, une colite ulcéreuse (1,5 %) et une maladie cœliaque (1 %)<sup>[33]</sup>.

#### Atteintes endocriniennes :

- Thyroïdite de Hashimoto,
- Maladie de Basedow
- Diabète type 1

#### Dermatologiques :

- Vitiligo,
- Alopecie,
- Psoriasis,
- Urticaire pigmentaire

#### Maladies hématologiques :

- Purpura thrombopénique idiopathique,
- Anémie hémolytique auto-immune

#### Autres maladies :

- Syndrome de Sjögren
- Lupus érythémateux systémique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Colites inflammatoires
- Maladie cœliaque
- Mononévrite, polymyosite

Tableau 1 : Maladies auto-immunes associées à l'HAI

La poussée d'HAI peut survenir durant la grossesse, plus fréquemment après l'accouchement, du fait de l'état d'immunotolérance induit par la grossesse. Il peut s'agir d'une poussée inaugurale, mais le plus souvent, c'est une exacerbation dans le post-partum d'une HAI connue<sup>[34,35]</sup>. La morbidité fœtale peut être augmentée lorsque les femmes enceintes présentent une poussée durant la grossesse. Dans une étude du King's College Hospital ayant inclus 81 grossesses chez 53 femmes atteintes d'HAI, la morbidité fœtale était de 20 %, nécessitant une hospitalisation des nouveau-nés en unité de soins intensifs dans 11 % des cas. La mortalité infantile

était plus élevée chez les patientes au stade de cirrhose. Dans cette étude, la morbidité maternelle était de 38%, à type de poussée d'HAI dans 33% des cas, avec décompensation d'une cirrhose dans 11 % des cas [36].

- Des cas d'HAI ont été décrits suite à un traitement par interféron alpha pour hépatite virale C, survenant le plus souvent après éradication virale, particulièrement chez des patients ayant des Ac anti-LKM1 positifs avant l'initiation du traitement [37,38]. Un bilan d'auto-immunité doit donc être demandé avant d'entamer le traitement antiviral, et à chaque fois qu'une cytolysse non liée à une élévation de la charge virale C survient durant ou après le traitement. Dans ce cas, une biopsie hépatique peut être nécessaire, bien que les signes histologiques d'HAI soient parfois difficiles à distinguer des anomalies histologiques observées au cours de l'hépatite virale C.

- Des cas d'HAI ont été rapportés dans les suites d'une transplantation hépatique (TH) pour hépatopathie d'une autre origine. Elle est appelée HAI de novo par la majorité des experts, hépatite à plasmocytes post-TH ou hépatite allo-immune post-TH par d'autres [39,40].

- L'HAI peut survenir, dans 10-18 % des cas, dans un contexte de maladie héréditaire rare, la « *Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy* » (APECED) qui est une maladie à transmission autosomale récessive liée à une mutation du gène régulateur de l'auto-immunité (AIRE) [41], associant une candidose cutanéomuqueuse, une dystrophie ectodermique et une destruction auto-immune de différentes glandes de l'organisme [42,43]. L'HAI retrouvée dans ce contexte est caractérisée par la présence d'AC anti-LM (*Liver Microsome*) [43].

## Diagnostic de l'HAI :

Devant des signes cliniques et biologiques évocateurs du diagnostic d'HAI, notamment un tableau d'hépatite aiguë ou chronique, avec une cytolysse marquée et une hyper G.globulinémie, un bilan d'auto-immunité doit être demandé. La positivité des aAC, portant sur les IgG et l'hépatite d'interface à l'histologie sont des piliers du diagnostic.

### A. Auto-anticorps

Il s'agit essentiellement des Ac anti-nucléaires (AAN) présents dans 80 % des cas, des anti-muscles lisses (AML) présents dans 63 % des cas, de spécificité anti-actine et des AC *anti-Liver Kidney Microsome 1* (anti-LKM1). L'association AAN et AML a une faible sensibilité (43%), mais une grande spécificité (99%) [44]. Les anti-LKM1 sont rarement positifs (3-38% des cas), mais ils sont hau-

tement spécifiques [44]. Les AAN et les AML sont considérés positifs dans l'HAI, lorsqu'ils dépassent le seuil de dilution de 1/40 chez l'adulte et de 1/20 chez l'enfant. Le seuil de positivité des AC anti-LKM1 est de 1/10 [2]. N'étant pas spécifiques de l'HAI, ces aAC peuvent être retrouvés dans l'hépatite virale C, la CBP, la CSP, l'hépatite médicamenteuse immuno-allergique appelée DILI (*Drug Induced Liver Injury*) et la NASH (stéato-hépatite non alcoolique).

Lorsque ces aAC classiques sont négatifs, il faut procéder à la recherche d'autres aAC, moins spécifiques, notamment les AC *anti-Liver Cytosol 1* (anti-LC1), les *Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies* (pANCA), souvent associés aux MICI et à la CSP et les *anti-Soluble Liver Antigen / Liver-Pancreas* (anti-SLA/LP). Ces derniers, fréquemment associés au syndrome de Sjögren, sont caractérisés par une assez grande spécificité pour l'HAI (>90 %), mais une faible sensibilité, vu qu'ils sont détectables dans 20-50 % des cas seulement [45]. La recherche systématique de l'anti SLA-LP permettrait de réduire considérablement les cas d'hépatopathie cryptogénétique et d'HAI séronégatives. Ils sont prédictifs d'une forme sévère de la maladie et d'un pronostic péjoratif [45,46,47].

Les AC anti-actine ne sont pas toujours retrouvés chez les patients AML+. Les AC anti- $\alpha$  actine sont très spécifiques des HAI de type 1. Ils sont associés à une forme sévère de la maladie et à une faible réponse au traitement [48]. Les anti-LKM3 sont positifs dans 10 % des cas chez les patients HAI-2. Ils sont plus souvent associés à l'hépatite D [49]. Les anti-ASGPR (*anti-Asialoglycoprotein Receptor Antibody*), seuls aAC spécifiques du foie, sont retrouvés dans 90 % des cas d'HAI. Ils sont associés à un fort taux de rechute [9].

Des AC anti-mitochondries (ACAM) de type M2 sont occasionnellement retrouvés au cours de l'HAI, dans 3% des cas environ, voire 34% selon les résultats d'une étude japonaise [50]. Leur présence, isolément, sans autre signe suggestif de CBP, n'implique pas forcément l'existence d'un chevauchement HAI-CBP ou le risque d'évolution vers un tel syndrome [51].

### B. Classification des HAI

Les anti-LKM1 et les AAN-AML coexistent rarement chez le même patient (1-3 % des cas), ce qui a permis de classer les HAI en type 1 et type 2 [44].

L'HAI de type 1 représente 80-90 % des formes d'HAI, associée à l'HLA DR3, DR4 et DR13 [3]. Elle est caractérisée par la présence des AAN et/ou AML, parfois des pANCA.

Dans l'HAI de type 2, plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune, associée à l'HLA DR3 et DR7, on retrouve l'AC anti-LKM1, anti-LC1, et rarement l'anti-LKM3<sup>[3]</sup>. Elle est souvent révélée par une hépatite aiguë, volontiers sévère, répondant mal au traitement, avec des rechutes fréquentes. Les pANCA sont retrouvés dans 50-90 % des HAI de type 2<sup>[9]</sup>.

L'existence d'une HAI de type 3, caractérisée par la présence des AC anti-SLA/LP, est contestée, car considérée par certains experts comme une variante de l'HAI de type 1<sup>[52]</sup>.

### C. Anato-pathologie

La ponction-biopsie hépatique (PBH) est un autre pilier du diagnostic, ayant pour objectifs de confirmer le diagnostic d'HAI et d'en évaluer la sévérité<sup>[17,53]</sup>. Du fait de la grande hétérogénéité et de l'absence de spécificité des anomalies histologiques, le fragment biopsique doit être confié à un pathologiste averti. L'étude anato-pathologique permet d'individualiser une hépatite d'interface, également appelée « *peace-meal necrosis* », caractérisée par un infiltrat inflammatoire mononucléé (avec ou sans plasmocytes portal et périportal), grignotant la lame bordante et s'étendant dans le lobule (Figures 2, 3). Ce *peace-meal* est d'autant plus important lorsque l'HAI est aiguë ou lorsqu'il s'agit d'une rechute. Il s'y associe une nécrose hépatocyttaire, avec ou sans fibrose plus ou moins extensive, voire une cirrhose dans les formes évoluées. Les plasmocytes sont retrouvés dans 60-70 % des cas<sup>[9]</sup>. Un aspect d'hépatocytes en « rosettes », caractérisé par une agrégation d'hépatocytes entourés de cellules inflammatoires est aussi fortement suggestif de l'HAI, de même que l'« *emperipolèse* » qui désigne le fait qu'une cellule géante phagocyte d'autres cellules, notamment des lymphocytes<sup>[9,54]</sup> (Figure 4). Aucune de ces lésions n'est spécifique de l'HAI, pouvant être retrouvées dans d'autres hépatopathies, notamment virales et médicamenteuses<sup>[3,6,7]</sup> ; néanmoins, l'HAI est dite typique en présence de l'association des 3 signes : l'hépatite d'interface, l'agencement des hépatocytes en rosettes et l'emperipolèse<sup>[53]</sup>.

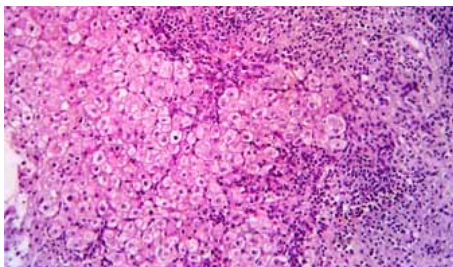


Figure 2 : (HEEx20) Fibrose en ponts porto-portes avec une activité nécrotico-inflammatoire sévère

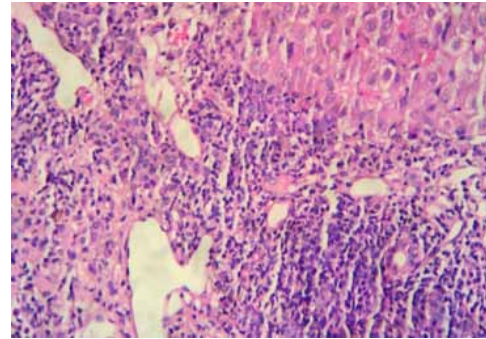


Figure 3 : (HEEx20) : Infiltrat portal lympho-plasmocytaire et hépatite d'interface

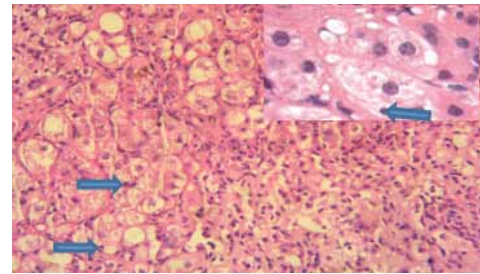


Figure 4 : (HEEx20) : dégénérescence ballonnante des hépatocytes dont certains ont phagocyté un lymphocyte (emperipolèse) (Flèche mieux visualisée à un plus fort grossissement (petite image en fenêtre))

Des signes cholestatiques peuvent également se voir à la PBH, notamment des altérations de l'épithélium biliaire ou une ductopénie, en dehors de tout syndrome de chevauchement, dans 10-15 % des cas<sup>[2]</sup>. D'autres anomalies peuvent être observées à l'étude histologique, notamment la présence de granulomes inflammatoires, d'une stéatose ou d'une stéato-hépatite.

Il existe des formes atypiques d'HAI, notamment les formes centrolobulaires, caractérisées par la prédominance des lésions inflammatoires dans la région centrolobulaire<sup>[56]</sup>, qui posent le problème de diagnostic différentiel avec l'hépatite aiguë médicamenteuse immuno-allergique, et les formes à cellules géantes, fréquentes chez l'enfant<sup>[57]</sup>.

En dehors du diagnostic, la biopsie hépatique trouve son intérêt dans l'évaluation histologique initiale de l'activité et de la fibrose hépatiques (gradées selon le score de Metavir, mais plus souvent selon le score de Knodell), et dans le suivi ultérieur du patient sous traitement immunosuppresseur. En effet, une biopsie réalisée 2 à 3 ans après l'obtention d'une rémission clinico-biologique complète est recommandée par la plupart des experts.

Elle intervient dans la décision de maintenir ou non le traitement. La persistance d'un infiltrat plasmocytaire ou d'une hépatite d'interface est prédictive de récurrence à l'arrêt du traitement<sup>[53]</sup>.

**D. Scores diagnostiques**

Du fait de la grande variabilité et l'absence de spécificité des signes cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques, des scores diagnostiques ont été créés par l'IAHG en 1993<sup>[58]</sup>, modifiés en 1999<sup>[17]</sup> puis simplifiés en 2008<sup>[55]</sup>. Ces scores ont pour but de standardiser la terminologie et les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la maladie chez l'adulte (Tableaux 2, 3).

Alors que le premier score était basé uniquement sur des avis d'experts, le score de 2008 a été élaboré à partir des données d'une étude multicentrique (10 pays et 11 centres), puis validé par d'autres études à plus large effectif<sup>[59,60]</sup>. Ce score, plus pratique, a l'avantage de ne pas sous-évaluer les patients ayant une HAI avec des signes cholestatiques. Il est plus spécifique que le score révisé (93 % versus 73 %) bien que légèrement moins sensible (95 % versus 100 %)<sup>[61]</sup>. La valeur diagnostique de ces scores n'a pas été bien évaluée dans les formes aiguës à fulminantes. Le score révisé de 1999 serait plus performant que le score simplifié dans ce cas<sup>[62]</sup>.

Paramètres	Valeur	Score	Commentaire
<b>Sexe féminin</b>	Oui	+2	
<b>PAL/ASAT ou ALAT</b>	<1.5	+2	
	1.5-3	0	
	>3	-2	
<b>Ig G</b>	>2N	+3	
	1.5-2N	+2	
	1-1.5N	+1	
	<1N	0	
<b>Auto-anticorps (AAN, AML, ou anti-LKM1)</b>	>1/80	+3	Chez les enfants aAC, même à des titres faibles, devraient être scorés +1
	1/80	+2	
	1/40	+1	
	<1/40	0	
<b>Marqueurs de l'hépatite virale</b>	Positifs	-3	Hépatites virales A, B et C
	Négatifs	+3	
<b>Antécédent de prise médicamenteuse</b>	Présents	-4	Prise récente de médicaments à hépatotoxicité avérée ou suspectée
	Absents	+1	
<b>Consommation moyenne d'alcool</b>	<25g/J	+2	
	>25 g/J	-2	
<b>Histologie</b>	<b>Hépatite d'interface</b>	+3	Altérations de l'épithélium biliaire spécifiques de la CBP/CSP Anomalies suggestives d'une étiologie biliaire
	<b>Infiltrat lympho-plasmocytaire</b>	+1	
	<b>Hépatocytes en rosettes</b>	+1	
	<b>Aucun de ces signes</b>	-5	
	<b>Anomalies de l'épithélium biliaire</b>	-3	
	<b>Autres anomalies</b>	-3	
<b>Autre maladie auto-immune chez le patient ou parent du 1er degré</b>		+2	
<b>Séropositivité des autres aAC si ANA, AML, LKM1 négatifs</b>		+2	pANCA, anti-LC1, anti SLA-LP, anti-ASGPR
<b>HLA DR3 ou DR4</b>		+1	

<b>Réponse au traitement</b>			
<b>Complète</b>		+2	
<b>Rechute</b>		+3	
<b>Score pré-thérapeutique</b>		>15	HAI certaine
		10-15	HAI probable
<b>Score post-thérapeutique</b>		>17	HAI certaine
		12-17	HAI probable

Tableau 2 : Score modifié de l'IAHG 1999<sup>[2]</sup> ALAT : alanine aminotransférases ; ASAT : aspartate aminotransférases ; PAL : phosphatases alcalines ; aAC : auto-anticorps AAN : anticorps anti-nucléaires ; AML : anticorps anti-muscle lisse ; LKM : Liver Kidney Microsome ; Anti-SLA : AC anti-Soluble Liver Antigen; Anti-LC1 : anticorps anti-Liver Cytosol 1; ASGPR : récepteur de l'asialoglycoprotein pANCA : anticorps périmucléaires d'anti-neutrophile

Paramètres	Valeurs	Points
AAN ou AML	≥1/40	1
	≥1/80	2
Anti-LKM*	≥1/40	2
IgG	>N	1
	>1.1N	2
Histologie hépatique	- Compatible avec le diagnostic d'HAI - Typique d'HAI	1
		2
Marqueurs viraux IgM anti-HAV, AgHbs, ADN VHB, ARN VHC	Absents	2

Tableau 3 : Score simplifié de l'HAI (IAHG 2008)<sup>[2]</sup> \*maximum de points pour les auto-AC : 2 ; Score = 6 HAI probable, Score ≥7 HAI certaine

### E. Diagnostic différentiel

Le problème du diagnostic de l'HAI se pose surtout lorsque les critères diagnostiques de l'HAI ne sont pas tous retrouvés et les scores insuffisants (indiquant une HAI probable). Dans ce cas, il est nécessaire d'éliminer, selon le contexte clinique et biologique, toutes les causes d'hépatopathie aiguë ou chronique, notamment :

- Une hépatite entrant dans le cadre d'une maladie de système, comme le Lupus Erythémateux systémique (LES),
- Une hépatite virale, par une sérologie virale complète (Ag Hbs, Ac anti-Hbc, Ac anti-HCV, IgM anti-HVA, IgM anti-HVE, ARN VHC ou ADN VHB),
- Une hépatite toxique ou médicamenteuse, notamment l'hépatite aiguë immuno-allergique, associant nécrose centrolobulaire et positivité des AAN, entrant dans le cadre de la « *Drug Induced Liver Injury* » (DILI). Cette entité est difficile à distinguer d'une authentique HAI déclenchée par une prise médicamenteuse. La biopsie hépatique est la clé du diagnostic. Un travail récent a comparé les résultats de la PBH chez des patients ayant

une DILI par rapport à ceux ayant une HAI idiopathique ; l'infiltrat portal de polynucléaires neutrophiles (PNN) et la cholestase intrahépatocytaire étaient prévalents dans la DILI (P < 0.02). La combinaison d'une inflammation portale, avec fibrose, PNN, plasmocytes et cholestase intrahépatocytaire serait, selon ces auteurs, prédictifs de DILI avec une précision diagnostique de 0,91 (AUROC 0,91)<sup>[63]</sup>. En pratique, il est difficile de distinguer ces 2 entités, et c'est le critère évolutif, à savoir la survenue d'une rechute après traitement immunosuppresseur, qui permet de trancher en faveur de l'HAI<sup>[3]</sup>,

- Une maladie de Wilson dans sa forme purement hépatique ; l'insuffisance hépatique et la cholestase peuvent être responsables d'une perturbation du bilan cuprique, et les auto-AC peuvent parfois être présents chez les patients atteints d'une maladie de Wilson,
- Les autres hépatopathies dysimmunitaires, notamment une CBP ou une CSP, en cas de cholestase associée. Ces 2 affections peuvent être associées à l'HAI en cas de syndrome de chevauchement. Un dosage des ACAM et une bili-IRM doivent être réalisés pour rechercher un syndrome de chevauchement, particulièrement en

présence d'une anomalie de l'épithélium biliaire à l'histologie, de cholestase marquée ou de non-réponse aux corticoïdes<sup>[64]</sup>. Cependant, les ACAM peuvent être positifs au cours de l'HAI, et 10 à 15 % des patients avec cirrhose auto-immune peuvent présenter des rigidités des voies biliaires intrahépatiques, non liées à une CSP<sup>[65]</sup>.

L'altération de l'épithélium biliaire, de même que la ductopénie retrouvée au cours de la CBP, peuvent aussi être observées dans 5 à 11 % des cas à la biopsie hépatique<sup>[64]</sup>. Ces formes cholestatiques d'HAI sont difficiles à distinguer de la CBP séronégative, de la CSP des petits canaux biliaires ou des syndromes de chevauchement,

• Les atteintes hépatiques liées à la maladie cœliaque (MC) doivent aussi être éliminées, vu que les aAC peuvent se voir, à des titres faibles, au cours de la MC. En cas d'hépatite fulminante, il peut être difficile de faire le diagnostic d'HAI, surtout en l'absence d'une hyper G.globulinémie, d'auto-Ac ou de pathologie auto-immune associée<sup>[9]</sup>. Dans ce cas, il faut éliminer toutes les causes d'hépatite fulminante. Le recours au test thérapeutique aux corticoïdes est parfois nécessaire en pratique, après avoir écarté une cause virale.

Un algorithme a été proposé par Czaja pour le diagnostic de l'HAI, selon les aAC présents chez le patient et la biopsie hépatique<sup>[9]</sup> (Figure 1).

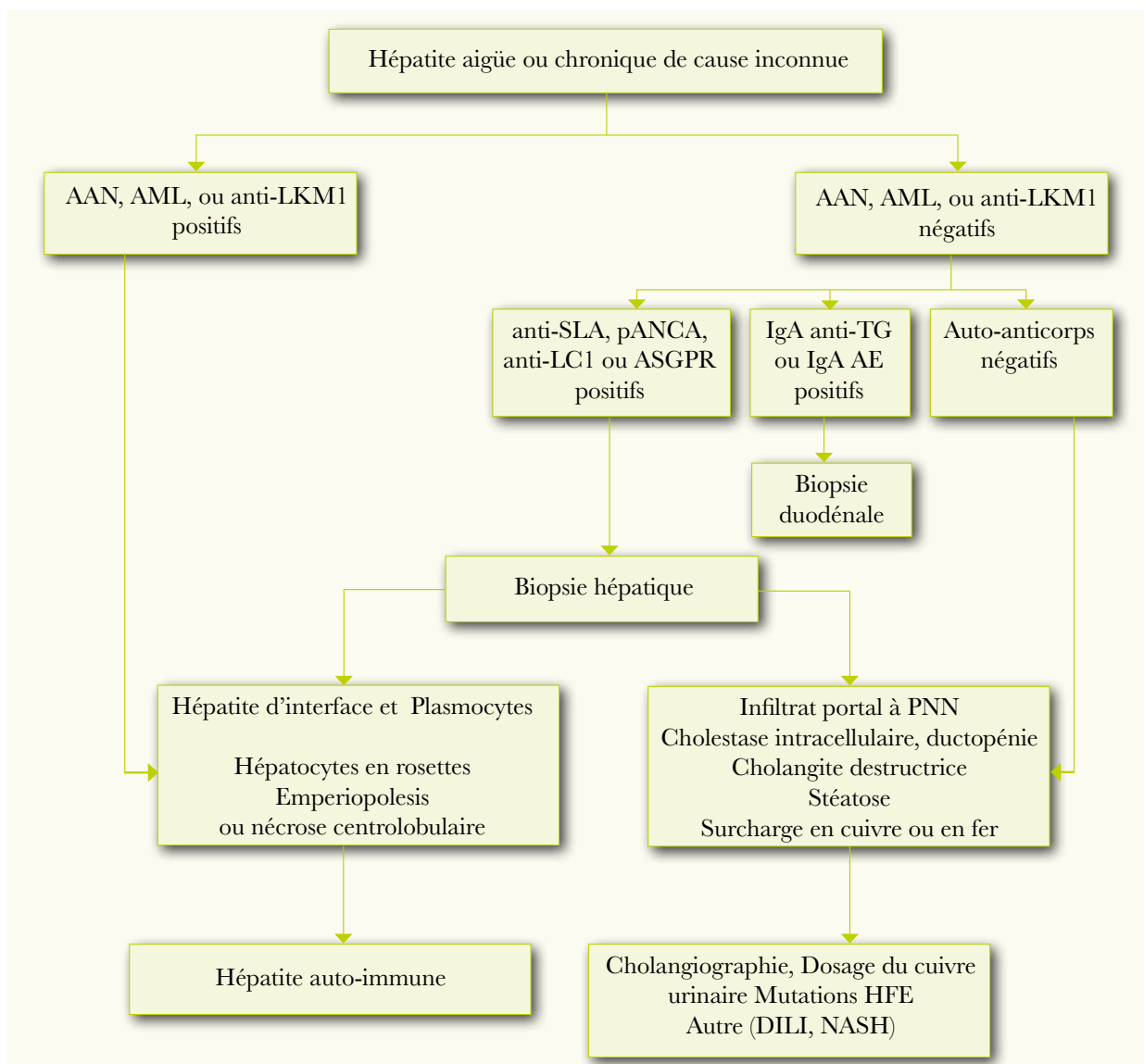


Figure 1 : Algorithme diagnostique devant une hépatite aigüe ou chronique de cause inconnue [9] AAN : anticorps anti-nucléaires ; AML : anticorps anti-muscle lisse ; TG : transglutaminase ; AE : anti-endomysium ; LKM : Liver Kidney Microsome ; Anti-SLA : AC anti-Soluble Liver Antigen; Anti-LC1 : anticorps anti-Liver Cytosol 1; ASGPR : récepteur de l'asialoglycoprotein; pANCA : anticorps périmucléaires d'anti-neutrophile; CSS : coefficient de saturation de la sidérophiline; DILI : Drug Induced Liver Injury, NASH : Non Alcoholic Steato-Hepatitis

## Traitement de l'HAI :

Le traitement de l'HAI repose essentiellement sur les corticoïdes (CTC) et les immunosuppresseurs. Selon les recommandations de l'EASL, le traitement est indiqué en cas d'HAI active et la décision de traiter doit être contrebalancée par le risque d'effets secondaires, particulièrement chez le sujet âgé<sup>[3]</sup>. Le bénéfice du traitement dans les formes minimales asymptomatiques n'est pas certain ; la survie à 10 ans dans ce cas-là, sans traitement, étant de 67-90 %<sup>[66,67]</sup>. Les patients présentant une HAI quiescente doivent donc bénéficier d'une surveillance rapprochée tous les 3-6 mois. La cirrhose, est une indication de traitement qu'elle soit active ou non<sup>[3]</sup>.

## Traitement conventionnel :

### 1. Patient naïf

- L'objectif du traitement est l'obtention d'une réponse complète, définie par la normalisation des transaminases, des G.globulines, du taux d'IgG et des lésions histologiques<sup>[3,68]</sup>. En pratique, la réponse complète ne peut être obtenue chez tous les patients. Le traitement aura pour but, dans ce cas, de réduire au maximum les anomalies biochimiques avec un minimum d'effets secondaires<sup>[3]</sup>.

#### - Induction de la rémission :

Selon les recommandations des sociétés savantes (AASLD<sup>[53]</sup>, BSG<sup>[69]</sup>,EASL<sup>[3]</sup>), le traitement de référence repose sur la bithérapie associant les corticoïdes (CTC) (prednisone ou prednisolone) et l'azathioprine (AZT). L'AASLD recommandait, en 2010, de commencer par 30 mg/j de CTC associés à 50 mg/j d'AZT, avec réduction progressive des doses jusqu'à 4 semaines. Par la suite, les CTC seront maintenus à 10 mg/j et l'AZT à 50 mg/j jusqu'à la régression des anomalies cliniques, biologiques et histologiques<sup>[53]</sup> (Tableau 4).

Selon les recommandations européennes de 2015, l'AZT doit être prescrite à la dose de 1-2 mg/Kg/j, en commençant par 50 mg/j associée à 0.5 -1 mg/Kg/j de CTC. L'AZT doit être débutée à partir de la 3ème semaine, après amélioration des anomalies biologiques, pour éviter l'hépatotoxicité de l'AZT<sup>[3]</sup>. La réduction des CTC selon ce protocole est plus progressive, étendue sur 9 semaines au lieu de 4. Lorsque les transaminases reviennent à des valeurs normales, la dose peut être réduite à 7.5 mg/j. À partir du 3ème mois de traitement, si le bilan est toujours normal, la dose de CTC peut être réduite à 5 mg/j (Tableau 5).

D'autres protocoles d'induction de la rémission ont été

proposés, notamment la majoration des doses de CTC à 1-2 mg/Kg/J en association avec l'AZT, ce qui a permis d'abrèger le délai de rémission biologique chez des patients non cirrhotiques<sup>[70]</sup>.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'AZT (leucopénie < 2500/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 50.000/mm<sup>3</sup>, déficit en Thiopurine Methyltransférase (TPMT), néoplasie), un autre schéma thérapeutique est préconisé, basé sur les CTC à forte dose en monothérapie, avec réduction progressive de la dose, pour garder 20 mg au long cours en traitement d'entretien (Tableau 4).

Semaine	Bithérapie		Monothérapie
	Corticoïdes (mg)	Azathioprine (mg)	Corticoïdes (mg)
1	30	50*	60
2	20	50*	40
3	15	50*	30
4	15	50*	20
Traitement d'entretien	10	50*	20

Tableau 4 : Protocoles thérapeutiques dans l'hépatite auto-immune chez l'adulte selon les recommandations de l'AASLD (2010)<sup>[23]</sup>\*Dose d'azathioprine préférée par les experts Européens /1.2 mg/kg

Semaine	Prednisolone (mg/J)	Azathioprine (mg/J)
1	60	
2	40	
3	40	50
4	30	50
5	25	100
6	20	100
7-8	15	100
8-9	12.5	100
>10	10	100

Tableau 5 : Schéma thérapeutique de l'HAI chez l'adulte, selon l'EASL 2015<sup>[2]</sup>

#### - Maintien de la rémission :

Lorsque la rémission est obtenue, elle sera maintenue par l'AZT à 2 mg/Kg/j ou les CTC à faible dose (dose minimale efficace pour maintenir des transaminases normales), selon le schéma utilisé. La monothérapie aux CTC est préconisée chez les sujets jeunes en âge de procréer et les patients exposés au risque néoplasique. Les patients doivent être surveillés à vie, tous les 3-6 mois,

pour dépister précocement les rechutes et les complications du traitement immunosuppresseur, notamment la cytopénie et le risque de néoplasie [3].

#### - Durée du traitement :

Selon les recommandations européennes (EASL), le traitement doit être maintenu au moins 24 mois après normalisation du bilan biologique (transaminases et IgG). À ce moment-là, une biopsie hépatique devra être réalisée, particulièrement dans les formes histologiquement sévères au départ, avant de décider d'arrêter le traitement [2,3]. La régression des anomalies histologiques est appréciée au mieux par la biopsie hépatique, les examens non invasifs n'étant pas validés pour cette indication. En effet, le résultat du Fibroscan® peut être fortement impacté par l'inflammation hépatique. Il peut trouver sa place dans le cadre du suivi de l'HAI [3]. Le dernier sera interrompu progressivement, en l'absence d'activité histologique. Si celle-ci persiste (score d'Ishak >3), le risque de rechute est quasi certain (≥80%) ; le traitement d'entretien doit être maintenu au long cours.

En l'absence de cirrhose et en cas de rémission complète, le traitement doit être arrêté. Cependant, certains auteurs optent pour le maintien du traitement au long cours, malgré la réponse complète, vu la grande fréquence des rechutes [71]. D'un autre côté, on estime à 20% la proportion de patients qui n'auraient jamais présenté de rechute à l'arrêt du traitement et que l'on aura exposés inutilement aux effets secondaires du traitement CTC et immunosuppresseur, en particulier le risque de néoplasie maligne [68].

#### - Résultats :

Le traitement immunosuppresseur actuellement disponible permet d'obtenir une rémission clinique et biochimique dans la grande majorité des cas (>80%) [71,69], bien que la rémission complète ne soit obtenue que dans 25 % des cas environ [2,3]. La survie à 5 ans des patients traités pour une HAI est actuellement ≥90 % [72].

Les résultats de la corticothérapie seule et de l'association CTC-AZT sont équivalents, en termes de réponses clinico-biologique et histologique [69]. Le bénéfice du traitement CTC dans l'HAI est connu depuis fort longtemps. Il a été démontré, par d'anciennes études contrôlées contre placebo, que les CTC pouvaient entraîner une réduction de la mortalité précoce de 56% à 14% [41]. L'association CTC-AZT n'a pas montré de supériorité en termes de survie, comparativement à la monothérapie CTC à forte dose [42], mais elle est préférée en raison de sa meilleure tolérance par rapport à la corticothérapie à forte dose en monothérapie.

La réponse clinico-biologique est en général rapide. Les facteurs agissant sur la rapidité de cette réponse au traitement ont été analysés chez 146 patients porteurs d'une HAI de type 1 ; cette rapidité était associée à un âge avancé >60 ans et à l'HLA DRB1 \*04. En effet, dans cette étude, 94 % des patients âgés de plus de 60 ans avaient répondu en moins de 24 mois, vs 64 % des patients âgés de moins de 40 ans [71].

Une réponse histologique complète, avec restitution ad-integrum est rare, surtout en cas de fibrose avancée, mais elle reste possible. Des cas de régression de la cirrhose ont même été rapportés [73]. Cette réponse histologique complète a été obtenue dans seulement 22 % des cas, après 56 mois de traitement chez 83 patients non cirrhotiques traités [74]. L'amélioration des lésions histologiques (disparition des signes d'activité avec ou sans amélioration de la fibrose) est par contre fréquente, elle survient dans 75 % des cas 3 à 8 mois après la réponse biologique (en moyenne 18 mois de traitement), et le traitement doit être maintenu jusque-là [75,76]. Dans une étude ayant analysé les résultats de toutes les séries publiées entre 1972 et 2013 concernant les HAI traitées, le taux d'amélioration de la fibrose hépatique était de 53-57 % [73]. La décision d'arrêter le traitement chez des patients cirrhotiques, qui n'ont pas présenté de réponse histologique, est laissée au bon jugement du praticien qui pourrait l'envisager en cas de stabilité clinique et biologique au-delà de 12 mois [69]. S'acharner à vouloir obtenir une réponse histologique peut exposer le patient au risque de toxicité médicamenteuse, notamment osseuse et endocrinienne.

Parmi les répondants, 28 à 87 % des patients vont présenter une rechute, définie par une élévation des ALAT>3N et/ou une élévation des IgG, après exclusion des autres causes d'élévation des transaminases [3,69]. La fréquence des rechutes souligne l'intérêt de suivre les malades régulièrement en consultation, et de façon rapprochée, même après l'obtention de la rémission. Ce taux est moindre, estimé à 28 %, en cas de normalisation des lésions histologiques lors du traitement de la première poussée [74]. Dans ce cas, 36 % des patients vont rester en rémission au-delà de 5 ans [77]. Les facteurs de risque de rechute sont la réponse lente au traitement d'induction de la rémission, la persistance de l'élévation des ALAT et/ou des G.Glob, la persistance de l'activité nécrotico-inflammatoire à la biopsie hépatique et la durée insuffisante du traitement [2]. La rechute survient, le plus souvent, dans les 12 mois suivant l'interruption du traitement, mais elle peut survenir bien au-delà de 20 ans de rémission [69]. En cas de rechute après l'arrêt

du traitement, le même schéma thérapeutique peut être réinitialisé, avec augmentation de la dose d'AZT à 2 mg/Kg/j, avant l'arrêt des CTC. La réponse biochimique est obtenue dans plus de 90 % des cas après 4 mois de traitement et la réponse histologique, moins fréquente, est obtenue dans 59 % des cas<sup>[78]</sup>. L'évolution est en général favorable, à condition de débiter le traitement précocement. En cas de rechute, le traitement d'entretien au long cours est indiscutable.

Une intolérance au traitement corticoïde est observée dans 12 à 29 % des cas, particulièrement en présence d'une cirrhose<sup>[69]</sup>. Les effets secondaires les plus fréquemment notés sont l'obésité, l'ostéoporose, l'HTA et le diabète. Ce dernier a été rapporté chez 15-20 % des patients sous CTC au long cours. D'autres effets indésirables, tels que l'obésité cushingoïde, les troubles psychiatriques et la cataracte ont également été notés. L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et la méningite sont plus rares. Des taux élevés de complications, atteignant 80 %, ont été notés chez les patients traités par CTC en monothérapie pendant plus de 2 ans, entraînant l'arrêt du traitement dans moins de 30 % des cas<sup>[79]</sup>. La bithérapie CTC-AZT, par contre, est associée à moins de complications induites par les CTC<sup>[69]</sup>. Il est recommandé de rechercher un diabète ou une HTA et de mesurer la densité osseuse avant de commencer un traitement CTC au long cours. Une supplémentation systématique par de la vitamine D et du calcium est également recommandée<sup>[3]</sup>. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux CTC, il est recommandé d'associer le budésone à l'AZT en l'absence de cirrhose<sup>[3,69]</sup>.

Les effets secondaires de l'AZT (toxicité hépatique, pancréatique et médullaire) nécessitent une réduction de dose dans 5-10 % des cas, surtout chez les patients cirrhotiques. Le risque de myélosuppression est estimé à 6 % et celui de néoplasie maligne extra-hépatique à 2,7 cas par an, chez les patients recevant de l'AZT à 2 mg/Kg/j<sup>[80,81]</sup>. Chez les patients intolérants à l'AZT, le métabolite de l'AZT, la 6-mercaptopurine (6-MP) 1.5 mg/Kg/j, peut être prescrit, avec des résultats peu probants<sup>[82]</sup>.

Le MMF est une bonne alternative à l'AZT dans ce cas, de même qu'une corticothérapie en monothérapie au long cours, en évaluant au préalable le risque d'effets secondaires<sup>[3]</sup>.

## 2. Échec du traitement

- La **réponse partielle** est définie par l'amélioration mais pas la disparition des anomalies cliniques, biologiques et histologiques. Sa fréquence est estimée à 14 %. Le cas le

plus récurrent est la normalisation du bilan biologique, avec persistance de l'hépatite d'interface à la PBH de contrôle. Selon certains auteurs, on parle de réponse partielle si les transaminases baissent (<2N) sans se normaliser. L'alternative thérapeutique dans ce cas dépend du traitement initial<sup>[2,9]</sup> :

- Chez les patients traités par Budésone-AZT, il faudra remplacer le Budésone par la prednisolone,
- En cas d'association prednisolone-AZT, il faudra augmenter la dose d'AZT à 2 mg/Kg/j, en maintenant 5-10 mg/j de CTC,
- Traitement non conventionnel.

Le but de ce traitement ne sera plus d'induire une rémission complète, mais de réduire l'activité inflammatoire et d'éviter la progression de la maladie, au prix d'une moindre toxicité des médicaments.

- La **non-réponse** est définie par l'absence d'une réduction de plus de 25 % de l'hypertransaminasémie à 2 semaines de traitement<sup>[2]</sup>. Elle est rare et retrouvée dans seulement 7 % des cas<sup>[83]</sup>. Des facteurs associés à une faible réponse au traitement ont été identifiés. Il s'agit essentiellement de l'âge jeune, la forme aiguë, l'hyperbilirubinémie sévère, le MELD score avancé et le HLA DRB1\*03<sup>[83,84]</sup>. Avant de rechercher des causes de non-réponse, il faut toujours commencer par évaluer la compliance au traitement des patients et éliminer toute autre cause de perturbation du bilan hépatique. Un syndrome de chevauchement est une cause fréquente de non-réponse au traitement. Une altération du métabolisme de l'AZT doit aussi être envisagée. Dans les centres spécialisés, il peut être utile de doser la concentration sanguine de prednisolone et/ou d'AZT et des métabolites actifs des TGN, avant d'envisager un changement de traitement<sup>[2]</sup>. Cependant, le bénéfice du dosage du taux de 6-Thioguanine pour déterminer la dose efficace d'AZT au cours de l'HAI est contesté<sup>[85]</sup>.

En cas de **non-réponse** effective au traitement, une PBH doit être réalisée avant d'envisager une alternative thérapeutique. En l'absence de formes graves nécessitant le recours à la transplantation hépatique, différents schémas sont proposés :

- Reprendre les CTC à 30 mg/j en association avec l'AZT à forte dose 150 mg/j, avec prolongement de la durée du traitement à 1 mois, puis diminution progressive de la dose par paliers de 10 mg de CTC et 50 mg d'AZT par mois. Garder un traitement d'entretien par CTC 10 mg/j et AZT 50 mg/j<sup>[69]</sup>,
- Reprendre les CTC à 60 mg/j associés à l'AZT 2 mg/Kg/j,
- Si le patient est intolérant à l'AZT, commencer par

60 mg/j de CTC, avec diminution progressive de 10 mg chaque mois. Garder un traitement d'entretien par CTC 20 mg/j [69],

- Traitement alternatif par les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus qui permettent de casser la poussée d'HAI dans plus de 80 % des cas (voir Traitements non conventionnels).

Tous ces traitements peuvent induire une réponse biochimique dans plus de 70 % des cas, mais la réponse histologique est faible, 14 à 20 %. Le traitement d'entretien est le plus souvent maintenu à vie, en dépit des effets secondaires. Malgré le traitement, le risque de progression des lésions vers une cirrhose reste très élevé, pouvant atteindre 82 % [83], et le taux de survie des patients est de 41 % à 5 ans [69]. La progression de la cirrhose est associée à la présence d'une nécrose lobulaire étendue avant traitement, à sa persistance durant le traitement, à une réponse lente aux corticoïdes et à la survenue de rechutes durant le traitement [69].

### Traitements non conventionnels

La ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et le budésone, longtemps utilisés dans les formes réfractaires aux CTC, les cas d'intolérance ou de contre-indication des CTC, sont actuellement en cours d'évaluation en tant qu'alternative thérapeutique aux CTC et/ou AZT, chez des patients naïfs. Ces molécules ont été qualifiées de « Non-standard frontline therapies » pour cette indication. Elles sont actuellement utilisées en « off-label » dans l'HAI [69].

#### • Budésone

Cette molécule est caractérisée par un effet de premier passage hépatique de 90 %. Elle ne doit pas être utilisée chez le patient cirrhotique, du fait de la réduction du métabolisme hépatique et de la présence de shunts péri-hépatiques, exposant le patient au risque d'effets secondaires inattendus [69]. De plus, des cas de thrombose porte ont été rapportés chez des porteurs d'une CBP stade IV et traités par le Budésone associé à l'AUDC [86]. Ce traitement a été évalué dans l'induction de la rémission chez des patients porteurs d'une HAI, sans évidence de cirrhose. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée et en double aveugle, ayant comparé 40 mg de prednisone + AZT 1-2 mg/Kg/j (Groupe 1) à l'association Budésone 6-9 mg/j + AZT 1-2 mg/Kg/j (Groupe 2). Le but du traitement était d'obtenir une normalisation des transaminases à 6 mois. L'objectif primaire a été atteint dans 47 % des cas dans le Groupe 2 versus 18.4 % dans le Groupe 1 ( $p < 0.001$ ).

Une réponse biologique complète a été notée dans 60 % des cas dans le Groupe 2 versus 38.8 % dans le Groupe 1 ( $p = 0.001$ ). Les effets secondaires des stéroïdes étaient significativement moins fréquents dans le Groupe 2, 28 % versus 53.4 % dans le Groupe 1 [87]. Dans cette étude, les résultats du Budésone à long terme, particulièrement sur les lésions histologiques, ne sont pas rapportés.

Le Budésone, en association avec l'AZT 1-2 mg/Kg/j, est actuellement indiqué dans le traitement de la poussée modérée, avec fibrose et activité peu sévères, à raison de 9 mg/j en 3 prises, chez un patient susceptible de développer des effets secondaires des CTC sous traitement, en particulier chez l'enfant et l'adolescent. La dose sera réduite à 6 mg, puis 3 mg au long cours pour maintenir la rémission [2,9].

#### • Ciclosporine

Elle a été utilisée dans les formes réfractaires aux corticoïdes, sur un nombre réduit de patients, à la dose de 2-5 mg/Kg/j, avec des résultats probants en termes de réponse biochimique et de tolérance (>80 % de réponse biochimique) [88]. L'objectif de ciclosporinémie à atteindre est de 100-300 ng/ml. La ciclosporine a été évaluée chez 40 patients naïfs (en première intention), dans une étude randomisée contre prednisone + AZT 2mg/Kg/j ; le taux de réponse biochimique complète était équivalent dans les 2 groupes de patients à 2 ans de traitement (47 % vs 50 %,  $p = 1$ ). Un seul cas d'effet secondaire grave avec décès du patient a été noté dans le bras CTC [89]. La ciclosporine semble efficace pour induire la rémission, mais l'effectif des études publiées est faible, et la réponse histologique n'a pas été évaluée. Son efficacité doit être contrebalancée avec son coût élevé et sa toxicité non négligeable.

#### • Tacrolimus

Il a été utilisé à la dose de 1-6 mg/j chez des patients réfractaires ou intolérants aux CTC avec des résultats similaires à ceux de la ciclosporine [90]. Le taux cible de Tacrolémie doit être à 3 ng/ml (1.7-10.7) [69]. Le tacrolimus a également été utilisé en première intention dans une petite série à faible effectif où la réponse biochimique a été obtenue dans 80 % des cas [91].

#### • Mycophénolate Mofétil (MMF)

Le MMF est un puissant inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate et de la prolifération lymphocytaire. Cette molécule a été utilisée en première intention, à la dose de 1.5-2 mg/Kg/j en association avec la prednisone, durant 26 mois (3-92), chez 59 patients naïfs, pour maintenir la rémission. Le taux de réponse biochimique

était de 88 %<sup>[92]</sup>. Néanmoins, le coût élevé de cette molécule en limite l'indication en première intention, vu la nécessité de traiter les HAI au long cours, parfois à vie. Le MMF a surtout été utilisé en deuxième intention, en cas d'intolérance ou de résultats insuffisants de l'AZT. Dans une étude rétrospective sur 21 patients traités par MMF pour une HAI réfractaire (N=12) ou intolérance au traitement (N=9), 20 ont présenté une réponse biochimique (95 %), sans réponse histologique. La dose de CTC a été réduite chez tous les patients traités par MMF (18.9 mg/j à 7.8 mg/j (P=0.01))<sup>[93]</sup>.

Le MMF peut être utilisé en cas d'intolérance à l'AZT à la dose de 2 g/j<sup>[2]</sup>. Le risque de leucopénie sous traitement est important, et cette molécule ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, en raison du risque de malformations fœtales.

#### • Autres traitements

Le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'infliximab, le rituximab ou le sirolimus ont été administrés dans quelques cas anecdotiques d'HAI réfractaires aux thérapies usuelles<sup>[3]</sup>. Le rituximab, en association avec l'AZT, a été utilisé chez 6 patients qui ont été suivis pendant 72 semaines, après avoir reçu 2 injections de rituximab à 15 jours d'intervalle [bis] ; une nette réduction du taux de transaminases (90.0±23.3 U/L versus 31.3±4.2 U/L ; P=0.03) et une normalisation du taux d'IgG (16.4±2.0 g/L versus 11.5±1.1 g/L ; P=0.056) ont été notées chez ces patients, de même qu'une amélioration du score histologique à la biopsie hépatique. Le traitement a été bien toléré. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de recommandations concernant la place du rituximab et des autres traitements similaires dans l'HAI en pratique courante<sup>[2]</sup>.

- Une vaccination contre l'hépatite A et B est recommandée par le consensus Européen<sup>[3]</sup>.

### Traitement des formes particulières :

#### • HAI aiguë grave/fulminante

Ces patients doivent être traités par de fortes doses de corticoïdes >1 mg/Kg/j, par voie intraveineuse. L'efficacité des CTC chez ces patients est controversée, vu que pour certains auteurs, elle ne modifie pas le pronostic. De plus, les critères de gravité de l'HAI fulminante, faisant indiquer la TH d'emblée, n'ont pas été bien définis. Le risque de sepsis chez ces patients n'est pas négligeable, justifiant l'utilisation prophylactique d'antibiotiques et d'antifongiques<sup>[94]</sup>. Selon les dernières recommandations de l'EASL, l'absence de réponse au 7ème jour de traitement CTC, particulièrement dans

les formes cholestatiques ou en cas d'aggravation du MELD score, doit faire envisager la TH en urgence<sup>[2]</sup>. La mortalité en cas de forme fulminante est de 19-45 %, avec un besoin de TH dans 10-80 % des cas.

#### • Déficit en TPMT

Ces patients doivent être traités par des CTC en monothérapie ou associés aux MMF<sup>[2,3]</sup>.

#### • Femme enceinte

Le MMF doit être arrêté avant la conception, en raison du risque de tératogénicité. Par contre, l'azathioprine, les CTC à faible dose et la 6-MP peuvent être maintenus pendant la grossesse. Les patientes doivent être surveillées de façon rapprochée durant la grossesse et la première année du post-partum, particulièrement en cas de cirrhose, à cause du risque d'aggravation ou de poussée d'HAI durant cette période. En cas de poussée, une augmentation de la dose d'immunosuppresseurs peut être envisagée.

#### • Sujet âgé

Le choix des corticoïdes en monothérapie doit être évité chez le sujet âgé, étant donné le risque élevé de diabète et d'ostéoporose. Si aucune autre alternative n'est possible, il est préférable d'opter pour le Budésonide en association avec l'AZT. Une densitométrie osseuse devrait être réalisée avant traitement<sup>[3]</sup>.

### Transplantation hépatique (TH)

Elle reste indiquée en cas de cirrhose avancée et en cas d'HAI fulminante ne répondant pas au traitement corticoïde par voie intraveineuse. Contrairement aux autres hépatopathies, l'HAI représente moins de 5 % des indications de TH selon les registres de transplantation européen et américain, du fait de la bonne réponse aux immunosuppresseurs<sup>[2]</sup>. La survie des patients à 5 ans est supérieure à 80 % dans la plupart des séries<sup>[95]</sup>. L'HAI peut cependant récidiver en post-TH. Le traitement immunosuppresseur, après la TH, repose sur les CTC, l'AZT ou le MMF le plus souvent. Les CTC sont maintenus plus longtemps en comparaison avec les TH pour cirrhose virale<sup>[2]</sup>.

### Évolution - Pronostic :

La survie des patients traités par les immunosuppresseurs est de 80-95 % à 10 ans<sup>[96,97]</sup>. La mortalité liée à la maladie était de 17 % dans une étude multicentrique tunisienne ayant inclus 83 cas d'HAI. Dans cette série,

57 % des patients étaient au stade de cirrhose, ce qui explique probablement ce taux élevé de mortalité. Un MELD score  $\geq 12$  est prédictif d'une mauvaise réponse au traitement et sa non amélioration sous traitement est prédictive d'un mauvais pronostic<sup>[83,84]</sup>.

Le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) sur HAI est plus faible par rapport aux autres hépatopathies<sup>[98]</sup>. Il est estimé à 1,1 % par an et concerne exclusivement les malades qui ont développé une cirrhose<sup>[7]</sup>. Dans une étude japonaise, 180 patients avec HAI ont été suivis durant 80,2 mois en moyenne, et traités par immunosuppresseurs. 3,3 % des patients ont développé un CHC. En analyse multivariée, les facteurs de risque de survenue du CHC étaient la cirrhose au diagnostic (OR 4,08) et l'hypertransaminasémie chronique (OR 3,66)<sup>[26]</sup>.

Dans un autre travail publié en 2009, ayant colligé 243 patients atteints d'HAI, un CHC a été retrouvé dans 15 cas (6,2 %). Les facteurs de risque de survenue d'un CHC étaient la cirrhose ( $p=0.048$ ) et la rupture de varices œsophagiennes ( $p=0.003$ ). La durée séparant le diagnostic de cirrhose de celui de CHC était de 102,5 mois (12-195). La médiane de survie des patients porteurs de CHC dépisté était de 19 mois<sup>[6-36]</sup>, nettement supérieure à celle des patients ayant un CHC symptomatique (2 mois [0-14];  $p=0.042$ )<sup>[52]</sup>. Ces résultats soulignent l'intérêt d'un dépistage systématique semestriel du CHC (bien que non validé pour cette indication) chez les patients porteurs d'une cirrhose autoimmune<sup>[3]</sup>.

## Conclusion :

L'HAI est une maladie complexe, aux multiples facettes, qui doit être prise en charge dans des centres spécialisés. Actuellement, cette prise en charge repose encore sur l'association prednisolone-azathioprine, avec des taux de réponse satisfaisants. Le Budésotide, en association avec l'AZT, représente une bonne option thérapeutique chez des patients naïfs ou intolérants aux CTC, en l'absence de cirrhose. Ce traitement permet, à efficacité équivalente, de réduire considérablement les effets secondaires cortico-induits. Les anticalcineurines sont préconisés dans les formes réfractaires et le MMF en cas d'intolérance à l'AZT. L'HAI est de bon pronostic lorsque la prise en charge thérapeutique est adéquate.

## Références :

1. Krawitt EL. Autoimmun hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354 :54-66
2. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S100-11.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971-1004

4. Waldenström J. Leber, Blutportein und Nahrungseiweiss. *Dtsch Ges Z Verdau Stoffwechsellkr* 1950;15:113-9.
5. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271: 1323-1326.
6. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
7. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):60-83.
8. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2402-2407.
9. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015 (19):57-79.
10. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barklay ML, Garry RB et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681-1686.
11. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:7-16
12. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006; 43:532-538.
13. Strassburg CP, Obermayer-Staub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 127-139
14. Manns MP, Kruger M. Genetics in liver diseases. *Gastroenterology* 1994; 106 : 1676-1697
15. Bogdanos DP, Lenzi M, Okamoto M, Rigopoulou EI, Muratori P, Ma Y, Muratori L, Tsantoulas D, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D. Multiple viral/self immunological cross-reactivity in liver kidney microsomal antibody positive hepatitis C virus infected patients is associated with the possession of HLA B51. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 83-92.
16. Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22:353-64.
17. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL et al. International Autoimmun Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
18. De Boer YS, van Gerven NM, Zwieters A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014; 147:e445.
19. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 31:49-53.
20. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of immune hepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 25 (2011) 653-664
21. Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, Pappas G, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50: 1210-1218
22. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 612-617
23. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011; 41: 498-504
24. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004;

97:407-412.

25. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, Wallerstedt S, Sandberg-Gertzén H, Hultcrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Danielsson A. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1232-1240
26. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53-62.
27. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008; 48: 863-870.
28. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Ohta H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Komori A, Ito M, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012; 32: 837-844
29. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1944-1951
30. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *QJ Med* 1971; 40: 159-185.
31. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfeld LJ. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820-833
32. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25:541-7.
33. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:208-213.
34. Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:622-4
35. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; 48:97-102.
36. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-44.
37. Todros L, Saracco G, Durazzo M, Abate ML, Touscoz G, Scaglione L, Verme G, Rizzetto M. Efficacy and safety of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Hepatology* 1995; 22: 1374-1378
38. Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, Manns MP. Epitope mapping of cytochrome P450D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999; 30(3):366-75.
39. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 3-7
40. Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 287-292.
41. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17: 399-403
42. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 167-183
43. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, Harms A, Dalekos G, Strassburg CP, Manns MP. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121: 668-677
44. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:545-54
45. Baeres M1, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, Porta G, Nishioka M, Simon T, Daehnrich C, Schlumberger W, Galle PR, Lohse AW. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut*. 2002; 51: 259-64
46. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS et al. Polyclonal T-cell response to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006; 130: 868-882
47. Herkel J, Heidrich B, Nieraad N, Wies I, Rother M, Lohse AW. Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pancreas. *Hepatology* 2002; 35: 403-408
48. Gueguen P, Dalekos G, Nousbaum JB, et al. Double reactivity against actin and alpha-actinin defines a severe form of autoimmune hepatitis type 1. *J Clin Immunol* 2006; 26: 495-505.
49. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH et al. Autoantibodies against glucuronyl transferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 111:1576-1586.
50. Nezu S, Tanaka A, Yasui H, Imamura M, Nakajima H, Ishida H, Takahashi S. Presence of antimitochondrial autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1448-1454
51. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1047-1053
52. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171-182.
53. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213
54. Dienes HP, Popper H, Manns M, Baumann W, Thoenes W, Meyerzumbuschfeldel KH. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterol* 1989;27:325-330
55. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176.
56. Singh R, Nair S, Farr G, Mason A, Perrillo R. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2670-2673
57. Ben-Ari Z, Broida E, Monselise Y, Kazatsker A, Baruch J, Pappo O, Skappa E, et al. Syncytial giant-cell hepatitis due to autoimmune hepatitis type II (LKM1+) presenting as sub-fulminant hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 799-801
58. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting reports: International Autoimmune Hepatitis Group 1993; 18: 998-1005.
59. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology* 2009; 49: 1782-1783
60. Qiu DK, Wang QX, Wang H, Xie Q, Zang GQ, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340-347.
61. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-8.
62. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International

- Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1013–1020.
63. Suzuki AI, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931–9
  64. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1430–8.
  65. Lewin M, Vilgrain V, Ozanne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50: 528–37.
  66. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29:816–823.
  67. De Groot J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978; 19: 510–513
  68. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1715–1728.
  69. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629.
  70. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 2247–2248.
  71. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013; 58: 141–7
  72. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 161–7
  73. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a non-transplant center. *Gastroenterology* 2011; 140: 1980–9
  74. Czaja AJ. Review article: prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 385–406
  75. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984; 4: 622–7
  76. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 646–52.
  77. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735–737.
  78. Czaja AJ. Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1043–58
  79. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980; 78: 518–23
  80. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975; 16: 876–83
  81. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958–63.
  82. Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012; 55: 522–9
  83. Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996; 110: 271–4
  84. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138–45.
  85. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53: 926–934.
  86. Ferucci ED, Hurlburt KJ, Mayo MJ, et al. Azathioprine metabolite measurements are not useful in following treatment of autoimmune hepatitis in Alaska Native and other non-Caucasian people. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 21–7.
  87. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 196–202
  88. 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; 139: 1198–1206.
  89. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 241–248.
  90. Nasser-Moghaddam S, Nikfam S, Karimian S, et al. Cyclosporine-A versus prednisolone for induction of remission in autoimmune hepatitis: interim analysis report of a randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5: 193–200
  91. 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; 38: 805–809
  92. Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771–6
  93. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J Hepatol* 2011; 55: 636–646.
  94. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 588–592.
  95. Burak KW, Swain MG, Santodomino-Garzon T, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27:273–80
  96. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996–1003.
  97. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210–23.
  98. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 75–81
  99. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735–737
  100. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 578–582