

Hépatites auto-immunes : prise en charge thérapeutique

MODULE 1

Alexandre PARIENTE

Unité d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, 64046 Pau Cedex.
E-mail : alex.pariente@wanadoo.fr

TABLE DES MATIÈRES

LE TRAITEMENT DE LA POUSSÉE D'HÉPATITE AUTO-IMMUNE SÉVÈRE PAR CORTICOÏDES ET AZATHIOPRINE

- Les 3 essais thérapeutiques
- L'essai de la Mayo Clinic
- Concordance des 3 essais
- Conduite pratique

LA PRÉVENTION DES RECHUTES

- Le risque de rechute
- L'efficacité de l'azathioprine
- Les risques de l'azathioprine
 - Azathioprine et cancers
 - Les autres risques de l'azathioprine
- Conduite pratique

PRISE EN CHARGE DES ÉCHECS DU TRAITEMENT D'ATTAQUE

- Inhibiteurs de la calcineurine
 - Ciclosporine
 - Tacrolimus
- Antimétabolites
 - 6-mercaptopurine
 - Mycophénolate mofétil
 - Cyclophosphamide
 - Méthotrexate
- Conduite pratique
- Transplantation

FAUT-IL TRAITER LES HÉPATITES AUTO-IMMUNES « NON SÉVÈRES » ?

PEUT-ON RÉDUIRE LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE ?

GROSSESSE

CONCLUSION

CONTENTS

Therapy of auto-immune hepatitis

TREATMENT OF SEVERE AUTO-IMMUNE HEPATITIS FLARE WITH STEROIDS AND AZATHIOPRINE

- The 3 therapeutic trials
- The Mayo Clinic's trial
- Concordance of the 3 trials
- Practical management

PREVENTION OF RELAPSE

- The risk of relapse
- Efficacy of azathioprine
- Risks of azathioprine
 - Azathioprine and cancers
 - Other untoward effects of azathioprine
- Practical management

MANAGEMENT OF FLARE TREATMENT FAILURE

- Calcineurin inhibitors
 - Ciclosporine
 - Tacrolimus
- Antimetabolites
 - 6-mercaptopurine
 - Mycophenolate mofetil
 - Cyclophosphamide
 - Methotrexate
- Practical management
- Transplantation

IS TREATMENT INDICATED IN "NON SEVERE" AUTO-IMMUNE HEPATITIS?

IS IT POSSIBLE TO DECREASE STEROID UNTOWARD EFFECTS?

PREGNANCY

CONCLUSION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie peu fréquente, de cause inconnue, atteignant surtout les femmes, et dont le diagnostic nécessite la coexistence de critères positifs (lésions histologiques, hypergammaglobulinémie, élévation des aminotransférases, auto-anticorps sériques) et négatifs (élimination des causes médicamenteuses, des infections virales et des maladies cholestatiques principalement) [1]. Le

traitement de cette maladie potentiellement mortelle à court et moyen terme fait appel aux corticoïdes et à l'azathioprine depuis les résultats de 3 essais contrôlés randomisés historiques menés dans les années 1960-70. Dans les années 1980, l'efficacité de l'azathioprine sur la prévention des rechutes a été établie. Plus récemment, divers traitements, dont les mieux étudiés sont la ciclosporine et le mycophénolate mofétil, ont été proposés en cas

d'échec du traitement de référence, afin d'éviter la transplantation hépatique, seul recours en cas d'insuffisance hépatique sévère, qui peut être suivie de récurrence de la maladie sur le foie transplanté.

Le traitement de la poussée d'hépatite auto-immune sévère par corticoïdes et azathioprine

Les 3 essais thérapeutiques

Le traitement de l'hépatite auto-immune est fondé sur 3 essais thérapeutiques, par ordre chronologique celui du Royal Free Hospital [2, 3], celui de la Mayo Clinic [4, 5] et celui du King's College Hospital [6]. La comparaison de ces trois essais est très en faveur de celui de la Mayo Clinic en raison de la qualité supérieure de la méthode et des publications. L'essai pionnier du Royal Free Hospital n'est pas mené en double insu, et les critères de rémission ou d'échec ne sont pas définis, expliquant sans doute les très grandes variations de la durée du traitement. L'essai du King's College Hospital, rapporté de façon très succincte, est sans doute le moins convaincant. Pour ces raisons, et parce que ces publications sont déjà anciennes et leurs résultats originaux oubliés, l'essai de la Mayo Clinic est analysé en détail ci-dessous.

L'essai de la Mayo Clinic [4, 5]

Cet essai fut conduit de Mars 1967 à Juillet 1973. Il s'agissait d'un essai randomisé en double insu.

Les critères d'inclusion établissaient un diagnostic d'hépatite chronique active sévère établi sur des éléments cliniques, biochimiques et histologiques : a) une durée d'évolution sans amélioration supérieure à 10 semaines et/ou l'existence d'une cirrhose ; b) une élévation persistante de l'activité des ASAT supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (N), ou la conjonction d'une élévation de l'activité des ASAT supérieure à 5 N et des gammaglobulines au-dessus de 2 N ; c) une image histologique d'hépatite chronique « agressive » associant une nécrose parcellaire modérée à sévère et un infiltrat inflammatoire. Les auteurs avaient postulé que, dans ce groupe d'hépatites chroniques actives sévères, la mortalité spontanée serait de 50 % à 3 ans. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'une encéphalopathie hépatique, la suspicion d'hépatite alcoolique, ou un antécédent de cancer dans les 5 dernières années. Un quart des malades de l'essai initial avait déjà reçu de la prednisone. La moitié des malades avaient d'emblée une cirrhose. Quatre des 63 malades du premier essai étaient porteurs de l'AgHBs, et furent répartis par le hasard dans tous les bras thérapeutiques sauf le groupe COMB (*cf infra*). Des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-muscle lisse étaient présents dans 16 (25 %) et 45 (71 %) cas, respectivement. Au cours de ces deux essais successifs, 124 malades furent randomisés en 5 groupes. Quatre malades inclus dans l'essai initial en furent secondairement exclus. La population étudiée comportait finalement 42 hommes et 78 femmes, âgés de 13 à 75 ans.

Le groupe PRED recevait de la prednisone seule à doses décroissantes (60 mg/j de J0 à J7, 40 mg/j de J8 à J14, 30 mg de J15 à J30, puis 20 mg/j au long cours). Le groupe COMB recevait une association de prednisone (30 mg/j de J0 à J7, 20 mg/j de J8 à J14, 15 mg/j de J15 à J30, puis 10 mg/j au long cours) et d'azathioprine (50 mg/j). Le groupe AZP recevait de l'azathioprine seul à raison de 100 mg/j. Le groupe PRED-TITRAD recevait le même traitement que le groupe PRED pendant

les trois premiers mois, puis 10 mg/j de prednisone un jour sur deux, la dose étant éventuellement augmentée toutes les 2 semaines par paliers de 10 mg, pour conserver la rémission biologique. Une biopsie hépatique était faite tous les 6 mois pendant 18 mois, puis à 2 et 3 ans.

La mortalité fut identique dans les groupes PRED (2/30), COMB (3/30) et PRED-TITRAD (2/31), et significativement inférieure à celle des groupes AZP (6/13) et placebo (6/16). Le taux de rémission histologique (définie comme un aspect normal, ou d'hépatite chronique persistante, ou de cirrhose inactive) était identique dans les groupes PRED (18/30) et COMB (17/30), et significativement supérieur à celui des groupes PRED-TITRAD (6/31), AZP (3/16) et placebo (3/16). Une cirrhose n'apparut que chez 4 malades, appartenant tous aux groupes placebo ou AZP.

Une rémission clinique et biochimique (bilirubine, albumine et gammaglobulines normales, ASAT < 2 N) fut obtenue chez environ 80 % des malades des groupes PRED, COMB, et PRED-TITRAD dans les 6 premiers mois de traitement. Dans les groupes placebo et AZP, la rémission clinique et biochimique ne fut observée que dans 40 % des cas, et dans un délai plus long (12-18 mois). La rémission histologique fut retardée en moyenne de 12 à 18 mois par rapport à la rémission biochimique. Environ un tiers des malades en rémission clinico-biochimique avaient encore un aspect histologique d'hépatite chronique active, alors qu'un tiers des malades régressant vers une hépatite non spécifique (un aspect d'hépatite chronique persistante) n'était pas en rémission clinico-biochimique complète.

Un échec thérapeutique (défini par l'apparition d'une encéphalopathie spontanée, ou l'aggravation d'une ascite associée à un doublement de la bilirubinémie au-delà de 120 mg/L) fut observé dans 28 cas sur 124 (14 %), dont 18 dans les 6 premiers mois, avec 19 décès.

En analyse univariée, l'existence initiale d'un ictère et d'une ascite s'aggravant, ou d'une nécrose submassive (nécrose extensive avec collapsus de lobules adjacents) était associée à une réduction du taux de rémission ou d'amélioration, alors que les malades ayant un taux de prothrombine normal ou une image histologique d'« hépatite subaiguë » avec nécrose en pont porto-hépatique avaient une probabilité plus élevée de réponse au traitement.

Une fois la rémission (clinico-biochimique et histologique) obtenue, le traitement fut progressivement arrêté sur une période de 6 semaines. Le taux de rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement fut de 10/17 dans le groupe PRED, 8/24 dans le groupe COMB, 2/4 dans le groupe AZP, 0/6 dans le groupe PRED-TITRAD, 0/3 dans le groupe placebo.

Les effets indésirables du traitement furent fréquents : 19/30 dans le groupe PRED, 5/30 dans le groupe COMB, dont 3 cas de diabète cortico-induit et 2 éruptions induites par l'azathioprine, 4/31 dans le groupe PRED-TITRAD ; mis à part le diabète, des complications sévères de la corticothérapie ne furent observées que dans le groupe PRED. L'interprétation des leucopénies et thrombopénies observées dans les groupes recevant de l'AZP est difficile, de même que l'imputabilité des 4 cancers observés (2 épithéliomas basocellulaires, 1 carcinome vésical, 1 lymphome, ce dernier dans le groupe PRED-TITRAD).

Les auteurs concluaient que l'association de prednisone et d'azathioprine selon le schéma « COMB » offrait le meilleur rapport bénéfice/risque, avec une efficacité équivalente à celle de la prednisone seule selon le schéma PRED, et significativement moins d'effets secondaires.

Concordance des 3 essais

La mortalité des groupes placebo était similaire dans l'essai du Royal Free Hospital et celui de la Mayo Clinic (45-55 %),

témoignant de la sévérité des malades inclus. Dans les 2 essais, la corticothérapie seule et l'association de prednisone et d'azathioprine réduisaient la mortalité d'un facteur de 80 %. Le taux de rémission complète, proche de 60 %, n'est indiqué que dans l'essai américain. L'azathioprine seule à dose modérée était inefficace dans l'essai américain, et moins efficace que la prednisolone dans l'essai du King's College Hospital. La prévalence des effets indésirables sévères de la corticothérapie était élevée et voisine dans les 3 essais. En revanche, le taux de complications iatrogènes semblait nettement diminué par l'association prednisone à dose réduite et azathioprine.

Conduite pratique

Les malades ayant une hépatite auto-immune sévère, définie par les critères d'inclusion de l'essai de la Mayo Clinic [4, 5] (*cf supra*) doivent être traités, en l'absence de contre-indication, par l'association de prednisone (30 mg/j au début) et d'azathioprine (50 mg/j), jusqu'à l'obtention des critères cliniques et biologiques de rémission. La réalisation de biopsies hépatiques itératives est discutable, ce d'autant plus qu'un traitement préventif des rechutes est instauré (*cf. infra*). En l'absence d'amélioration rapide, notamment en cas de nécrose submassive ou d'hépatite grave, une transplantation doit être envisagée, en même temps qu'un traitement alternatif est discuté (*cf. infra*).

Le traitement des hépatites auto-immunes peu sévères (qui sont rares), ne satisfaisant pas aux critères de sévérité biologique d'inclusion dans l'essai de la Mayo Clinic, est discuté (*cf. infra*).

La prévention des rechutes

Le risque de rechute

Les données sur « l'histoire naturelle » de l'HAI après traitement proviennent également de la Mayo Clinic. La moitié des malades en rémission biochimique et histologique rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (dont les 3/4 dans les 3 premiers mois), et le risque cumulatif de rechute à 2 ans est de 64 % [4, 7]. En revanche, ce risque n'est que de 5 % à 4,5 ans chez les malades qui n'ont pas rechuté dans les 6 mois [8]. Si le diagnostic de rechute est précoce, le traitement d'attaque est de nouveau efficace, mais la probabilité d'obtenir une nouvelle rémission prolongée sans traitement est réduite à 20 %, [8]. Les malades qui rechutent ont un risque accru de progression vers la cirrhose (39 % contre 7 % à 5 ans), mais aussi d'effets secondaires du traitement, dont la fréquence, similaire à celle du premier traitement lors de la première rechute, devient considérable (70 %) à partir de la seconde rechute [8].

Une étude récente non contrôlée suggère qu'un traitement initial de durée supérieure ou égale à 4 ans détermine un taux de rémission prolongée plus élevé (67 %), qu'un traitement durant 2 à 4 ans (17 %) ou 1 à 2 ans (10 %) [9]. A l'inverse, l'équipe de la Mayo Clinic n'a pas observé de différence de durée de traitement entre les malades en rémission prolongée et les rechuteurs [10].

L'efficacité de l'azathioprine

L'efficacité de l'azathioprine dans la prévention des rechutes a été clairement établie par les travaux de l'équipe du King's College. Une première étude prospective non randomisée chez 30 malades avait montré que l'arrêt de l'azathioprine (1 mg/kg/j) suivi de la réduction de la prednisolone de 2 mg/j toutes les deux semaines était associé à une rechute chez

9 malades sur 10 à 1 an, trois fois sur 4 avant même l'arrêt total des corticoïdes ; la rechute restait sensible à la reprise du traitement initial [11]. Un essai contrôlé contre placebo chez 50 malades en rémission sous prednisolone et azathioprine montra ensuite que l'arrêt du seul azathioprine était associé à un taux cumulatif de rechute de 32 % à 18 mois qui n'était que de 6 % chez les malades laissés sous traitement combiné [12].

La même équipe a comparé l'efficacité d'une dose plus élevée d'azathioprine (2 mg/kg/j) associée à un sevrage corticoïde complet à la poursuite du traitement combiné classique (avec 1 mg/kg/j d'azathioprine), dans un essai contrôlé randomisé chez 47 malades en rémission sous azathioprine et prednisone ; il n'y eut aucune rechute au bout d'un an dans les deux groupes [13].

Ce travail a été étendu à 72 malades consécutifs, en rémission depuis au moins 1 an sous traitement combiné, qui reçurent tous 2 mg/kg/j d'azathioprine, alors que la prednisolone était progressivement arrêtée [14]. Douze malades (17 %) rechutèrent, 7 sans explication (entre 7 et 59 mois), 2 après réduction de la dose d'azathioprine à 1 mg/kg/j en raison d'une pancytopenie, un après une varicelle, une après une grossesse, et une après l'arrêt du traitement à 2 ans. Soixante malades (83 %) restèrent en rémission complète avec un recul médian de 5,5 ans (1 à 12 ans). Trente-neuf des 42 malades biopsiés pendant la rémission clinico-biologique avaient une activité histologique nulle ou faible ; les trois autres gardaient une activité modérée malgré des transaminases normales. Vingt-six malades acceptèrent de réduire la dose d'azathioprine à 1 mg/kg/j : 15 (58 %) restèrent en rémission avec un recul de 1 à 6,5 ans et 5 (19 %) rechutèrent dans un délai de 8 à 26 mois ; parmi les 6 autres malades qui voulurent arrêter totalement le traitement, il y eut 2 rechutes. Les effets indésirables de la corticothérapie disparurent au prix d'arthralgies fréquentes (56 %) et d'une asthénie initiale, mais aucun malade ne désira reprendre des corticoïdes... Une cytopénie entraîna l'arrêt du traitement chez 4 malades : deux rechutèrent à la diminution de l'azathioprine à 1 mg/kg/j, mais pas les 2 autres chez qui la corticothérapie avait été reprise de principe. Neuf décès furent observés au cours du suivi, dont quatre en rapport avec un cancer épithélial. Il y eut 2 grossesses normales (malgré une rechute traitée par prednisolone). Aucun cas de pancréatite ou d'hépatotoxicité attribuable à l'azathioprine ne fut observé.

Les risques de l'azathioprine

AZATHIOPRINE ET CANCERS

Le principal frein à l'élargissement des indications de l'azathioprine est la crainte de la survenue de cancers. L'augmentation du risque de cancer (essentiellement lymphomes non hodgkiniens, cancers cutanés et carcinome hépatocellulaire) est bien documentée chez les malades ayant reçu une transplantation d'organe. Ce risque n'est pas clairement documenté en dehors du contexte de transplantation d'organe. Une étude rétrospective concernant 755 malades atteints de maladies inflammatoires de l'intestin traités par 2 mg/kg d'azathioprine pendant 2 j à 15 ans a conclu à l'absence d'augmentation du risque de cancer avec un recul médian de 9 ans (2 semaines à 29 ans) [15].

Il existe peu de travaux consacrés spécifiquement à l'hépatite auto-immune. Dans un essai contrôlé danois comparant azathioprine et prednisone chez 154 malades atteints d'hépatopathie chronique non alcoolique, il existait une tendance non significative à la surmortalité par cancer (13/39) dans le groupe azathioprine par rapport au groupe prednisone (4/32), après un suivi médian de 91 mois [16]. Chez 149 malades de la Mayo Clinic évalués dans une étude rétrospective, la probabilité de survenue d'un cancer extra-hépatique était de 3 % à 10 ans, soit

un risque relatif de 1,4 (IC 95 % : 0,6-2,9) par rapport à la population générale appariée sur l'âge et le sexe [17].

Globalement, chez les malades non transplantés traités par azathioprine, il est possible qu'il existe une augmentation de l'incidence de cancers rares comme les lymphomes non hodgkiniens, mais cela est difficile à prouver sans une très grande cohorte. Néanmoins, globalement le risque semble faible et acceptable si l'indication du traitement a été portée avec soin.

LES AUTRES RISQUES DE L'AZATHIOPRINE

L'insuffisance médullaire est la complication la plus sévère du traitement par l'azathioprine, et justifie une surveillance hématologique régulière tout au long du traitement. Le déficit homozygote en thiopurine méthyltransférase, qui a une fréquence de 1/300 dans la population générale, expose à une insuffisance médullaire sévère et précoce, et pourrait être recherché avant le début du traitement [18].

Une intolérance à l'azathioprine est observée chez 5 à 10 % des malades traités pour maladie de Crohn. Il a été suggéré que la 6-mercaptopurine pourrait remplacer l'azathioprine dans certains cas. Ainsi, chez 21 patients atteints de maladie de Crohn intolérants à l'azathioprine, la substitution par la 6-mercaptopurine a déterminé une récurrence de la manifestation d'intolérance dans 55 % des cas, essentiellement en cas de pancréatite ou d'éruption cutanée [19]. La 6-thioguanine (Lanvis®), pourrait représenter une alternative intéressante en cas d'intolérance à l'azathioprine. En effet, cette molécule est transformée en 6-thioguanine nucléotides qui sont considérés comme les principaux métabolites actifs de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine, et elle a récemment été utilisée avec succès chez 16 malades sur 17 atteints de maladie de Crohn intolérants à l'une de ces 2 molécules, dont 6 avec pancréatite [20]. On ne dispose toutefois pas de données sur son efficacité au cours de l'hépatite auto-immune.

Conduite pratique

Choisir entre le risque de rechute et celui des effets délétères d'un traitement immunosuppresseur au long cours est difficile, et ne peut aujourd'hui s'appuyer sur les résultats d'essais randomisés.

Si on veut obtenir 20 à 25 % de rémission prolongée après l'arrêt du traitement d'attaque [10], il faut satisfaire aux critères biologiques et *histologiques* de rémission de l'essai de la Mayo Clinic et donc biopsier les malades sous traitement, environ 6 mois après l'obtention de la rémission biochimique en raison du retard de la rémission histologique par rapport à la rémission biochimique. L'arrêt du traitement doit être progressif. Au cours de la décroissance, en cas d'augmentation des transaminases à plus de 2 N, il faut maintenir, voire réaugmenter la dose de prednisone au palier précédent. Les transaminases doivent être régulièrement surveillées pour dépister précocement la rechute ; si elles s'élèvent au dessus de 3 N, la rechute histologique est certaine, et la biopsie hépatique n'est pas indispensable avant de re-traiter [10].

Si on choisit le traitement par l'azathioprine au long cours, il faut utiliser en première intention la dose de 2 mg/kg/j et appliquer une surveillance régulière de son efficacité et de sa tolérance. Un essai de sevrage pourrait être discuté après 4 ans de rémission sous traitement (mais idéalement devrait être mené dans le cadre d'un essai thérapeutique...).

Prise en charge des échecs du traitement d'attaque

Un tiers des malades n'atteint pas la rémission du fait d'effets secondaires provoquant l'arrêt du traitement, d'une amélioration

n'atteignant pas les critères de rémission, ou encore en raison d'une aggravation sous traitement. Dans cette dernière situation, l'échec est habituellement apparent dès les 2 premiers mois. On ne dispose ici d'aucun essai randomisé pour guider l'attitude thérapeutique, mais seulement d'essais en ouvert, d'effectifs souvent réduits, ou de cas cliniques isolés. Chez 21 malades, la reprise du traitement classique à la posologie initiale, maintenue au moins un mois, a déterminé une amélioration clinique et biochimique dans 75 % des cas mais une rémission histologique dans un cas sur cinq seulement [21]. Une étude de la Mayo Clinic a montré la gravité de l'évolution dans le sous-groupe de malades ayant une nécrose multilobulaire qui n'ont pas de réponse biochimique au traitement dans un délai de 2 semaines ; dans ce sous-groupe, la mortalité était en effet de 100 % à 4 mois. Ce travail indique que cette population de malades doit bénéficier d'une transplantation hépatique précoce, ou d'autres tentatives thérapeutiques [22].

Inhibiteurs de la calcineurine

CYCLOSPORINE

Les résultats du traitement par la ciclosporine n'ont malheureusement fait l'objet que de publications sous forme de cas cliniques isolés [24-26] et de 3 séries courtes, chez l'adulte résistant à l'association prednisone-azathioprine [26-28]. Il y eut 15 réponses sur 18 et une complication infectieuse mortelle. Dans plusieurs cas, l'arrêt du traitement ou la diminution de la ciclosporinémie à moins de 200 µg/L a été suivie d'une rechute. Les effets secondaires étaient modérés à court terme. Chez l'enfant, 2 études non contrôlées suggèrent l'efficacité de la ciclosporine. Dans un essai prospectif multicentrique, 30 enfants ont reçu de la ciclosporine seule pendant 6 mois, puis une combinaison d'azathioprine et de prednisone à faible dose : à l'exception d'un échec précoce, tous les malades évoluèrent vers la rémission complète, pour 80 % d'entre eux dans un délai de 6 mois [29]. La deuxième étude, rétrospective, rapporte 100 % de rémission prolongée chez 15 enfants ou adolescents traités par ciclosporine seule au long cours pour une hépatite auto-immune de type 2 [30]. Enfin, dans deux cas d'insuffisance hépatique aiguë s'aggravant sous prednisone et azathioprine, l'adjonction de ciclosporine permit de passer le cap [30]. La tolérance de la molécule était excellente dans les 2 études [29, 30]. Ces résultats justifient la réalisation d'essais contrôlés comparant la ciclosporine au traitement classique, au moins dans les cas sévères ou *a priori* plus résistants (type 2 notamment).

TACROLIMUS

Le tacrolimus (FK506) n'a fait l'objet que d'une étude pilote et d'un résumé trop peu informatifs pour être utilisables [31, 32].

Antimétabolites

6-MERCAPTOPYRINE

En cas d'inefficacité de l'association corticoïdes-azathioprine, il a été suggéré (sur 3 cas) qu'une rémission pouvait être obtenue avec la 6-mercaptopurine [33]. En fait, la bio-équivalence des deux médicaments est discutée [34].

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Le mycophénolate mofétile (2 g/j) associé à la prednisone a été évalué dans 7 cas d'hépatite auto-immune de type 1 résistant au traitement conventionnel (dont 3 cas d'intolérance à l'azathioprine ; [35]. La normalisation des transaminases a été obtenue chez 5 malades sur 7 après 3 mois de traitement, et la dose

médiane de prednisone a été réduite de 20 à 2 mg/j à 9 mois, tandis que l'activité histologique était très fortement diminuée [35]. La dose de mycophénolate mofétil a du être diminuée dans 2 cas en raison d'une cytopénie.

CYCLOPHOSPHAMIDE

Une rémission biochimique et histologique a été rapportée chez 3 malades traités par cyclophosphamide à la dose initiale de 1 à 1,5 mg/kg/j, associée à la prednisone à doses dégressives ; la rémission a été maintenue par un traitement au long cours associant 50 mg de cyclophosphamide un jour sur deux et 2,5 à 10 mg/j de prednisone [36].

MÉTHOTREXATE

L'efficacité du méthotrexate a également été suggérée dans 2 cas cliniques [37, 38].

Conduite pratique

En cas d'échec du traitement d'attaque, il est raisonnable de vérifier l'observance du traitement, et l'exactitude du diagnostic (en se méfiant particulièrement d'un syndrome de chevauchement avec la cirrhose biliaire primitive ou la cholangite sclérosante primitive).

Dans le groupe des hépatites auto-immunes de type 1, il a été établi que l'antigène HLA B8 et l'antigène HLA DR3 sont associés à un risque plus élevé d'échec thérapeutique, la présence de l'antigène HLA DR4 étant au contraire associée à un pronostic favorable [39]. Ces observations n'ont cependant pas d'incidence pratique. Les hépatites auto-immunes de type 2, caractérisées par la présence d'anticorps anti-LKM1, et plus fréquentes chez l'enfant, semblent plus résistantes au traitement classique, et pourraient justifier d'emblée un traitement par la ciclosporine [30]. La dose d'azathioprine peut être insuffisante, et il est actuellement possible de l'adapter en se guidant sur le dosage des 6-thioguanine nucléotides érythrocytaires : le bien-fondé de cette stratégie vient d'être établi dans le traitement de la maladie de Crohn [40], mais il est probable qu'elle est plus applicable en cas d'échec du traitement d'entretien qu'à la phase aiguë en cas d'insuffisance hépatique sévère. En cas d'intolérance à l'azathioprine, on peut recourir au mycophénolate mofétil.

En pratique, en situation d'échec du traitement d'attaque, et en l'absence d'essais contrôlés, la ciclosporine est sans doute le médicament dont l'efficacité est la mieux documentée, suivie par le mycophénolate mofétil. La transplantation hépatique doit être toujours discutée d'emblée, en raison du risque d'aggravation rapide dans cette situation.

Transplantation hépatique

L'hépatite auto-immune représente 4 % des indications de transplantation hépatique en Europe, avec un taux de survie de 83 % à 1 an et de 70 % à 5 ans (données du registre européen de transplantation hépatique communiquées par Didier Samuel). Il existe un risque de récurrence de la maladie sur le greffon, malgré le traitement immunosuppresseur, qui pourrait concerner 20 % des malades [41, 42]. Les résultats de la transplantation pourraient être moins bons dans l'hépatite auto-immune de type 2, peut-être en raison de la sévérité plus grande de la maladie au moment de l'intervention [43].

Faut-il traiter les hépatites auto-immunes « non sévères » ?

En 1980, Koretz et Ponz de Leon soulignèrent que l'immense majorité (97 à 100 %) des malades atteints d'hépatite chronique

active histologiquement prouvée ne remplissaient pas les critères d'inclusion/exclusion de l'essai princeps de la Mayo Clinic [44, 45]. En dehors de quelques cas de consommation d'alcool excessive, la majorité de ces malades avait une hépatite virale B, ou non A - non B. Il est probable qu'aujourd'hui, dans la mesure où l'on peut facilement éliminer les atteintes liées aux virus B et C, l'immense majorité des malades ayant une HAI remplit (ou presque) les critères d'inclusion de cet essai. On peut également noter qu'en France, dans un centre de référence, la fréquence de l'hépatite auto-immune parmi les hépatites chroniques n'était que de 7 %, ce qui est bien dans l'ordre de grandeur indiqué [46]. Les arguments en faveur du traitement des formes non sévères n'emportent pas la conviction [47]. La principale difficulté concerne les cirrhoses cryptogénétiques peu actives, dont une partie correspond probablement à l'évolution spontanée d'hépatites auto-immunes asymptomatiques. Dans ces cas, la seule discussion thérapeutique envisageable pourrait porter sur l'indication d'un traitement préventif des rechutes par l'azathioprine.

Peut-on réduire les effets indésirables de la corticothérapie ?

L'incidence des effets secondaires de la corticothérapie peut être diminuée par une réduction de la dose quotidienne, en association avec l'azathioprine. La corticothérapie alternée et la corticothérapie pulsée (90 mg/j/5 j/mois) sont clairement moins efficaces que les régimes de référence [5, 48]. Le budésone, un corticoïde à forte extraction hépatique, a été évalué dans 2 études ouvertes. Chez 13 malades, il existait une diminution significative des transaminases et des gammaglobulines après administration de 6-8 mg/j de budésone pendant 9 mois, mais les résultats individuels n'étaient pas fournis ; la cortisolémie matinale était normale, sauf chez les malades atteints de cirrhose [49]. Dans un essai mené à la Mayo Clinic chez 10 malades cortico-dépendants, une dose quotidienne de 9 mg de budésone ne détermina une rémission que chez 3 malades, avec un syndrome de sevrage corticoïde dans tous les cas, et des effets irréguliers sur la densité osseuse ; les auteurs ont estimé ces résultats trop insuffisants pour engager un essai randomisé [50].

Il n'y a pas eu d'essai évaluant l'effet préventif des biphosphonates sur les complications osseuses de la corticothérapie mené spécifiquement dans l'hépatite auto-immune. Bien que l'efficacité clinique soit encore discutée, il semble raisonnable de prescrire des cures discontinues d'etidronate, au moins chez les malades ayant un risque fracturaire élevé [51].

Grossesse

La grossesse peut coïncider avec une rémission spontanée de l'hépatite auto-immune, mais la maladie peut également se révéler pendant la grossesse ou durant le post-partum [52]. Une série récente a rapporté 35 grossesses chez 18 femmes atteintes d'HAI, compliquée de cirrhose dans 7 cas. Deux femmes décédèrent (l'une pendant la grossesse, par hypertension artérielle pulmonaire d'origine embolique, et l'autre 6 mois après l'accouchement après une rupture de varices oesophagiennes). Il y eut 31 naissances normales et 2 décès fœtaux après un accouchement prématuré. Un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur avait été administré au cours de 22 grossesses. Deux cas de malformations furent observés chez des enfants dont la mère n'avait pas reçu d'azathioprine. Des poussées d'hépatite survinrent au cours de 4 grossesses, et également 4 fois durant le post-partum. Il semble donc prudent de poursuivre le traitement pendant la grossesse. Si la maladie était en rémission et le

traitement arrêté avant la grossesse, il faut exercer une surveillance étroite des transaminases pendant la grossesse et le post-partum.

Conclusion

Le traitement des formes sévères d'hépatite auto-immune repose toujours sur l'association de corticoïdes et d'azathioprine, qui permet d'obtenir la rémission et de la maintenir chez environ 3 malades sur 4, au prix d'effets indésirables généralement bénins. La place des autres immunosuppresseurs devrait être précisée par des essais contrôlés, nécessairement multicentriques, en raison de la relative rareté de la maladie, et de la nécessité de stratifier les malades, au moins selon le type d'hépatite auto-immune.

RÉFÉRENCES

- International Auto-immune Hepatitis Group report : review of criteria for diagnosis of auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Quart J Med* 1971;158:159-85.
- Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of Prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
- Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, 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.
- Summerskill WHJ, 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.
- Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973 ; i : 735-7.
- Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WHJ. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after steroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980;7:518-23.
- Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215-9.
- Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-5.
- Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 auto-immune hepatitis : a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-7.
- Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston ALWF, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with auto-immune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685-9.
- Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, Williams R. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in auto-immune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985 ; i : 668-70.
- Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in auto-immune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8: 781-4.
- Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in auto-immune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-63.
- Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
- Tage-Jensen U, Schlichting P, Thomsen F, Hybye G, Thomsen AC. Malignancies following long-term azathioprine treatment in chronic liver disease. A report from the Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Liver* 1987;7:81-3.
- Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VLW. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10: 39-43.
- Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:351-4.
- Kmieciak Le Corguille M, Lémann M, Bouhnick Y, Bonnet J, Coffin B, Marteau P, et al. Peut-on utiliser la 6-mercaptopurine (6-MP) en cas d'intolérance à l'azathioprine (AZA) dans la maladie de Crohn (MC) ? (abstract) *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21 : A136.
- Dubinsky M, Feldman E, Abreu MT. Idiosyncratic adverse reactions to 6-mercaptopurine and azathioprine can be averted by switching to thioguanine (6-TG) in patients with IBD (abstract). *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1) A56.
- Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease : causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221-7.
- Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe auto-immune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448-53.
- Mistilis SP, Vickers CR, Darroch MH, McCarthy SW. Cyclosporin, a new treatment for chronic active hepatitis. *Med J Aust* 1985;143: 463-5.
- Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporin treatment of auto-immune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93: 890-3.
- Person JL, Mc Hutchinson JG, Fong TL, Redeker AG. A case of cyclosporine-sensitive, steroid resistant, auto-immune chronic active hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:317-20.
- Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporin in the management of corticosteroid-resistant type 1 auto-immune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040-7.
- Canva-Delcambre V, Baudet-Bourgarel A, Boruchowicz A, Paris JC. Cyclosporin treatment of auto-immune chronic active hepatitis (abstract). *J Hepatol* 1995;23(suppl 1) : 170.
- Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant auto-immune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-8.
- Alvarez F, Ciocca M, Canero Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of auto-immune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-7.
- Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of ciclosporin A in children with type 2 auto-immune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111-4.
- Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus : a potential new treatment for auto-immune chronic active hepatitis : results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
- Heneghan MA, Rizzi P, McFarlane IG, Portmann B, Harrison PM. Low dose tacrolimus as treatment of severe auto-immune hepatitis : potential role in remission induction (abstract). *Gut* 1999;44(suppl 1) : A61.
- Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of auto-immune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine *Gastroenterology* 1996;110:271-4.
- Yarze JC, Herlihy KH, Fritz HP, Poulos AM. Azathioprine and 6-mercaptopurine and auto-immune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110:2027.

35. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-5.
36. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for auto-immune hepatitis-report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571-8.
37. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 auto-immune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990-3.
38. Venkataramani A, Jones MB, Sorrell MF. Methotrexate therapy for chronic active auto-immune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3432-4.
39. McFarlane IG. The relationship between auto-immune markers and different clinical syndromes in auto-immune hepatitis. *Gut* 1998;42:599-602.
40. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904-15.
41. Ratziu V, Samuel D, Sebah M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for auto-immune hepatitis : evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131-41.
42. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, et al. Incidence and recurrence of auto-immune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:519-26.
43. Cattan P, Berney T, Conti F, Calmus Y, Homberg C, Houssin D, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in auto-immune hepatitis according to subtypes. *Transpl Int* 2002;15:34-8.
44. Koretz RL, Lewin KJ, Higgins J, Fagen ND, Gitnick G. Chronic active hepatitis. Who meets treatment criteria ? *Dig Dis Sci* 1980;25:695-9.
45. Ponz de Leon M, Carulli N. Chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1981;26:957-8.
46. Hammel P, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Degott C, Level R, et al. Etiology of chronic hepatitis in France : predominant role of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1994;21:618-23.
47. Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Auto-immune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334:923-4.
48. Wang KK, Czaja AJ, Shiels MT, Rakela J. Pulse Prednisone in the treatment of severe HbsAg-negative chronic active hepatitis in relapse : a prospective randomized treatment trial (abstract). *Gastroenterology* 1989;96 : A671.
49. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of auto-immune chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-590.
50. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent auto-immune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-6.
51. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
52. Grangé JD, Amiot X. La grossesse est-elle possible chez les femmes atteintes d'hépatite auto-immune ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:723-4.
53. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, Mc Farlane IG. Management and outcome of pregnancy in auto-immune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.