



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques

Autoimmune hepatitis: Diagnostic and therapeutic up-to-date

C. Corpechot^{a,b}, O. Chazouillères^{a,*,b}

^a Service d'hépatologie, hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

^b Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 31 juillet 2010

Mots clés :

Hépatite
 Auto-immunité
 Auto-anticorps
 Immunosuppresseurs

Keywords:

Hepatitis
 Autoimmunity
 Autoantibodies
 Immunosuppressors

RÉSUMÉ

Les hépatites auto-immunes sont des maladies de cause inconnue affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques. En fonction des auto-anticorps présents, on distingue deux grands types d'hépatite auto-immune, le type I (antinoyaux et/ou antimuscle lisse) est le plus fréquent, alors que le type II (antimicrosomes de type 1) est plus rare et touche essentiellement l'enfant. Des formes mixtes avec les autres hépatopathies dites auto-immunes (cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive) ont été décrites. En raison des conséquences thérapeutiques, il est important de différencier l'hépatite auto-immune des autres hépatites et l'utilisation de scores diagnostiques peut être utile en cas d'incertitude. Les bases du traitement de l'hépatite auto-immune n'ont pas changé depuis 30 ans. Elles reposent sur la corticothérapie associée à l'azathioprine. C'est un traitement rapidement efficace mais dans la plupart des cas uniquement suspensif. La rechute à l'arrêt du traitement est la règle (80% des cas). Le principal facteur de risque de récurrence est le degré d'inflammation résiduelle sur la biopsie. Du fait de la fréquence des effets secondaires du traitement, une tentative d'arrêt est justifiée lorsqu'une rémission clinique, biologique et histologique est constatée après au moins deux ans de traitement.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a disorder of unknown aetiology that occurs in children and adults of all ages with a female predominance. The spectrum of presentation is wide, ranging from no symptoms to acute liver failure. The diagnosis is based on high level serum gammaglobulins, characteristic circulating autoantibodies and histologic abnormalities (necrosis and inflammation). Autoimmune hepatitis is classified on the basis of the autoantibody pattern: type 1 (antinuclear and/or smooth muscle antibodies) is the classic form whereas type II (liver-kidney microsome 1 antibody) is much less common and occurs mainly in childhood. Mixed forms of autoimmune hepatitis that share features with other putative autoimmune liver diseases, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, have been described. Because of therapeutic issues, it is important to distinguish autoimmune hepatitis from other forms of hepatitis and the use of diagnostic scoring systems may be helpful. The treatment of autoimmune hepatitis has not changed for the past 30 years. It consists of corticosteroids associated with azathioprine. This treatment is rapidly effective but usually only suspensive. Relapse after treatment withdrawal is the rule (80% of cases). The main risk factor of recurrence is the degree of residual inflammation on liver biopsy. The frequency of side effects justifies an attempt of drug discontinuation provided that criteria of clinical, biochemical and histological remission are achieved after at least 2 years of treatment.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.chazouilleres@sat.aphp.fr (O. Chazouillères).

1. Introduction

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont un groupe sans doute hétérogène de maladies de cause(s) inconnue(s), caractérisées par des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps particuliers et une grande sensibilité aux corticoïdes. Décrite initialement dans les années 1950, l'association à d'autres maladies auto-immunes a été rapidement reconnue et le terme « hépatite lupoïde » a été un temps utilisé en raison de la présence d'anticorps antinucléaires. Cette appellation a été abandonnée car il est maintenant bien établi que l'atteinte hépatique sous forme d'HAI n'est pas une manifestation habituelle du lupus [1,2]. Cette mise au point, destinée aux cliniciens, a pour objectif de préciser les éléments essentiels du diagnostic et du traitement des HAI en intégrant les connaissances récemment acquises, à l'exclusion des aspects pathogéniques. Les données nouvelles portent notamment sur certains modes de présentation, la meilleure caractérisation des cibles antigéniques des auto-anticorps, la proposition de scores diagnostiques et l'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs.

2. Aspects diagnostiques

Les HAI sont observées chez les enfants et les adultes des deux sexes et affectent toutes les races. Il existe cependant une nette prédominance du sexe féminin et des sujets jeunes. Toutefois, il faut savoir également évoquer le diagnostic chez les patients de plus de 65 ans [3]. Bien que les données épidémiologiques soient limitées, la prévalence de l'HAI est estimée entre cinq et 20/100 000 chez les Caucasiens d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord [1,4].

2.1. Modes de présentation

La présentation des HAI est hétérogène et l'évolution est caractérisée par la fluctuation de l'activité de la maladie rendant compte de la variabilité des manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique aiguë. La présentation sous forme d'hépatite fulminante ou subfulminante est de connaissance récente et est estimée à environ 5 % des cas [5]. La plupart des patients ayant une présentation aiguë ont des signes histologiques de maladie chronique du foie, suggérant que la maladie était présente sur un mode infraclinique depuis une longue période. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, le syndrome clinique est celui d'une hépatite chronique pouvant se manifester par des symptômes non spécifiques tels une fatigue ou des arthralgies et plus rarement par un ictère. La révélation peut être également tardive, au stade de cirrhose, avec la mise en évidence d'une hépatomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire chronique ou d'une hypertension portale. Le diagnostic peut être encore plus tardif, au stade des complications de la cirrhose. Dans 15 à 50 % des cas, des manifestations extrahépatiques de nature auto-immune sont associées (Tableau 1) et l'HAI peut être diagnostiquée dans le cadre du bilan d'un syndrome dysimmunitaire alors que la maladie de foie est asymptomatique.

2.2. Caractéristiques biologiques

L'augmentation de l'activité des transaminases est d'intensité très variable et parfois associée à une hyperbilirubinémie. Un élément plus précis d'orientation est l'augmentation (très fréquente mais non constante) de la concentration sérique des gammaglobulines, en particulier de type IgG. Le signe biologique essentiel reste toutefois la présence d'auto-anticorps [6,7] qui, elle non plus, n'est cependant pas absolument constante (Section 2.3). Ces auto-anticorps sont recherchés habituellement par immunofluorescence

Tableau 1

Principales maladies auto-immunes associées aux hépatites auto-immunes [1].

| |
|--|
| <i>Fréquentes</i> |
| Atteinte thyroïdienne auto-immunitaire avec auto-anticorps |
| Colite ulcéreuse |
| Arthrites |
| Syndrome sec |
| <i>Plus rares</i> |
| Polyarthrite rhumatoïde |
| Lichen plan |
| Diabète |
| Purpura thrombopénique immunologique |
| Anémie hémolytique auto-immune |
| Vitiligo... |

indirecte (IFI). Pour les adultes, il s'agit essentiellement des anticorps antinoyaux (AAN), antimuscles lisses (AML) et moins souvent antimicrosomes de type 1 (anti-LKM1) et anticytosol (anti-LC1). Les deux premiers anticorps sont souvent associés. Les anticorps anti-LKM1 sont plus souvent retrouvés chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est important de noter que l'IFI est une technique non automatisable, nécessitant une grande expérience. Chez l'adulte, les seuils de positivité habituellement retenus sont de 1/80 pour les AAN et les AML et de 1/40 les anti-LKM1 et les anti-LC1. En seconde intention, des techniques complémentaires (Western blot, Dot blot, Elisa) peuvent être utilisées pour mieux caractériser ces anticorps ou détecter d'autres auto-anticorps, anti-soluble liver antigen (SLA) en particulier. Les auto-anticorps anticytosol de polynucléaire neutrophile (p-ANCA) sont recherchés par IFI sur polynucléaire (seuil de positivité au 1/20). Enfin, il existe des marqueurs immunogénétiques, en particulier la présence de l'haplotype HLA B8 DR3 (DRB1*0301) ou DR4 (DRB1*0401), mais qui ne sont pas demandés en première intention.

2.3. Caractéristiques histologiques

Malgré l'absence de signes histologiques spécifiques, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée [1]. Les HAI sont caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires à prédominance périportale « *piece-meal necrosis* » d'intensité souvent marquée (Fig. 1). Cette nécrose peut être en pont ou panlobulaire. L'existence de formes à nette prédominance

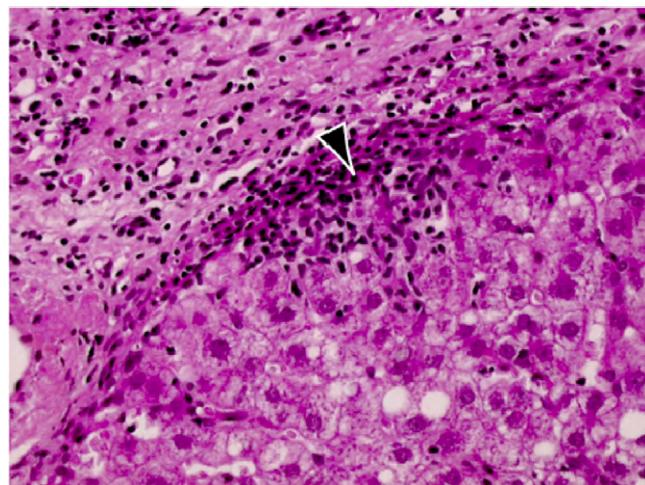


Fig. 1. Hépatite d'interface lymphoplasmocytaire. Examen en microscopie optique (grossissement $\times 200$, coloration HES) d'une biopsie hépatique provenant d'un patient atteint d'hépatite auto-immune : présence d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire périportale agressant la lame bordante (\blacktriangledown) (interface) entre l'espace porte (mésenchyme) et le lobule hépatique (parenchyme).

Tableau 2
Diagnostic différentiel des hépatites auto-immunes.

| Révélation sous forme d'hépatite chronique | Révélation sous forme d'hépatite aiguë |
|--|--|
| Hépatite B | Hépatite A |
| Hépatites B et D | Hépatites B, B–D |
| Hépatite C | Hépatite C |
| Stéato-hépatite (NASH) | Hépatite E |
| Hépatites médicamenteuses | Virus d'Epstein-Barr |
| Maladie de Wilson | Virus Herpès simplex |
| Hémochromatose | Cytomégalovirus |
| Déficit en α 1-antitrypsine | Hépatites médicamenteuses |
| Alcoolisme chronique | Maladie de Wilson |
| Cirrhose biliaire primitive | |
| Cholangite sclérosante | |

centrolobulaire doit être connue [8]. L'infiltrat inflammatoire est lymphoplasmocytaire. Dans un tableau d'hépatite d'intensité moyenne à sévère, la présence de plasmocytes au sein de l'infiltrat est très évocatrice d'HAI. Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires, en particulier sous forme de « rosettes », peuvent être présents [9]. En outre, l'examen histologique apprécie l'importance de la fibrose, (une cirrhose est présente dès la première biopsie dans environ 25% des cas) et contribue à éliminer d'autres causes ou, au contraire, à suggérer l'existence d'une autre hépatopathie (éventuellement associée dans le cadre d'un syndrome de chevauchement).

2.4. Diagnostic des hépatites auto-immunes

La démarche diagnostique ne se résume pas à la recherche d'auto-anticorps. L'absence de critères totalement spécifiques rend nécessaire l'utilisation de critères diagnostiques négatifs. Le diagnostic d'HAI est donc en grande partie un diagnostic d'exclusion [1,10].

2.4.1. Critères diagnostiques négatifs

Il s'agit d'une étape capitale dans la démarche diagnostique. Elle est fonction de la présentation, aiguë ou chronique, peu ou très cholestatique, et il convient d'éliminer les diagnostics indiqués dans le Tableau 2. Dans les formes cholestatiques, il faut en particulier réaliser une cholangio-IRM (en l'absence d'anticorps antimitocondries).

2.4.2. Critères diagnostiques positifs

Comme indiqué précédemment, devant une hépatite, il existe plusieurs critères cliniques, biologiques, immunologiques ou histologiques en faveur d'une HAI. Individuellement, aucun n'est spécifique. Cependant, considérés collectivement, ils ont une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic. Ces critères sont le sexe féminin qui est très prédominant, une élévation des IgG dépassant deux fois la limite supérieure de la normale, la présence d'auto-anticorps et l'existence d'une hépatite histologique d'intensité marquée avec un infiltrat lymphoplasmocytaire. Un haplotype HLA B8 DR3 ou DR4, l'association à d'autres manifestations auto-immunes et des antécédents familiaux de maladie auto-immune renforcent la suspicion diagnostique.

2.4.3. Score diagnostique d'hépatite auto-immune

En 1992, un groupe international (International Autoimmune Hepatitis Group, [IAIHG]) a établi un score dans un but de recherche pour uniformiser les critères diagnostiques dans les futures études contrôlées [11]. Ce score comporte des critères négatifs (diagnostics à éliminer) et des critères positifs. De plus, il tient compte de la sensibilité aux corticoïdes, de sorte qu'il existe un score avant traitement, mais également un score après traitement, et

même éventuellement après rechute en cas d'arrêt du traitement, qui est un argument important en faveur d'une HAI. Chacun des paramètres est affecté d'une valeur. Le score total donne une évaluation de la probabilité du diagnostic d'HAI. Le diagnostic est considéré comme certain lorsque le score total est supérieur à 15 avant traitement et à 17 après traitement ; il est probable pour un score compris entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 après traitement. Une deuxième version du score de l'IAIHG ayant pour but d'augmenter sa spécificité a été publiée en 1999 [12] (Tableau 3). La sensibilité globale du score diagnostique de certitude ou de forte probabilité d'HAI est d'environ 90%. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic des formes mixtes HAI-maladies cholestatiques est faible (Section 2.5). En outre, son utilisation est malaisée car il comprend de nombreux items qui ne sont que très rarement déterminés dans leur totalité en pratique courante, ce qui peut conduire à utiliser un langage faussement commun. Pour ces raisons, l'IAIHG vient de proposer un score très simplifié qui reste toutefois à valider sur de grandes séries (Tableau 4) [13].

2.5. Classification des hépatites auto-immunes

Celle-ci repose, de façon pratique mais un peu artificielle, sur la présence des auto-anticorps détectés dans le sérum. Les caractéristiques des principaux auto-anticorps sont présentées dans le Tableau 5 [6,7,14]. Il faut noter que l'élaboration de recommandations pour une standardisation internationale des tests de détection des auto-anticorps apparaît nécessaire [15].

2.5.1. HAI de type 1

L'HAI-1 est caractérisée par la présence d'AAN (50–70%) et surtout d'AML (>80%) (Tableau 6). Cependant, les AAN sont les anticorps antitissus les moins spécifiques et peuvent être présents dans de nombreuses situations : cirrhose biliaire primitive (CBP), hépatites virales ou médicamenteuses, hépatopathies alcooliques, stéatohépatite non alcoolique... Contrairement aux connectivites, leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. La spécificité des AML est meilleure sous réserve de leur caractérisation en anti-actine [16] (IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine) qui, toutefois, peut être observée au cours d'hépatites virales ou médicamenteuses. Le type antivimentine est en revanche peu spécifique (hépatites virales, maladies de système...). En association avec ces anticorps, des anticorps de type p-ANCA (p-ANCA atypique, non-mycloperoxidase (MPO)) sont décrits dans un tiers des cas et des anti-SLA dans 10–15%. Il avait été proposé d'identifier une HAI dite de type 3, caractérisée par la présence d'anti-SLA, encore appelés anti-SLA/LP [17]. En fait, l'individualisation de ce type d'HAI est très discutée car apparaît peu différente de l'HAI-1 et seuls deux types d'HAI sont désormais individualisés. Le principal intérêt de la recherche des anti-SLA est d'aider au diagnostic des patients séronégatifs pour les autres auto-anticorps puisqu'ils sont retrouvés dans 15–20% des hépatites « cryptogénétiques » qu'ils permettent de reclasser en HAI [18].

2.5.2. HAI de type 2

L'HAI-2 est caractérisée par la présence de deux marqueurs plus spécifiques : les anti-LKM1 et les anti-LC1 (Tableau 6). Le titre de ces anticorps peut baisser (voire se négativer) sous traitement. Les anti-LKM1 sont observés dans les HAI-2 et les hépatites chroniques virales C. La cible antigénique est le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui a une homologie avec certains constituants du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, les séquences peptidiques reconnues sur la même molécule de CYP2D6 au cours des HAI-2 et des hépatites C sont différentes. Les auto-anticorps dirigés contre les protéines microsomales forment un groupe hétérogène. Ainsi, il a été décrit des auto-anticorps dirigés contre

Tableau 3
Score 1999 de l'IAIHG [9].

| | |
|---|----|
| Sexe | |
| Masculin | 0 |
| Féminin | +2 |
| Maladie auto-immune associée ^a | +2 |
| Prise de médicament ^b | |
| Oui | -4 |
| Non | +1 |
| Alcool | |
| > 60 g/j | -2 |
| < 25 g/j | +2 |
| Marqueurs viraux ^c | |
| Absents | +3 |
| Positifs | -3 |
| γ -globulines | |
| > 20 g/l | +3 |
| 15–20 g/l | +2 |
| 10–15 g/l | +1 |
| < 10 g/l | 0 |
| Pal/ALAT ou ASAT ^d | |
| <1,5 N | +2 |
| 1,5–3 N | 0 |
| > 3 N | -2 |
| Auto-Ac (AAN, ML, LKM1) ^e | |
| > 1/80 | +3 |
| 1/80 | +2 |
| 1/40 | +1 |
| < 1/40 | 0 |
| Anticorps antimitochondries + | -4 |
| Histologie | |
| Nécrose parcellaire | +3 |
| Infiltration lymphoplasmocytaire | +1 |
| Rosettes | +1 |
| Aucun de ces signes | -5 |
| Signes biliaires ^f | -3 |
| Autres signes ^g | -3 |
| Autres marqueurs ^h | |
| Autre auto-anticorps | +2 |
| HLA DR3 ou DR4 | +1 |
| Diagnostic | |
| Certain : > 15 | |
| Probable : 10 à 15 | |
| Traitement ⁱ | |
| Réponse complète | +2 |
| Rechute à l'arrêt | +3 |
| Diagnostic | |
| Certain : > 17 | |
| Probable : 12 à 17 | |

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

^b Prise récente ou en cours d'un médicament connu comme étant hépatotoxique.

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

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

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

^f « Signes biliaires » : signes évidents de cholangite sclérosante primitive ou de cirrhose biliaire primitive, prolifération néoductulaire, cholangiolite ou dépôts de cuivre.

^g Autre marqueur histologique évoquant une autre étiologie que l'HAI.

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

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

les cytochromes CYP1A2 et CYP2A6 au cours du rare syndrome *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* (APECED) [19]. La recherche des anti-LC1 est de pratique plus récente. Ils peuvent être soit associés aux anti-LKM1 (30%), soit

isolés (10% des HAI-2) [20]. Leur cible est la formiminotransférase cyclodésaminase. Ils ne sont pas totalement spécifiques de l'HAI-2 mais ne sont présents qu'exceptionnellement au cours des hépatites C.

Tableau 4
Score 2008 de l'IAIHG [10].

| Variable | Seuil | Points |
|--|-------------------------|--------------------|
| AAN ou AML | ≥ 1/40 | 1 |
| AAN ou AML | ≥ 1/80 | |
| Ou anti-LKM | ≥ 1/40 | 2 ^a |
| Ou anti-SLA | Positif | |
| IgG | > N | 1 |
| | > 1,1 N | 2 |
| Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite) | Compatible avec une HAI | 1 |
| | Typique d'HAI | 2 |
| Absence d'hépatite virale | Oui | 2 |
| | | ≥ 6 : AIH probable |
| | | ≥ 7 : AIH certaine |

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

^a Addition des points pour tous les auto-anticorps : maximum 2 points.

Tableau 5
Caractéristiques des principaux auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes.

| Auto-anticorps | Cibles antigéniques | Méthodes de détection | Pathologies associées |
|--------------------|--|--|---|
| Anti-actine | Filaments d'actine | IFI sur triple substrat (anti-ML) Typage de l'anti-ML : IFI sur cellules Hep-2 traitée à la colchicine Elisa Dot blot | HAI-1 (85 % des cas) Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses Anti-ML non actine : infections, cancer, maladies systémiques autoimmunes, rejet de greffe hépatique. . . |
| AAN | cibles multiples et mal connues | IFI sur Hep-2 ou foie de rat | HAI-1, 50 à 70 %, non spécifiques |
| Anti-SLA ou SLA/LP | Protéine de 50 kD associée à un complexe ARNt codant pour la séléno-cystéine Isoformes de l'énolase Isoformes de la catalase | Elisa (utilisant la fraction cytosolique de foie de rat) Dot blot (antigène : fraction cytosolique, protéine de 50kD) | HAI-1, 6 à 32 % Hépatites cryptogénétiques, 15 à 20 % Formes mixtes (CBP/HAI), 15–30 % Récidive d'HAI après TH Hépatite virale C (exceptionnel) |
| Anti-LKM1 | CYP2D6 | IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Elisa, Dot blot | HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (rare) HAI de novo Hépatite à l'halothane |
| Anti-LC1 | Formiminotransférase cyclodésaminase | IFI sur foie/rein/estomac de rat Immunodiffusion double Dot blot | HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C (exceptionnel) |

AAN : anticorps antinucléaires ; SLA : *soluble liver antigen* ; LKM1 : *liver kidney microsome* ; LC1 : *liver cytosol 1* ; IFI : immunofluorescence indirecte ; ML : muscle lisse ; HAI : hépatite auto-immune ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; TH : transplantation hépatique.

Les principales caractéristiques des deux types d'HAI sont résumées dans le [Tableau 6](#). Le type 1 est majoritaire (environ 80 %).

2.5.3. Difficultés dans l'interprétation de la présence d'auto-anticorps

Comme déjà souligné, aucun anticorps n'est totalement spécifique d'une maladie. Du fait de la prévalence de l'hépatite C, celle-ci

est la cause la plus fréquente de positivité des anti-tissus. En effet, des auto-anticorps à un titre significatif sont présents au cours de l'hépatite chronique C dans environ 10 % des cas pour les AAN et les AML, 3 % pour les anti-LKM1, 0,4 % pour les anti-LC1 et exceptionnellement pour les anticorps anti-actine. Fait important, la présence isolée de ces auto-anticorps n'est plus considérée comme une contre indication au traitement antiviral (peg-interféron – ribavirine) [10].

Tableau 6
Classification des hépatites auto-immunes.

| Caractéristiques | HAI de type 1 | HAI de type 2 |
|----------------------|---|------------------------|
| Auto-anticorps | AAN, AML (anti-actine) Anti-SLA, p-ANCA (atypique) | Anti-LKM1 Anti-LC1 |
| Age au diagnostic | Tout âge | Enfant et adulte jeune |
| Sexe | Féminin (75–80 %) | Féminin (95 %) |
| Sévérité clinique | Variable | Habituellement marquée |
| Fibrose histologique | Variable | Habituellement marquée |

AAN : anticorps antinucléaires ; AML : anticorps antimuscle lisse ; SLA : *soluble liver antigen* ; ANCA : anticorps anticytoplasme de polynucléaire neutrophile ; LKM1 : *liver kidney microsome* ; LC1 : *liver cytosol 1* ; HAI : hépatite auto-immune.

Tableau 7

Arguments essentiels en faveur d'une hépatite auto-immune devant une augmentation de l'activité des transaminases.

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

2.6. Autres formes d'hépatite auto-immune

2.6.1. HAI « séronégatives »

Dans un pourcentage de cas variable selon les séries mais habituellement d'environ 10%, des patients ont les critères diagnostiques d'une HAI mais sans auto-anticorps identifiés [1,10]. Ces formes d'HAI s'apparentent aux HAI de type 1 avec une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

2.6.2. Formes mixtes ou syndrome de chevauchement

Il existe des formes associant HAI et maladies cholestatiques auto-immunes. En effet, une HAI peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) ou d'une cholangite sclérosante primitive (CSP). Le diagnostic en est particulièrement difficile. L'utilisation du score de l'IAIHG est biaisée par le fait qu'il a été conçu à l'origine pour différencier HAI et maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. Il ne peut donc pas raisonnablement être préconisé dans le diagnostic des syndromes de chevauchement car il ne permet de diagnostiquer que les formes caricaturales [21]. En pratique, en cas de maladie cholestatique, les signes devant faire suspecter une HAI associée sont :

- une élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N ;
- une élévation des IgG supérieure à 2 N ou la présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine ;
- des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées.

Le diagnostic de syndrome de chevauchement CBP ou CSP/HAI peut être retenu lorsqu'au moins deux des critères de CBP ou CSP et deux des critères de HAI sont présents [22]. Sa prévalence est d'environ 10% dans les CBP. Un traitement combiné acide ursodésoxycholique – corticoïdes apparaît le plus souvent nécessaire [23].

2.7. Diagnostic des hépatites auto-immunes en pratique

En pratique clinique, la recherche des auto-anticorps occupe une place importante mais non exclusive et il n'est pas nécessaire de recourir systématiquement au score de l'IAIHG. Devant une augmentation de l'activité des transaminases, les éléments essentiels en faveur du diagnostic d'HAI sont indiqués dans le [Tableau 7](#). Si les éléments recueillis n'emportent pas la conviction (formes atypiques), le score de l'IAIHG doit être utilisé [24] sauf en cas de suspicion d'association à une CBP ou une CSP (Section 2.6.2).

3. Aspects thérapeutiques

L'hépatite auto-immune est historiquement la première maladie chronique du foie à avoir bénéficié d'un traitement médical d'efficacité démontrée sur la survie. Les bases de ce traitement n'ont pas changé depuis 30 ans. Elles reposent encore aujourd'hui sur les résultats de trois essais effectués au début des années 70 (essais du Royal Free Hospital [25] et du King's College Hospital [26] à Londres et essai de la Mayo Clinic [27,28] aux États-Unis) dont le but était d'évaluer les effets de la corticothérapie, seule ou en association à l'azathioprine. Il n'y a pas eu d'avancée thérapeutique

Tableau 8

Indications du traitement (recommandations de l'AASLD) [24].

| Indications absolues | Indications admises |
|---|--|
| Transaminases ≥ 10 N | Symptômes (asthénie, arthralgies, ictère) |
| Transaminases ≥ 5 N et γ -globulines ≥ 2 N | Transaminases et/ou γ -globulines élevées mais inférieures aux critères absolus |
| Nécrose en pont ou multilobulaire | Nécrose parcellaire périportale |

majeure depuis cette époque, à l'exception de la transplantation hépatique, traitement de choix non spécifique des formes graves d'HAI (hépatite fulminante ou subfulminante, cirrhose décompensée ou compliquée de carcinome hépatocellulaire). La question que doit se poser le clinicien n'est donc pas tant comment traiter, mais :

- Faut-il nécessairement traiter ?
- Que faire en cas de réponse incomplète ou de mauvaise tolérance ?
- Peut-on arrêter le traitement en cas de bonne réponse et sur quels critères ?

3.1. Indications du traitement

Les indications reconnues du traitement sont résumées dans le [Tableau 8](#). Les patients inclus dans les essais historiques avaient tous une maladie symptomatique (asthénie, arthralgies, ictère) et/ou très active biologiquement caractérisée par une augmentation de l'activité des transaminases supérieure ou égale à 10 N ou supérieure ou égale à 5 N avec un taux de gammaglobulines sériques supérieur ou égal à 2 N. Chez ces patients, l'intérêt du traitement est incontestable puisqu'il permet de diminuer le risque de décès ou de transplantation à cinq ans de 70 à 15%. L'analyse histologique a posteriori des essais a montré qu'une nécrose en pont ou multilobulaire était un facteur pronostique indépendant et donc une indication thérapeutique en soi [29]. Dans les formes moins sévères, le bénéfice du traitement n'est pas démontré. Toutefois, selon les recommandations de la société américaine d'hépatologie (American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]), il paraît raisonnable de traiter les patients présentant une augmentation des transaminases supérieure ou égale à 2 N à plusieurs reprises et/ou une nécrose parcellaire périportale (hépatite d'interface lymphocytaire) sur la biopsie [24].

Plusieurs cas particuliers peuvent poser problème :

- le premier est celui des patients diagnostiqués au stade de cirrhose inactive (transaminases normales ou subnormales, peu ou pas d'inflammation sur la biopsie). Cette situation n'est pas rare. Un patient sur quatre a une cirrhose prouvée histologiquement au moment du diagnostic, souvent sans signe d'activité biologique ou histologique [30]. Le rapport bénéfice/risque du traitement n'est pas établi dans cette situation et le rôle pronostique même de la cirrhose inactive reste débattu. Le risque d'effets secondaires graves à ce stade étant élevé, la plupart des auteurs s'accordent pour ne pas traiter les cirrhoses inactives ;
- le deuxième cas de figure est celui des patients diagnostiqués à un âge tardif (> 65 ans), chez lesquels un traitement par corticoïdes pourrait être jugé soit inutile soit à risque élevé de complications. Le pourcentage de cirrhose est plus élevé chez ces patients, mais les formes sévères symptomatiques sont tout aussi fréquentes et sensibles au traitement [3]. L'âge ne doit donc pas être considéré comme une limitation au traitement ;
- le troisième et dernier cas est celui des patients entrant dans la maladie sous la forme d'une insuffisance hépatique aiguë

Tableau 9

Modalités d'instauration du traitement de référence chez l'adulte (adapté des recommandations de l'AASLD) [24].

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

(transaminases supérieures à 10 N et baisse du facteur V inférieure à 50%). Le bénéfice du traitement dans cette situation n'est pas démontré. Il pourrait être salvateur chez les patients pris en charge précocement, mais délétère chez ceux ayant déjà des critères d'indication à la transplantation hépatique (facteur V inférieur à 30% associé à des signes cliniques d'encéphalopathie hépatique). Le temps nécessaire à l'évaluation du traitement et le risque de complications infectieuses graves peuvent, dans cette situation, retarder ou contre-indiquer le geste chirurgical et compromettre ainsi le pronostic vital [31].

3.2. Traitement de référence

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

Les recommandations thérapeutiques de l'AASLD figurent dans le **Tableau 9**. Le traitement de référence au début doit obligatoirement comporter un corticoïde de première génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à l'azathioprine. Les modalités de prescription sont très largement inspirées du protocole de la Mayo Clinic [28]. Le choix entre prednisone ou prednisolone importe peu car la biotransformation de l'un en l'autre est peu altérée en cas d'atteinte hépatique sévère. L'adjonction d'azathioprine (50 mg/j) permet de débiter les corticoïdes à une posologie plus faible tout en conservant une efficacité identique à celle de la monothérapie pleine dose et en réduisant ses effets secondaires de 40 à 10% [28]. La plupart des auteurs préconisent le traitement combiné d'emblée, sauf en cas de leucocythémie préexistante (cirrhose avec hypersplénisme), de grossesse ou de diagnostic incertain pour lequel un traitement d'épreuve par corticoïdes seuls est préférable. En cas de prescription d'azathioprine, le dosage ou le génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) avant traitement ne permet pas d'évaluer le risque de toxicité médullaire [32]. Le dosage des 6-thioguanine et 6-méthylmercaptopurine n'est pas non plus corrélé à l'efficacité ni au risque de toxicité. La réalisation de ces examens ne peut donc pas être recommandée en pratique courante. La prescription d'une corticothérapie de plus de 7,5 mg/j de prednisone (ou équivalent) sur une période de plus de trois mois doit être précédée par une évaluation de la densité minérale osseuse et associée à des mesures de prévention de l'ostéoporose selon les recommandations en vigueur pour toute corticothérapie au long cours : supplémentation en calcium et vitamine D (800 UI/j), traitement par bisphosphonates oraux et/ou traitement hormonal substitutif chez la femme en période de ménopause [33,34]. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes que chez l'adulte. La posologie initiale des corticoïdes est de 2 mg/kg par jour (jusqu'à 60 mg/j)

et celle de l'azathioprine de 1 à 2 mg/kg par jour. L'instauration précoce de l'azathioprine est fortement recommandée afin de limiter le retard de croissance et les effets à long terme des corticoïdes.

La réponse thérapeutique est généralement appréciée sur des critères cliniques (disparition des symptômes) et biochimiques (diminution, voire normalisation des transaminases et du taux des gammaglobulines). Elle doit être pondérée en fonction du niveau de tolérance et des effets secondaires du traitement. La réponse histologique doit être évaluée suffisamment à distance (\geq deux ans) en cas de réponse biochimique, mais parfois plus précocement en cas de réponse incomplète pour pouvoir adapter le traitement. Elle est généralement retardée de six à 12 mois par rapport à la réponse biochimique et est parfois totalement dissociée des tests biologiques, expliquant pourquoi 50% des patients conservent des lésions d'hépatite d'interface malgré une réponse biochimique satisfaisante [35]. Selon les critères de l'AASLD, la rémission est définie par une absence de symptômes, des concentrations normales de bilirubine et de gammaglobulines, des transaminases inférieures à 2 N et une histologie hépatique normale ou discrètement inflammatoire [24]. En cas de cirrhose, celle-ci doit être histologiquement inactive. Ces critères de rémission sont obtenus chez 80% des patients au bout de trois ans de traitement, la baisse des transaminases ($<$ 2 N) étant généralement atteinte dans les six premiers mois. Les facteurs de résistance au traitement sont l'âge inférieur à 30 ans, l'ethnie (sujets noirs), l'insuffisance hépatique aiguë, la nécrose lobulaire submassive sur la biopsie, l'allèle HLA DR3 et l'existence de lésions biliaires de CSP ou de CBP (syndromes de chevauchement).

Les patients qui entrent en rémission ont en général un bon pronostic. Leur survie à long terme est similaire à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et le sexe [36]. Cependant, 25% des patients sont à risque de développer une cirrhose dans l'intervalle de temps nécessaire à l'obtention de la rémission, notamment si celle-ci a été obtenue tardivement (\geq deux ans) [36]. C'est la raison pour laquelle il est probablement nécessaire de distinguer la rémission biochimique telle qu'elle est définie officiellement par l'AASLD (transaminases inférieures à 2 N, bilirubine et gammaglobulines normales) de la réponse biologique complète (tests biochimiques et enzymatiques strictement normaux et de manière durable) qui est un témoin plus sûr, même s'il est imparfait, du contrôle de l'activité de la maladie. Chez les patients ayant répondu au traitement d'attaque, l'objectif est de décroître les corticoïdes par paliers successifs avant de les arrêter définitivement. La posologie de l'azathioprine est augmentée parallèlement à 2 mg/kg par jour. L'arrêt des corticoïdes est souvent possible au cours des 12 premiers mois. Chez les patients traités par corticoïdes seuls, le traitement d'entretien doit viser une posologie inférieure ou égale à 10 mg/j. On assiste parfois à une cortico-dépendance (rebond des transaminases à la baisse des corticoïdes) pour des posologies comprise entre 5 et 20 mg/j. On estime que 80% des patients traités par corticoïdes pendant plus de deux ans développent des effets cosmétiques significatifs (acné, vergetures, faciès cushingoïde, bosse de bison, obésité faciotronculaire). Des complications sévères (diabète, HTA, ostéoporose fracturaire, cataracte) ne surviennent que pour des doses quotidiennes supérieures à 10 mg/j pendant au moins 18 mois [28]. Elles justifient la diminution, voire l'arrêt du traitement dans 15% des cas. Les complications liées à l'azathioprine sont plus rares (cytopénie, pancréatite, hyperplasie nodulaire régénérative, rash). Elles peuvent justifier une baisse de posologie ou une substitution par le mycophénolate mofétil ou la 6-mercaptopurine. Il existe un risque théorique d'augmentation de l'incidence des cancers extra-hépatiques et des hémopathies malignes sous azathioprine, mais ce « sur-risque » n'a pas été démontré dans le cadre du traitement prolongé des patients atteints d'HAI [37].

Tableau 10
Autres traitements (non validés sauf transplantation).

| |
|--|
| <i>Corticoïdes de seconde génération</i> |
| Budésonide |
| Déflazacort |
| <i>Inhibiteurs de la calcineurine</i> |
| Ciclosporine A |
| Tacrolimus |
| <i>Inhibiteur de mTOR</i> |
| Rapamycine |
| <i>Antimétabolites</i> |
| Mycophénolate mofétil |
| 6-mercaptopurine |
| Méthotrexate |
| Cyclophosphamide |
| <i>Transplantation hépatique</i> |

3.3. Peut-on arrêter le traitement ?

Quand l'objectif de la rémission est atteint, le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins deux ans. Si les transaminases ne sont pas strictement normales pendant la durée de ces deux ans, il est illusoire d'espérer le maintien d'une réponse prolongée à l'arrêt du traitement. La poursuite du traitement d'entretien est alors conseillée. Tous patients confondus, on estime que le risque de rechute est de l'ordre de 80% à trois ans. Lorsqu'elle survient, la rechute est observée trois fois sur quatre dans les six premiers mois [30]. On la définit généralement par une augmentation des transaminases supérieure à 3N et/ou des gammaglobulines supérieure à 20 g/l. Le risque de rechute dépend de certains paramètres pronostiques. L'un des plus importants est le niveau d'inflammation résiduelle sur la biopsie effectuée juste avant l'arrêt du traitement [38]. Les patients chez lesquels persiste une hépatite d'interface ou chez lesquels une cirrhose s'est constituée pendant le traitement récidivent dans tous les cas. Il ne faut donc pas arrêter le traitement chez ces patients. Ceux qui gardent une inflammation portale résiduelle même discrète ont un risque de récidive de 50%. Ceux qui ont une histologie strictement normale récidivent dans 20% des cas [38]. D'autres facteurs sont associés au risque de rechute : un délai de réponse biologique supérieur à cinq mois, une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement supérieur à 30 g/l, la présence d'anticorps anti-SLA, l'existence d'un haplotype HLA B8 DR3 et une durée de traitement trop courte. La durée de mise en rémission de la maladie joue un rôle important. Une étude non contrôlée suggère qu'un traitement de plus de 4 ans augmente considérablement les chances de rémission prolongée par rapport à un traitement de deux ans [39]. Les modalités d'arrêt du traitement ne sont pas bien définies. L'arrêt des corticoïdes doit se faire progressivement avec une période de substitution par l'hydrocortisone et un contrôle de la fonction surrénalienne (test au Synacthène®). Il est suggéré d'arrêter progressivement l'azathioprine, par pallier de 25 mg par mois. Après l'arrêt du traitement, les transaminases doivent être mesurées tous les mois pendant quatre à six mois, puis tous les trois mois.

3.4. Autres traitements

Les alternatives possibles du traitement de référence sont résumées dans le Tableau 10. La plupart d'entre elles n'ont pas été validées dans le cadre d'essais contrôlés. Par conséquent, elles ne doivent être envisagées qu'en cas de résistance vraie (9%), de réponse incomplète (13%) ou d'intolérance (13%) du traitement conventionnel. L'efficacité de la transplantation hépatique en cas d'HAI grave réfractaire ou compliquée (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire) ne se discute pas. La place des corticoïdes de nouvelle génération (budésonide, déflazacort) reste à définir,

mais leur avenir semble prometteur. Les conclusions d'un essai international récent, de grande taille, encore non publié sous forme d'article, montrent que le budésonide prescrit à la posologie de 9 mg/j en association à l'azathioprine permet d'augmenter le taux de rémission biochimique complète (normalisation des transaminases) à six mois de 39% à 60% ($p < 0,01$), et la probabilité de rémission complète sans effet secondaire par rapport au traitement de référence (prednisone plus azathioprine) de 18% à 47% ($p < 0,0001$) [40]. Le traitement d'entretien par budésonide plus azathioprine s'est avéré efficace et bien toléré pour maintenir les patients en rémission au-delà de six mois, avec un recul limité pour le moment à 12 mois [41]. Ces résultats, s'ils sont confirmés, sont de nature à modifier les recommandations actuelles du traitement de l'HAI en privilégiant l'utilisation du budésonide en première intention par rapport aux corticoïdes classiques. Il faut cependant noter que cet essai a été réalisé chez des patients exclusivement non cirrhotiques et que le risque d'effets secondaires graves du budésonide, en particulier osseux, semble plus important en cas de cirrhose, probablement en raison d'une moins bonne métabolisation hépatique (réduction de l'effet de premier passage hépatique) et de l'effet des voies de dérivations porto-systémiques [42]. Il est donc préférable, en cas de cirrhose, de continuer à proposer une corticothérapie conventionnelle si un traitement est justifié. La ciclosporine est une alternative thérapeutique possible dans des situations de résistance ou d'intolérance au traitement de référence, en particulier chez l'enfant avec retard de croissance. Elle n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé mais a montré son efficacité en deuxième ligne de traitement dans plusieurs séries [43,44]. Le bénéfice semble s'exercer pour des concentrations sériques approchant 200 ng/ml. Le mycophénolate mofétil (MMF) paraît intéressant chez les patients réfractaires ou intolérants au traitement conventionnel [45]. Il pourrait permettre une épargne corticoïde plus importante et pour certains augmenter le taux de rémission biochimique en association aux corticoïdes par rapport au traitement de référence. L'intérêt du méthotrexate ou du cyclophosphamide n'a fait l'objet que de cas rapportés isolés. En l'absence de syndrome de chevauchement, l'adjonction d'acide ursodésoxycholique au traitement conventionnel n'apporte aucun bénéfice [46].

3.5. Traitement des rechutes

Il est bien établi que les rechuteurs ont un risque de progression vers la cirrhose et ses complications plus élevé que celui des patients répondeurs prolongés. Les rechutes doivent être traitées selon les mêmes modalités de traitements d'attaque et d'entretien que les HAI naïves. Le taux de rémission après re-traitement est inchangé (80%) mais le pourcentage d'effets indésirables augmente significativement à chaque tentative. À ce stade, deux choix sont possibles : décider en accord avec le patient de maintenir un traitement d'entretien au long cours ou opter pour des essais itératifs d'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute. La première option est en général plus rassurante pour les patients et évite théoriquement le risque de progression de la fibrose à chaque rechute. Elle expose en revanche, en particulier chez l'enfant, à un risque plus élevé de toxicité médicamenteuse au long cours. La seconde option tient sa justification dans les résultats d'une étude de la Mayo Clinic qui suggèrent que la répétition des cures de traitement standard après rechutes itératives augmente significativement les chances de rémission prolongée à long terme (jusqu'à 59% à 20 ans) [47].

3.6. Un cas particulier : la grossesse

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes à médiation cellulaire, il est rare d'observer des poussées d'HAI pendant la

grossesse. Le risque en revanche augmente significativement après l'accouchement du fait de la restitution de l'immunité [48]. De ce fait, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement immunosuppresseur (corticoïdes et/ou azathioprine) pendant la grossesse et la période du post-partum. Le risque tératogène de l'azathioprine est théorique et paraît très largement compensé par son effet préventif des rechutes après l'accouchement. En revanche, l'allaitement doit être proscrit. L'utilisation du mycophénolate mofétil est très fortement déconseillée pendant la grossesse en raison d'un risque établi de malformation de l'oreille moyenne/externe du fœtus. Ces grossesses demeurent des grossesses à risque pour le fœtus. La probabilité d'avortements spontanés ou d'accouchements prématurés est d'environ 25 %.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflits d'intérêt.

Références

- [1] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502–17.
- [2] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
- [3] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587–91.
- [4] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–103.
- [5] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625–31.
- [6] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–49.
- [7] Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C. Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist. *Autoimmunity* 2008;41:27–34.
- [8] Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664–8.
- [9] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–20.
- [10] Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001;49:589–94.
- [11] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
- [12] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.
- [13] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- [14] Johanet C, Dubel L, Chazouillères O. Autoantibodies in hepatology. *Pathol Biol* 1999;47:997–1005.
- [15] Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43:S132–44.
- [16] Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, et al. Anti-actin antibodies: a new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990;130:1–8.
- [17] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfeld KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–5.
- [18] Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208–15.
- [19] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668–77.
- [20] Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8:1662–6.
- [21] Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* 2000;33:661–3.
- [22] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
- [23] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–6.
- [24] Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97.
- [25] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–85.
- [26] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–7.
- [27] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820–33.
- [28] 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.
- [29] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–53.
- [30] Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindarajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510–6.
- [31] 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.
- [32] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–7.
- [33] Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985;89:1078–83.
- [34] Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
- [35] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687–92.
- [36] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848–57.
- [37] Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39–43.
- [38] 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.
- [39] Kanzler S, Gerken C, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfeld KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–5.
- [40] Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Günther R, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369–70.
- [41] Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz R, et al. Budesonide 3 mg BID in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis – Final results of a large multicenter international trial. *Hepatology* 2008;48:376A–7A.
- [42] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681–5.
- [43] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–8.
- [44] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–4.
- [45] Sharzehi K, Brown K, Sherbondy MA. The use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to or intolerant of conventional treatment. *Hepatology* 2007;46:555A–6A.
- [46] Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30:1381–6.
- [47] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–7.
- [48] Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–5.