

Hépatite autoimmune : mise au point 2021

Dr GIAN-MARCO STAMM^a, Pre CHRISTINE SEMPOUX^b, Dre MONTSERRAT FRAGA^a, Dr DENIS COMTE^c,
Dr VINCENT AUBERT^c, Pr DARIUS MORADPOUR^a, Dr JULIEN VIONNET^{a,d,*} et Dre ELENI MOSCHOURI^{a,e,*}

Rev Med Suisse 2021; 17: 1457-63

L'hépatite autoimmune est une maladie rare, pouvant se présenter sous forme aiguë ou chronique et dont le diagnostic peut être difficile à poser en raison d'une présentation clinique variable. La maladie se développe chez des personnes génétiquement prédisposées et plusieurs événements déclencheurs ont été identifiés. Le diagnostic repose sur la présence d'autoanticorps spécifiques, d'une élévation des transaminases et des immunoglobulines G, ainsi que sur une histologie compatible. Les traitements de première ligne, immunosuppresseurs, permettent dans la plupart des cas d'obtenir une rémission clinique. En cas de non-réponse, des traitements de deuxième ligne sont disponibles et lors d'insuffisance hépatocellulaire, la transplantation hépatique reste une excellente option.

Autoimmune hepatitis: 2021 update

Autoimmune hepatitis is a rare disease which can present as acute or chronic forms and can be difficult to diagnose due to its variable clinical presentation. The disease arises in genetically susceptible individuals and several triggers have been identified. The diagnosis is based on the presence of autoantibodies, elevated transaminases and serum immunoglobulin G levels as well as a compatible histology. First-line immunosuppressive treatment strategies lead to clinical remission in most patients. In case of non-response, second-line therapies can be used and in case of hepatocellular insufficiency, liver transplantation remains an excellent option.

INTRODUCTION

L'hépatite autoimmune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie, caractérisée sur le plan biologique par une élévation des transaminases (\pm hyperbilirubinémie), une hypergamma-globulinémie (hyperIgG), la présence d'autoanticorps spécifiques et, sur le plan histologique, par une hépatite de l'interface. Elle touche environ 15 à 25/100 000 habitants en Europe avec un ratio femme/homme de 3 sur 1.¹ L'HAI peut se manifester à tout âge mais deux pics d'incidence sont classi-

quement décrits: le premier durant l'enfance et le second entre la 4^e et 6^e décennie.¹ Le diagnostic est évoqué devant une suspicion clinique, un bilan biologique et une histologie compatibles, après exclusion d'autres hépatopathies (virale, héréditaire, médicamenteuse, etc.).^{1,2} L'HAI est fréquemment associée à d'autres maladies autoimmunes et/ou inflammatoires (tableau 1).² Bien qu'elle soit décrite et connue depuis les années 50,³ les avancées thérapeutiques sont relativement lentes et sa prise en charge reste un défi. Dans cet article, nous faisons un bref rappel sur la pathogenèse de l'HAI, mentionnons les nouveautés dans la prise en charge thérapeutique et insistons sur certaines formes particulières d'HAI.

PATHOGENÈSE DE L'HÉPATITE AUTOIMMUNE

L'HAI est une maladie systémique complexe, dont la pathogenèse n'est pas encore totalement élucidée. Les études montrent qu'elle a tendance à se développer chez des individus présentant une prédisposition génétique. Par exemple, en Europe, les allèles HLA-DR3 et HLA-DR4 du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) représentent un facteur de susceptibilité pour l'HAI.^{1,4,5} Il semble que, chez les personnes susceptibles et en présence de facteurs environnementaux ou d'un événement déclencheur (par exemple, hépatites virales ou certains médicaments), la tolérance immunitaire puisse se rompre et entraîner une réponse immunitaire inappropriée. Cela induit un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs et permet aux lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), entre autres, d'entretenir la destruction hépatocellulaire. Par ailleurs, le microbiote intestinal semble jouer un rôle important dans les hépatopathies et en particulier dans l'HAI. 75%

TABLEAU 1	Maladies autoimmunes et/ou inflammatoires associées à l'HAI
-----------	-------------------------------------------------------------

Par ordre de fréquence, de haut en bas.

HAI: hépatite autoimmune.

- Syndrome de Sjögren
- Thyroïdite autoimmune
- Lupus érythémateux systémique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Colite ulcéreuse
- Maladie coeliaque
- Connectivite mixte
- Sclérose systémique
- Diabète de type 1
- Vitiligo
- Syndrome polyglandulaire autoimmun de type 1
- Purpura thrombocytopénique idiopathique

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Institut universitaire de pathologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Service d'immunologie et d'allergie, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Centre de transplantation d'organes, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne; ^e Service d'hépatogastroentérologie, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel
gian-marco.stamm@chuv.ch | christine.sempoux@chuv.ch
montserrat.fraga@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch | vincent.aubert@chuv.ch
darius.moradpour@chuv.ch | julien.vionnet@chuv.ch | eleni.moschouri@chuv.ch.
*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

du flux sanguin afférent du foie proviennent en effet du réseau mésentérique, via la veine porte. En cas de dysfonction de la barrière intestinale, de pullulation bactérienne ou de dysbiose, la concentration d'endotoxine dans la circulation porte augmente et favorise certaines hépatopathies.^{6,7}

ANTICORPS ASSOCIÉS À L'HÉPATITE AUTOIMMUNE

Dans la forme la plus fréquente d'HAI (80-90% des cas), dite HAI de type 1, les autoanticorps typiquement associés et permettant d'orienter le diagnostic sont les anticorps anti-nucléaires (ANA), antimuscles lisses et possiblement les anti-SLA/LP (Anti-Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas).¹ Les anticorps anti-SLA peuvent être associés à une forme plus sévère de la maladie, à un mauvais pronostic ainsi qu'à un risque de récurrence après l'arrêt du traitement.^{8,9} L'HAI de type 2, quant à elle, est classiquement associée aux anticorps anti-LKM1 et 3 (Anti-Liver Kidney Microsome-1 et 3) et anti-LC1 (Anti-Liver Cytosol-1).¹ Elle survient principalement chez les enfants et les jeunes adultes. Les autoanticorps servent surtout de biomarqueurs pour différencier les

différents types d'HAI. Toutefois, ils peuvent être absents, notamment dans l'HAI aiguë sévère (HAI-AS). De même, ils peuvent être positifs dans d'autres hépatopathies (tableau 2), raison pour laquelle leur présence isolée n'est pas suffisante pour poser le diagnostic. La valeur diagnostique des tests sérologiques dépend également de la technique utilisée et également de leur éventuelle présence concomitante. Par exemple, l'association d'ANA et d'anticorps antimuscles lisses permet d'atteindre une spécificité de 99% pour le diagnostic d'HAI.⁵

DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DE L'HÉPATITE AUTOIMMUNE

Bien qu'il n'existe pas de critères histologiques pathognomoniques, la biopsie hépatique reste primordiale pour confirmer le diagnostic d'HAI, évaluer le degré d'inflammation et le stade de fibrose et exclure une autre hépatopathie. La biopsie hépatique est particulièrement utile pour confirmer le diagnostic dans les 10 à 20% des cas où l'HAI reste séronégative et dans les syndromes de chevauchement. L'utilisation des

TABLEAU 2 Autoanticorps retrouvés dans l'HAI

En gras, les anticorps les plus importants en clinique et donc à rechercher en premier.

ANA: anticorps antinucléaire; ANCA: Anti Neutrophil Cytoplasmic Antigen; CBP: cholangite biliaire primitive; CIE: contre-immunoelectrophorèse; CSP: cholangite sclérosante primaire; DILI: hépatotoxicité d'origine médicamenteuse (Drug Induced Liver Injury); ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay; HAI: hépatite autoimmune; IBD: Inflammatory Bowel Disease; IFI: immunofluorescence indirecte; LKM1: Anti-Liver/Kidney Microsomal Antibody type 1; NAFLD: stéatose non alcoolique du foie; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; pANCA: anticorps anticytoplasme des neutrophiles; Sensi: sensibilité; SLA: Soluble Liver Antigen; Spéci: spécificité.

Anticorps	Cible de l'anticorps	Maladies associées	Particularité clinique	Techniques utilisées au CHUV	Sensibilité/spécificité dans l'HAI
ANA	Cibles multiples, en particulier chromatine, ribonucléoprotéines et complexes ribonucléoprotéiques	HAI, CBP, CSP, DILI, hépatite B chronique, hépatite C chronique, maladie de Wilson et NAFLD	HAI de type 1	IFI sur lame Hep-2	Sensi: 35-80% Spéci: 76%
Antimuscle lisse	Microfilaments (par exemple, F-actine) et filaments intermédiaires (par exemple, vimentine, desmine)	HAI, CBP, CSP, DILI, hépatite B chronique, maladie de Wilson et NAFLD	HAI de type 1 Plus spécifique que l'ANA, même si faux positif (faible titre) fréquent	IFI sur lame triple tissu ELISA pour antiactine	Sensi: 75-85% Spéci: 75-95% Sensi: 71% Spéci: 90%
Anti-LKM1	Cytochrome P450 2D6	HAI, hépatite C chronique, hépatite induite par l'halothane	HAI de type 2	Immunodot IFI sur lame triple tissu	Sensi: 80-85%
pANCA	Antigène non défini à la périphérie nucléaire	HAI, CSP, MICI et possiblement un syndrome de chevauchement	<ul style="list-style-type: none"> pANCA d'aspect atypique à l'IFI parfois retrouvé en cas d'HAI de type 1 ANCA atypiques également retrouvés en cas d'IBD ou de CSP Intérêt limité en cas d'HAI	IFI sur neutrophiles	Sensi: 40-50% Spéci: 20-50%
Anti-SLA	O-phosphoséryl-tRNA (Sec) sélénium transférase	HAI de type 1 ou de type 2	Marqueur le plus spécifique pour l'HAI de type 1, pronostique pour maladie sévère, rechute après arrêt du traitement et perte fœtale	Immunodot	Sensi: 15-30% Spéci: > 98%
Anti-LC1	Formiminotransférase cyclodéaminase	HAI de type 2	HAI de type 2 Fréquemment associé aux anti-LKM1	Immunodot	Sensi: 30-70%
Anti-LKM3	Uridine diphosphate glucuronyltransférase	HAI de type 2 et hépatite D chronique	Rare dans l'hépatite de type 2	IFI	Sensi: 8-19%
Antimitochondries	Complexe de la pyruvate déshydrogénase (E2 subunit lipoyl domains)	CBP, HAI de type 2 et hépatite D chronique	Habituellement retrouvés en cas de CBP (positif dans < 5% des HAI)	Immunodot IFI sur lame triple tissu	Rare (< 5%)

TABLEAU 3

Score simplifié de l'hépatite auto-immune

AN: anticorps antinucléaire; HAI: hépatite auto-immune; IgG: immunoglobuline G; LKM: Liver Kidney Microsomal; SLA: Soluble Liver Antigen.

Variabiles	Seuil	Points
ANA ou antimuscle lisse	≥ 1/40	1
ANA ou antimuscle lisse ou anti-LKM ou anti-SLA	≥ 1/80 ≥ 1/40 Positif	2
IgG	> limite supérieure	1
	> 1,1 × la norme supérieure	2
Histologie hépatique	Compatible avec HAI	1
	Typique d'HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

Interprétation du résultat

≥ 6: HAI probable
≥ 7: HAI certaine

(Adapté de réf.²⁵).

scores diagnostiques, en particulier le score simplifié (tableau 3), peut aider à établir le diagnostic de l'HAI.¹ Sur le plan histologique, dans les formes typiques, l'infiltrat inflammatoire caractéristique est lymphoplasmocytaire et prédomine dans les régions portales et périportales (hépatite de l'interface) avec extension des lésions nécrotico-inflammatoires vers les lobules hépatiques (nécrose en pont) (figures 1A et 1B). Une nécrose et une inflammation prédominante en région centrolobulaire ou une atteinte panlobulaire peuvent être retrouvées en cas d'hépatite aiguë ou de forme sévère, respectivement.¹⁰ Des signes de régénération sous forme de « rosettes » hépatocytaires et des aspects d'empériplèse (internalisation de lymphocytes par des hépatocytes) sont également caractéristiques de l'HAI (figures 1C et 1D). Une cirrhose est retrouvée chez un tiers des patients, voire 50% des enfants atteints, au moment du diagnostic.¹¹ Il est intéressant de mentionner que des signes histologiques de stéatose

hépatique non alcoolique du foie (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) ou de stéatohépatite non alcoolique (NASH, Non-Alcoholic Steatohepatitis) sont présents chez 17 à 30% des patients avec une HAI,¹² ce qui peut contribuer à la progression de la fibrose et à la sévérité de l'atteinte hépatique.

ÉVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

L'élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (FibroScan) permet d'évaluer la rigidité hépatique de manière non invasive et, de ce fait, de donner une indication du degré de fibrose hépatique. Les guidelines de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) émises en 2019 recommandent l'utilisation du FibroScan pour le suivi de la fibrose en cas d'HAI. Les valeurs de FibroScan étant augmentées en cas de fibrose mais également d'inflammation sous-jacente, il est recommandé d'attendre en tout cas 6 mois après l'obtention d'une rémission biologique avant de débiter un suivi. Les valeurs seuils retenues pour l'HAI sont 5,8, 10,5 et 16,0 kPa pour des équivalents de fibrose Metavir F ≥ 2, F ≥ 3 et F ≥ 4, respectivement.¹³

TRAITEMENT

But du traitement

L'objectif du traitement est d'obtenir une normalisation complète des transaminases (aspartate aminotransférases (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)) ainsi que de l'hyper-IgG. L'introduction de traitements immunosuppresseurs a permis d'améliorer drastiquement le pronostic des patients atteints d'HAI, avec un taux de survie à 10 ans actuellement > 90%.¹⁴ La confirmation de la rémission histologique, bien que non obligatoire, correspond à l'objectif idéal comme il n'y a pas toujours de corrélation entre les réponses biologique et histologique. Le traitement doit être poursuivi au minimum 2 ans après la mise en rémission biologique.

FIG 1

Lésions histologiques caractéristiques de l'hépatite auto-immune

A. Inflammation portale avec extension vers les lobules hépatocytaires (coloration H&E, échelle 5 ×). B. Infiltrat lympho-plasmocytaire portal débordant dans la zone lobulaire avec images d'hépatite de l'interface (coloration H&E, échelle 20 ×). C. Rosettes hépatocytaires (indiquées par les flèches, coloration H&E, échelle 20 ×). D. Empériplèse (indiqué par la flèche, coloration H&E, échelle 40 ×).

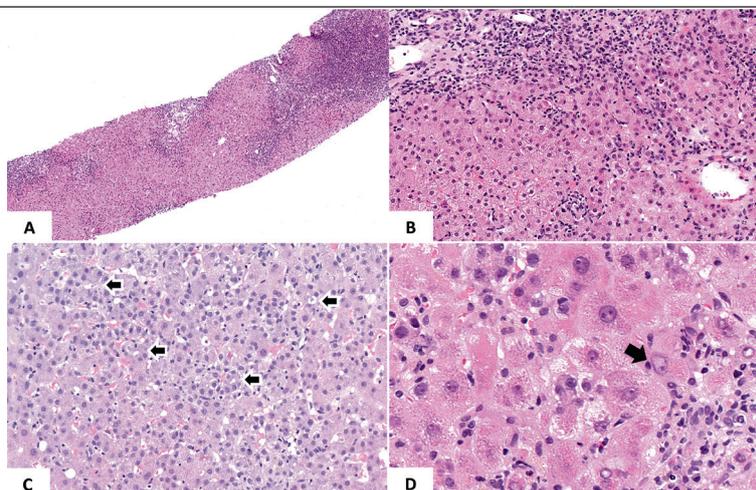
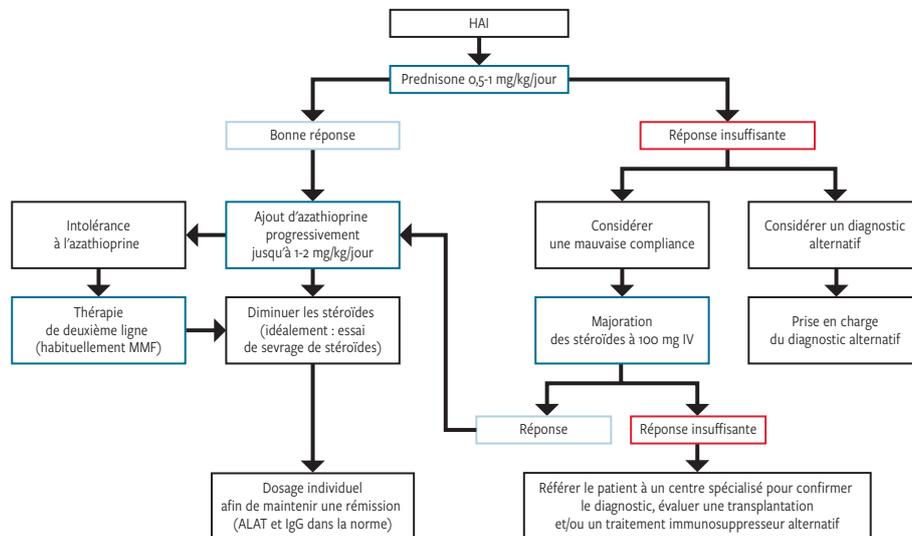


FIG 2 Proposition de prise en charge thérapeutique de l'HAI

ALAT: alanine aminotransférase; HAI: hépatite autoimmune; MMF: mycophénolate mofétil; IgG: immunoglobuline G.

(Adaptée de réf.¹).

Traitement d'induction et d'entretien

Le traitement d'induction de première ligne consiste en de la prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour. Après 2 à 3 semaines de monothérapie et dès que la valeur de bilirubine est inférieure à 100 µmol/l (afin d'éviter le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse), il est recommandé d'y associer un traitement d'azathioprine (AZA), introduit de manière progressive jusqu'à la dose cible de 1 à 2 mg/kg/jour. En cas de réponse thérapeutique, il est préconisé de diminuer progressivement la prednisone, par palier initialement de 10 mg puis de 2,5 à 5 mg sur une période de 10 semaines jusqu'à une dose d'entretien de 5 à 10 mg/jour, le but ultime étant d'effectuer un sevrage complet des corticostéroïdes avec le maintien de l'AZA en monothérapie (figure 2). En cas d'absence de cirrhose, d'HAI-AS, de maladie autoimmune associée au moment du diagnostic et/ou en présence d'une contre-indication à un traitement de prednisone, un traitement de budésonide à la dose de 9 mg/jour peut être instauré. De même qu'avec la prednisone, une bithérapie avec l'AZA pourra être débutée, avec diminution en parallèle du traitement de budésonide à 3 mg/jour, puis tentative de sevrage complet à environ 6 mois avec poursuite de l'AZA en monothérapie.¹⁵

En cas d'intolérance à l'AZA ou de crainte d'une hépatopathie induite par l'AZA, les traitements de deuxième ligne, tels que le mycophénolate mofétil et les inhibiteurs de la calcineurine, doivent être discutés avec les spécialistes. Il est à noter que le mycophénolate mofétil n'est en général pas efficace chez les patients n'ayant pas répondu à l'AZA.

Malgré ces recommandations, les schémas thérapeutiques doivent être discutés avec un spécialiste et individualisés en fonction de la réponse et de la tolérance de ceux-ci. Le risque de récurrence d'HAI après l'arrêt du traitement d'entretien fluctue entre 50 et 87% selon les études^{16,17} et il est plus élevé durant la première année post-traitement. Une supplémen-

tion vitamino-calcique devrait être administrée pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite et la vaccination contre les hépatites A et B doit être mise à jour.

HÉPATITE AUTOIMMUNE ET SITUATIONS PARTICULIÈRES

Hépatotoxicité médiée par l'autoimmunité

Dans la pratique clinique, la distinction entre une HAI et une hépatotoxicité médiée par l'autoimmunité (HAI-DILI, pour Drug Induced Liver Injury) est extrêmement difficile, tant leurs présentations clinique, biochimique et histologique peuvent être similaires, et il n'existe pas de signes pathognomoniques pour les différencier. De plus, certains anticorps typiques d'HAI peuvent également se retrouver en cas d'HAI-DILI. Actuellement, le traitement de base pour ces deux entités reste les corticostéroïdes, mais le taux de récurrence est nettement plus faible à l'arrêt du traitement lors d'HAI-DILI alors que la récurrence est extrêmement fréquente, voire universelle, lors d'HAI. Dans tous les cas, l'arrêt du médicament incriminé est primordial. La distinction entre HAI et HAI-DILI a également un impact sur la prise en charge, l'HAI restant une maladie chronique avec un traitement de longue durée alors que dans l'HAI-DILI le traitement peut être discuté après normalisation du bilan biologique.

Femmes enceintes

Historiquement, une grossesse chez une patiente souffrant d'une HAI était associée à des complications obstétricales telles que fausses couches, naissances prématurées, faible poids à la naissance ou taux de césarienne élevé. De plus, certaines complications maternelles graves, telles que pré-éclampsie, poussées d'HAI, décompensation hépatique, voire décès, ont été décrites. Depuis lors, plusieurs études rétrospectives montrent d'importants progrès dans la prise en

charge, permettant notamment de limiter les complications obstétricales. Des poussées de la maladie ont été décrites dans 7 à 21% des grossesses et dans 11 à 86% des cas en post-partum.¹⁸ Ce risque augmente en cas de mauvais contrôle de la maladie dans l'année qui précède la grossesse et dans la majorité des cas, une majoration de la dose de corticostéroïdes permet de mieux contrôler ces poussées. En revanche, dans les différentes séries, les patientes atteintes d'une HAI au stade de cirrhose présentent un taux de complications plus élevé, avec notamment des hémorragies conséquentes dans le post-partum. Concernant le traitement médicamenteux, il est actuellement démontré que l'AZA présente un bon profil de sécurité durant la grossesse et l'allaitement. Des cas de lymphopénie, hypogammaglobulinémie et hypoplasie thymique ont été rapportés chez les enfants dont les mères étaient sous traitement d'AZA mais ces manifestations étaient réversibles après la naissance. De plus, nous insistons sur le fait que l'utilisation de mycophénolate mofétil est strictement contre-indiquée pendant la grossesse en raison de son potentiel tératogène. Ce traitement doit être interrompu au minimum 3 mois avant toute tentative de conception. Les cas d'HAI inaugurale au cours de la grossesse sont rares et semblent se présenter plus souvent en post-partum. De même que pour les poussées, ce constat pourrait être expliqué par la reconstitution immunitaire après l'accouchement.

Personnes âgées

Chez la personne âgée, la présentation clinique d'une HAI peut être différente de celle décrite chez les jeunes, parfois asymptomatique, rendant ainsi le diagnostic plus difficile à poser. Par exemple, une fatigue importante peut être le seul symptôme initialement présent. En outre, l'HAI chez la personne âgée semble plus souvent associée au HLA-DR4 et une excellente réponse au traitement est typiquement observée. En raison des comorbidités plus fréquentes chez les personnes âgées (diabète, ostéoporose, etc.) ainsi que la polymédication, il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque d'un traitement relativement lourd chez des patients paucisymptomatiques, tout en tenant compte que le taux de survie à 10 ans sans traitement est de 67 versus 98%

avec traitement.¹⁹ Selon les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), un traitement par corticostéroïdes est indiqué en l'absence de comorbidités contre-indiquant son utilisation. Dans les cas limites, une attitude attentiste peut être considérée avec surveillance étroite des tests hépatiques ou alors un traitement par budésénone couplé à de l'AZA peut être proposé, sous réserve de l'absence d'étude confirmant l'efficacité de ce traitement à long terme.

Formes aiguës, sévères et transplantation

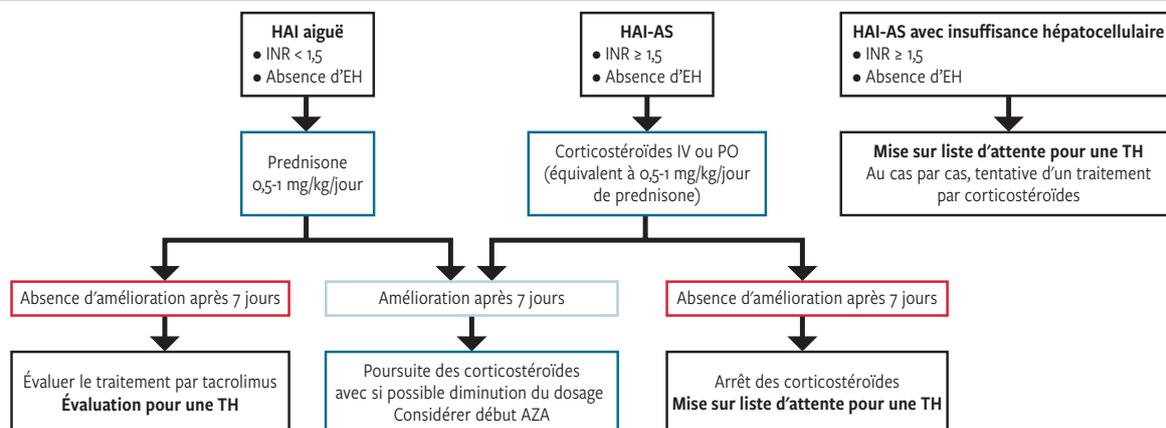
L'HAI peut se manifester de manière aiguë et sévère. La proportion d'une telle présentation est difficile à estimer mais pourrait se situer entre 20 et 75% des cas.²⁰ L'HAI-AS peut être associée à une insuffisance hépatocellulaire aiguë, définie par une coagulopathie (INR $\geq 1,5$) et une encéphalopathie hépatique (EH) chez des patients sans hépatopathie sous-jacente préalable. Il n'existe pas de définition standardisée pour l'HAI-AS, mais Rahim et coll. décrivent 3 formes distinctes de sévérité croissante:

- L'HAI aiguë, définie par un ictère sans évidence de coagulopathie ou d'EH.
- L'HAI-AS, définie par la présence d'un ictère et d'une coagulopathie (INR $\geq 1,5$) sans évidence d'EH.
- L'HAI-AS associée à une insuffisance hépatocellulaire aiguë, définie par la présence d'un ictère, d'une coagulopathie (INR $\geq 1,5$) et d'une EH.^{20,21}

En présence d'HAI-AS, un traitement par corticostéroïdes à haute dose est recommandé. Il permet une rémission dans environ 60 à 80% des cas à 6 mois.²¹ Il est primordial d'effectuer une biopsie hépatique afin d'écartier d'autres hépatopathies, même si le diagnostic histologique d'HAI-AS reste difficile. Il est également important d'évaluer la réponse au traitement par corticostéroïdes et d'évoquer rapidement une transplantation hépatique en cas d'échec. En effet, alors qu'une réponse aux corticostéroïdes semble bonne lors d'HAI-AS, la transplantation hépatique reste la meilleure option dans la majorité des cas associés à une insuffisance hépatocellulaire aiguë et une évaluation spécialisée par une équipe de transplantation doit toujours être effectuée sans délai en cas d'EH.

FIG 3 Algorithme de prise en charge de l'HAI aiguë sévère

AZA: azathioprine; HAI: hépatite autoimmune; HAI-AS: hépatite autoimmune aiguë sévère; EH: encéphalopathie hépatique; TH: transplantation hépatique.



(Adaptée de réf.¹⁹).

La **figure 3** résume l'algorithme de prise en charge de l'HAI-AS. En cas de nécessité d'une transplantation hépatique, le taux de succès est similaire aux transplantations dues à une insuffisance hépatocellulaire aiguë d'autre étiologie, avec une survie à 1 an de 80 à 94%.²² Le taux de rejet du greffon est toutefois plus élevé chez les patients souffrant d'HAI et une récidence d'HAI post-transplantation est observée dans 8 à 12% des cas à 1 an et dans 36 à 68% à 5 ans.²¹ Enfin, l'HAI peut survenir chez des patients ayant subi une transplantation hépatique pour une autre hépatopathie (HAI de novo).

TRAITEMENT D'AVENIR

Bien que la plupart des patients répondent de manière satisfaisante aux corticostéroïdes et dérivés de thiopuriques tels que l'AZA, certains présentent une rechute ou doivent avoir recours à une transplantation hépatique. De plus, les traitements actuels induisent une immunosuppression non sélective. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires dans le but d'obtenir une rémission durable sans induire une immunosuppression non spécifique. Plusieurs traitements potentiels sont en phase d'étude préclinique, voire clinique. Parmi ceux-ci, nous mentionnerons les nouvelles immunothérapies ciblant les mécanismes effecteurs des lymphocytes T, telles que les anti-TNF α , l'ustékinumab (anticorps monoclonal de type immunoglobuline (IgG1) dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23) et le tocilizumab (anticorps antagonisant le récepteur de l'IL-6 soluble), ainsi que celles ciblant les lymphocytes B comme le rituximab (anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 déplaçant les lymphocytes B) et l'inalumab (anticorps monoclonal humain IgG1 dirigé contre le récepteur BAFF). Nous mentionnerons enfin les stratégies d'expansion de la réserve de cellules T régulatrices (Tregs), soit par le transfert adoptif de celles-ci (polyclonal Tregs, antigen-specific Tregs), soit par leur expansion in vivo par exemple, par l'administration d'interleukine 2 (IL-2) à faible dose.^{23,24}

CONCLUSION

Bien que restant une cause rare d'hépatite, l'HAI doit être recherchée lors d'une perturbation nouvelle ou chronique des tests hépatiques, y compris chez des patients pauci ou asymptomatique, ou lors d'insuffisance hépatocellulaire aiguë. S'il est vrai que les stratégies thérapeutiques de l'HAI n'ont que peu évolué sur les dernières années, des études en cours ainsi que des essais cliniques avec de nouveaux traitements pourraient permettre une amélioration de la prise en charge, notamment en cas de non-réponse aux traitements de première ou deuxième ligne.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une hépatite autoimmune (HAI) non diagnostiquée peut avoir de lourdes conséquences et mener à une cirrhose en cas de diagnostic retardé
- Le diagnostic d'HAI repose sur la présence d'autoanticorps spécifiques, d'une élévation des transaminases et des gammaglobulines ainsi que d'une histologie compatible
- L'élastographie par FibroScan permet d'évaluer la rigidité hépatique de manière non invasive et doit être considérée comme un instrument de suivi hépatologique
- Le traitement repose sur une immunosuppression au long cours, avec comme objectif une normalisation complète des transaminases et des immunoglobulines G
- Lors d'insuffisance hépatocellulaire associée à une HAI et notamment en cas d'encéphalopathie hépatique, une évaluation spécialisée par une équipe de transplantation doit être demandée sans délai

1 *European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.

2 Luong Ba K, Juillerat P, Ducommun J. Hépatite auto-immune. *Rev Med Suisse* 2013;9:831-5.

3 Waldenstrom J. [Liver, Blood Proteins and Nutritive Protein]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechsellkr* 1953;9:113-9.

4 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune Hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433-44.

5 Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune Hepatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:18017.

6 Yuksel M, Wang Y, Tai N, et al. A Novel « Humanized Mouse » Model For Autoimmune Hepatitis and the Association of Gut Microbiota With Liver Inflammation. *Hepatology* 2015;62:1536-50.

7 Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal Intestinal Permeability and Microbiota in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5153-60.

8 Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas and HLA Risk Factors for Type 1

Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413-9.

9 Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic Implications of Antibodies to Ro/SSA and Soluble Liver Antigen in Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85-92.

10 Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune Acute Liver Failure: Proposed Clinical and Histological Criteria. *Hepatology* 2011;53:517-26.

11 Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune Hepatitis: Effect of Symptoms and Cirrhosis on Natural History and Outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.

12 De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural History of Patients Presenting With Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:2710-20.

13 Hartl J, Denzer U, Ehlen H, et al. Transient Elastography in Autoimmune Hepatitis: Timing Determines the Impact of Inflammation and Fibrosis. *J Hepatol* 2016;65:769-75.

14 Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, Drenth JPH. Treatment Options

for Autoimmune Hepatitis: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Hepatol* 2010;53:191-8.

15 Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.

16 van Gerven NMF, 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.

17 Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the End Point of Corticosteroid Therapy in Type 1 Autoimmune Hepatitis to Reduce the Frequency of Relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-12.

18 Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of Pregnancy in Women With Autoimmune Hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-244.

19 Czaja AJ. Features and Consequences of Untreated Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-23.

20 Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND, Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation?. *Liver Transplant* 2019;25:946-59.

21 Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the Patient With Acute Severe Autoimmune Hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2:100149.

22 Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, et al. Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: a Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2007;39:1166-70.

23 Halliday N, Dyson JK, Thorburn D, Lohse AW, Heneghan MA. Experimental Therapies in Autoimmune Hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1134-49.

24 Liberal R, de Boer YS, Heneghan MA. Established and Novel Therapeutic Options for Autoimmune Hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:315-26.

25 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.

* à lire

** à lire absolument