Cas clinique

Quelle est la prise en charge optimale de l'hépatite auto-immune sous une forme sévère ?

What is the optimal management of the severe form of autoimmune hepatitis?

Eleonora De Martin[1][2][3][4][5], **Audrey Coilly**[1][2][3][4][5], **Jean-Charles Duclos-Vallée**[1][2][3][4][5]

[1] Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépato-Biliaire, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France
[2] Centre de Compétence, Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-Immunes (MIVB-H)
[3] Univ Paris-Sud, UMR-S 1193, Université Paris-Saclay
[4] Inserm, Unité 1193, Université Paris-Saclay
[5] DHU Hepatinov, Villejuif, F-94800, France

e-mail : <eleonora.demartin@aphp.fr>

Observation n° 1

Une patiente de 21 ans se présente en consultation avec une fatigue importante depuis un mois accompagnée d'une perte d'appétit. À l'examen clinique, vous constatez un ictère conjonctival. Les tests hépatiques révèlent une cytolyse à 20N avec un cholestase ictérique (Bilirubine totale 150 µmol/L, bilirubine conjuguée 112 µmol/L, GGT 179 UI/L et phosphatases alcalines 132 UI/L), un TP à 34 %, INR 2,3, facteur V 44 %.
Les sérologies des hépatites virales A, B, C, E sont négatives. À l'échographie doppler, le foie est de petite taille et une lame d'ascite périhépatique est présente.
Quels sont les tests immunologiques à compléter ? Adressez-vous la patiente vers un centre de transplantation hépatique ?

Comment affirmer le diagnostic d'hépatite auto-immune aiguë ?

Une présentation aiguë est trouvée chez 20-25 % des patients. L'hépatite auto-immune (HAI) aiguë peut correspondre à une exacerbation d'une hépatite chronique méconnue ou révéler une HAI. Lors du tableau initial, un sous-groupe de patients présente une hépatite sévère caractérisée par une altération de la coagulation (baisse du taux de prothrombine et facteur V et augmentation de l'INR). Dans certains cas, ce tableau peut évoluer vers celui d'une hépatite fulminante avec la nécessité d'une transplantation en urgence.

> ***« L'hépatite auto-immune se manifeste dans la plupart des cas sous la forme d'une hépatite chronique mais chez 20-25 % des patients elle se présente comme une hépatite aiguë »***

Le diagnostic d'HAI nécessite d'abord l'exclusion d'autres causes d'hépatite aiguë. Le recueil de l'histoire de la maladie doit être détaillé, en particulier en ce qui concerne la prise de médicaments.
Le diagnostic d'HAI est évoqué devant la positivité d'anticorps anti-tissus (anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisse, ou anti-liver-kidney ou anti-soluble-liver-antigen/liver pancreas) le dosage élevé d'immunoglobulines G (IgG) et l'existence de caractéristiques histologiques évocatrices.
Deux scores ont été établis pour aider le clinicien à poser le diagnostic : le score *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAIHG) de 1999 [1] et le score simplifié de 2008 [2] *(tableau 1)*. Les deux scores aident dans le diagnostic mais

Pour citer cet article : De Martin E, Coilly A, Duclos-Vallée JC. Quelle est la prise en charge optimale de l'hépatite auto-immune sous une forme sévère ? *Hépato Gastro* 2018 ; 25 : 922-926. doi : 10.1684/hpg.2018.1678

doi: 10.1684/hpg.2018.1678

Tableau 1. Critères diagnostiques simplifiés d'hépatite auto-immune *(International Autoimmune Hepatitis Group)*. Si le score est ≥ 6, l'hépatite auto-immune est probable. S'il est ≥ 7, l'hépatite auto-immune est certaine.

Paramètres	Discriminateur	Points
ANA ou SMA +	≥ 1 : 40	+1
ANA ou SMA +	≥ 1 : 80	+2
ou LKM +	≥ 1 : 40	+2
Ou SLA/LP +	Tous les titres	+2
IgG ou γ-globulins	> limite supérieure de la normale > 1,1 × limite supérieure	+1 +2
Histologie (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI Typique de HAI Atypique	+1 +2 0
Absence d'hépatite virale	Non Oui	0 +2

ANA, anticorps anti-nucléaires ; SMA, anticorps anti-muscle lisse ; LKM, anticorps anti-liver-kidney ; SLA, anticorps soluble liver antigene/liver pancreas.

n'ont pas été validés dans le cadre de l'hépatite aiguë sévère/fulminante.

> ***« Une aide au diagnostic est apportée par les scores International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) de 1999 et la forme simplifiée élaborée en 2008. Cependant ces scores n'ont pas été validés chez les patients ayant une hépatite auto-immune aiguë sous une forme sévère ou fulminante »***

Le diagnostic reste difficile car les anticorps anti-tissus peuvent ne pas être détectés chez 25 %-40 % des patients et le taux d'IgG peut être normal chez 20 %-30 % des patients [3].
Compte tenu du risque élevé d'évolution vers une hépatite fulminante, tout patient ayant une HAI aiguë sévère doit être référé à un centre de transplantation hépatique.

> ***« L'hépatite auto-immune a une présentation hétérogène expliquant en partie la difficulté de prise en charge de ce type de pathologie »***

> ***« Les patients ayant une hépatite auto-immune aiguë sévère doivent être adressés rapidement à un centre de transplantation hépatique car l'évolution vers une hépatite fulminante peut nécessiter une greffe hépatique en urgence »***

Doit-on réaliser une ponction-biopsie hépatique chez les patients ayant une hépatite auto-immune aiguë sévère ?

L'altération des facteurs de coagulation chez les patients avec HAI aiguë sévère rend la ponction-biopsie hépatique à risque élevé de saignement. Toutefois, l'histologie a un rôle important dans le diagnostic de l'HAI et les deux scores diagnostiques comprenant une évaluation histologique. Donc chez les patients avec une coagulation perturbée, la ponction-biopsie hépatique doit être réalisée par voie transjugulaire. L'histologie permet d'éliminer d'autre pathologie hépatique ou pathologie concomitante (HAI/cholangite biliaire primitive), de retrouver les éléments caractéristiques de l'HAI, d'évaluer la présence d'une hépatopathie chronique sous-jacente et la sévérité de l'atteint hépatique. Les recommandations de l'EASL définissent l'histologie de l'HAI « *typique* » par la présence de : hépatite d'interface, infiltrat inflammatoire faite des lymphocytes et plasmocytes dans les espaces portes qui s'étend dans le lobule, emperipolesis, « rosette » et « *compatible* » : hépatite chronique, infiltrat lymphocytaire sans signes typiques [4].
Cependant l'aspect histologique dans le cadre l'HAI aiguë sévère peut être diffèrent, une nécrose importante peut masquer les caractéristiques typiques. De plus, l'infiltrat inflammatoire et la nécrose sont souvent présents dans la région centro-lobulaire comme rapporté par plusieurs études [5, 6] mais cette localisation n'est pas encore intégrée dans un score *(figure 1)*.

Est-ce que le traitement par corticoïdes chez les patients avec hépatite auto-immune aiguë sévère est indiqué ?

Le bénéfice des corticoïdes chez les patients ayant une HAI aiguë sévère reste controversé étant donné le risque infectieux élevé. De plus, le taux de transplantation hépatique chez les patients traités reste important, évalué entre 43 % et 83 % [7, 8].
Les recommandations de l'EASL [4] suggèrent de traiter les patients avec 1 mg/kg/j de corticoïdes le plus rapidement possible et d'évaluer la réponse 7 jours après l'introduction des corticoïdes. En absence de réponse, le patient doit être inscrit sur liste pour une transplantation hépatique en urgence. Mais les critères d'échec de ce type de traitement ne sont pas clairs [9].

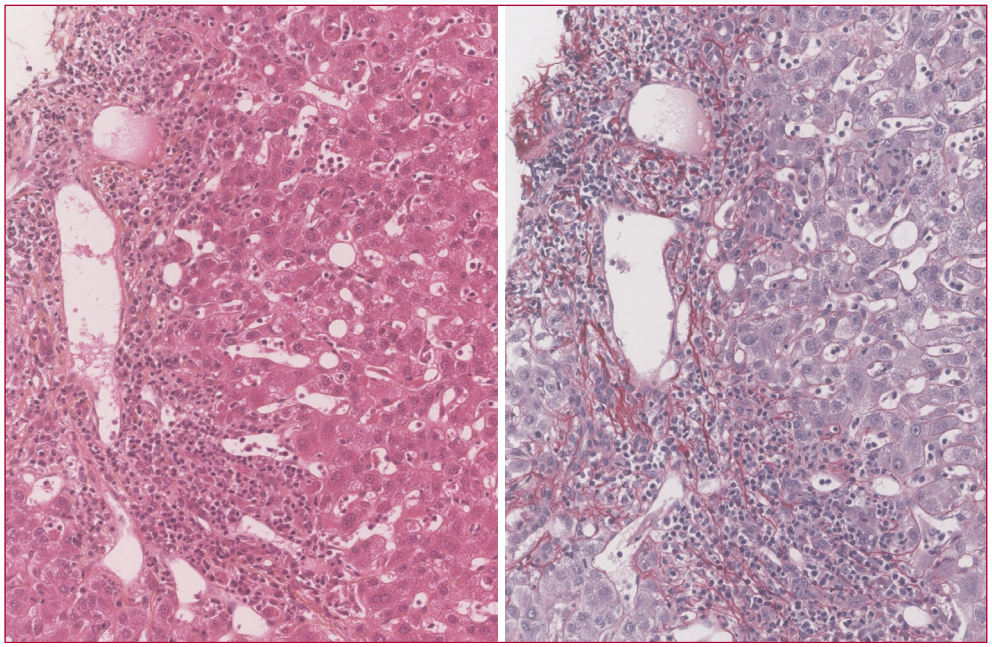


Figure 1. Histologie d'une hépatite auto-immune aiguë sévère sans hépatopathie chronique sous-jacente (illustration : courtoisie du Dr M. Sebagh).

« La prise en charge de l'hépatite auto-immune aiguë sévère comprend l'administration de corticoïdes le plus rapidement possible. Les facteurs de réponse aux corticoïdes proposés doivent être validés »

Avant d'introduire la corticothérapie, il est important de réaliser un bilan infectieux complet.

Il n'y a pas d'évidence du bénéfice d'une prophylaxie antibiotique mais cela est souvent administré avec la corticothérapie. Pour l'évaluation de la réponse aux corticoïdes certains facteurs prédictifs ont été identifiés [10, 11]. Cependant les études disponibles incluent des effectifs de taille faible et, parfois hétérogènes (adultes et pédiatriques et HAI sévère et non sévère). Une étude multicentrique française [12] récente a identifié le taux d'INR au début du traitement par corticoïdes et l'évolution de la bilirubine entre J0 et J3 et aussi entre J0 et J7 de l'introduction de la corticothérapie comme des facteurs prédictifs de réponse aux corticoïdes (survie sans transplantation hépatique). Un score de réponse aux corticoïdes est en train d'être élaboré. Le traitement doit être débuté une fois que le diagnostic a été posé, et dans le même temps un bilan de transplantation hépatique peut être débuté. En cas de survenue d'une encéphalopathie hépatique, il faut poursuivre le traitement mais aussi inscrire le patient en super urgence.

Observation n° 2

Une patiente de 31 ans se présente chez son médecin traitant pour un rash cutané non prurigineux. Le bilan biologique montre une cytolyse modérée (ASAT 75 UI/L et ALAT 140 UI/L). Le reste du bilan est normal. La patiente a comme principal antécédent un syndrome dépressif traité par agomélatine depuis sept mois. Le médecin lui recommande d'arrêter le traitement et d'effectuer un bilan hépatique dans deux mois. Celui-ci est le suivant : ASAT 1 052 UI/L ALAT 1684 UI/L, bilirubine totale à 212 µmol/L, TP 69 %, INR 1,32, facteur V 87 %. Le bilan étiologique est négatif à l'exception du taux d'IgG 17,33 g/L [7-16] et un taux d'anticorps antinucléaires 1:320 d'aspect mouchetés.

Quelle est votre hypothèse diagnostique ? Comment distinguer une hépatite auto-immune d'une hépatite médicamenteuse ?

En effet une hépatite médicamenteuse peut être évoquée, induite par l'agomélatine, « *Drug Induced Liver Injury* (DILI) » qui mime un tableau d'HAI ou une hépatite immuno-mediée. Une HAI « vraie » déclenchée par l'administration d'un médicament peut être aussi discutée.

Faire la part entre ces différents cas peut être difficile [13]. Les études qui ont comparé les différences cliniques et

biologiques entre l'HAI induite par un médicament et la vraie HAI n'ont pas permis de mettre en évidence des différences biologiques significatives entre les deux pathologies [14,15]. Il est donc important de vérifier l'imputabilité d'un médicament. Plusieurs classifications peuvent être utilisées et le site internet www.livertox.com peut être consulté pour avoir des informations sur l'imputabilité des médicaments avec toxicité hépatique et une revue de la littérature est aussi fournie.

> ***« Le diagnostic différentiel avec une hépatite médicamenteuse peut être difficile »***

La nitrofurantoïne et la mynocycline peuvent être à l'origine d'hépatite aiguë avec des caractéristiques biologiques similaires à celles de l'HAI [16].
La ponction-biopsie hépatique permet de vérifier s'il y a des signes évocateurs d'HAI et surtout de mettre en évidence une éventuelle hépatopathie chronique sous-jacente, plutôt en faveur d'une HAI. La combinaison de plusieurs caractéristiques histologiques aide au diagnostic [17]. De plus la ponction-biopsie hépatique permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique *(figure 2)*.

Est-ce que les patients ayant une suspicion d'hépatite médicamenteuse avec les caractéristiques d'une hépatite auto-immune doivent être traités ?

En cas de doute entre HAI « vraie » et DILI, les recommandations de l'EASL conseillent de débuter un traitement par corticoïdes. La dose initiale doit être de 0,5-1 mg/kg/jour avec décroissance progressive [4]. Une étude a montré que les patients qui présentaient une amélioration spontanée ont eu une rechute par la suite nécessitant la mise en place d'un traitement par corticoïdes avec amélioration successive [18]. Il y a en effet de rares cas d'amélioration spontanée malgré la présence de signes d'HAI chronique mais cela reste anecdotique [19].

> ***« En cas de doute diagnostique, il est recommandé d'administrer des corticoïdes 0,5-1 mg/kg/jour avec une décroissance progressive »***

Après deux ans de rémission biologique complète, il est possible d'arrêter le traitement immunosuppresseur. La récidive du tableau d'hépatite est plutôt en faveur d'une HAI.

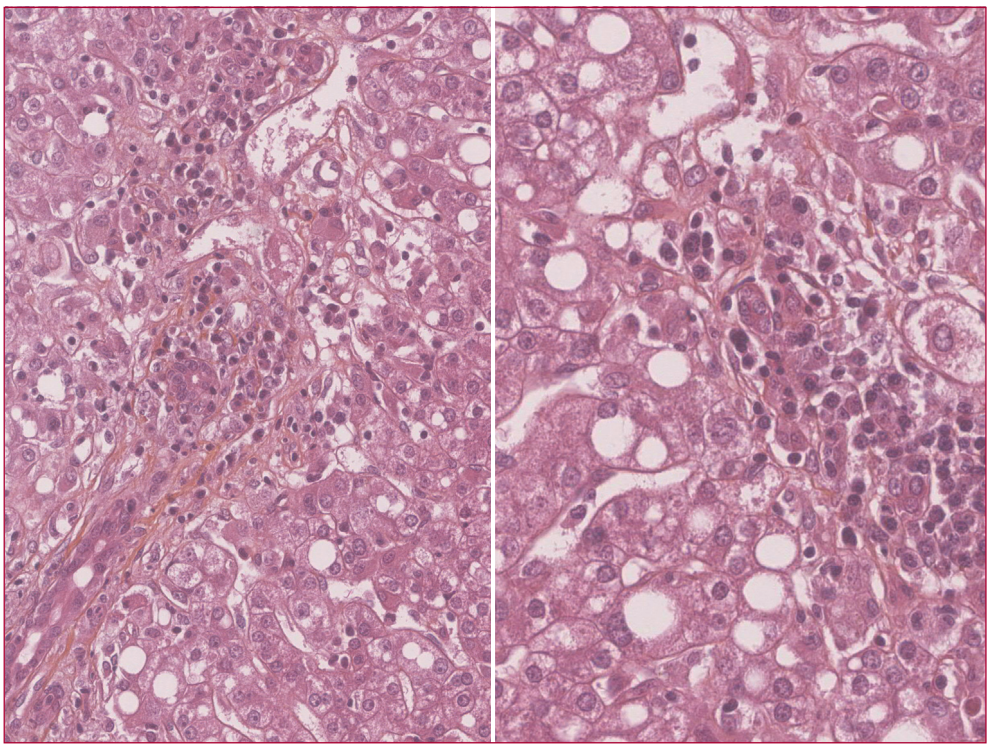


Figure 2. Histologie d'une hépatite auto-immune induite par un médicament (illustration : courtoisie du Dr M. Sebagh).

La différence entre les deux pathologies est le succès de l'arrêt du traitement qui est rapporté chez 100 % des patients ayant une hépatite médicamenteuse et chez 35 % des patients avec HAI [14].

La ponction-biopsie hépatique a-t-elle un rôle dans la décision d'arrêt du traitement ?

La réalisation d'une ponction-biopsie hépatique avant l'arrêt du traitement chez les patients avec un diagnostic douteux n'est pas recommandée. Cependant, chez les patients avec une HAI en rémission biologique complète, la persistance d'une activité histologique est possible [20].

> ***« Après 2 ou 3 ans de rémission biologique, une discussion d'arrêt des immunosuppresseurs peut être envisagée après une ponction-biopsie hépatique pour s'assurer de la complète disparition de toute activité inflammatoire histologique »***

Le patient peut-il avoir un deuxième épisode ?

Il est indispensable de ne plus réintroduire le même médicament chez le patient ayant fait une hépatite aiguë avec une imputabilité de ce médicament. Néanmoins, ces patients sont susceptibles de présenter une rechute d'hépatite aiguë [21]. Toute prise de médicament, de même classe, doit être associée à une surveillance régulière du bilan hépatique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, *et al.* Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 222-7.

2. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 169-76.

3. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013 ; 58 : 897-914.

4. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 971-1004.

5. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, *et al.* Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 255-8.

6. Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ, *et al.* Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011 ; 53 : 517-26.

7. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, *et al.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 996-1003.

8. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, *et al.* Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014 ; 61 : 876-82.

9. De Martin E, Coilly A, Ichai P, *et al.* The role of corticosteroids in acute-severe autoimmune hepatitis is still highly debatable. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 1041-2.

10. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, *et al.* Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011 ; 53 : 926-34.

11. Moenne-Loccoz R, Severac F, Baumert TF, *et al.* Usefulness of corticosteroids as first-line therapy in patients with acute severe autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 444-6.

12. De Martin E, Coilly A, Roux O, *et al.* Acute severe autoimmune hepatitis: Prognostic factors of steroid therapy response (2017). Oral Abstracts (Abstracts 1-263). *Hepatology* 2017 ; 66 : 1-148.

13. Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 747-9.

14. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, *et al.* Drug-induced autoimmune hepatitis : clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 2040-8.

15. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 958-76.

16. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, *et al.* Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 103-12.

17. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, *et al.* The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011 ; 54 : 931-9.

18. Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N, Shiraki K. Seven cases of autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011 ; 54 : 1892-3.

19. Barge S, Ziol M, Nault JC. Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan. *Hepatology* 2017 ; 66 : 2086-8.

20. 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.

21. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, *et al.* Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 820-7.