



Journal Homepage: - [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/20672

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/20672>



### RESEARCH ARTICLE

#### HEPATITE AUTO-IMMUNE : QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2024 ?

Maryame El Khayari<sup>1</sup>, A. Ibrahimi<sup>2</sup>, M. Elabkari<sup>3</sup> and H. Abid<sup>4</sup>

1. Service d'hépatogastro-entérologie, CHR Moulay Ali Chérif Er-Rachidia.
2. Faculté de Médecine et de Pharmacie Er-Rachidia, Université Moulay Ismail Meknès.
3. Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Hassan II de Fès.
4. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed ben Abdallah de Fès.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 25 January 2025

Final Accepted: 28 February 2025

Published: March 2025

#### Abstract

Les hépatites auto-immunes représentent un groupe hétérogène des maladies inflammatoires du foie rare, grave complexe et héréditaire avec nette prédominance féminine. Évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémissions, La physiopathologie reste encore inconnue et sa classification demeure débattue. Lediagnostic positif est difficile repose sur des arguments cliniques, biologiques, sérologiques, histologiques et évolutifs formalisés par des scores diagnostiques valides Le pronostic dépend de la précocité de la PEC et du stade de la maladie. Le traitement initial consiste en une corticothérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien avec un agent épargnant les stéroïdes. Plusieurs types de réponses aux traitements ont été défini avec des interprétations assez large dans les études ce qui gêne la codification de la prise en charge thérapeutique des hépatites auto-immunes.[1] L'objectif de notre article est de faire une Mise au point sur la prise en charge thérapeutique de l'Hépatite auto-immune à la lumière des nouvelles recommandations.

"© 2025 by the Author(s). Published by IJAR under CC BY 4.0. Unrestricted use allowed with credit to the author."

#### Introduction:-

##### Quels sont les objectifs du traitement au cours d'une hépatite auto-immune(HAI )?[2]

1. Rémission clinique avec régression totale des symptômes.
2. Rémission biologique avec normalisation des transaminases ainsi que des immunoglobulines
3. Rémission histologique avec diminution de l'inflammation hépatique .
4. Limiter l'activité de la maladie et des rechutes ultérieures .
5. Diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose .
6. Réduire la morbidité et la mortalité liées au foie à long terme et améliorer la qualité de vie .

##### Quels sont les Moyens thérapeutiques ?[3]

1. Corticoïdes systémiques :Prednisone ,prédnisolone ou budésonide
2. Thiopurine (Azathioprine ou 6 Mercaptopurine )
3. Mycophénolate Mofétil (MMF)
4. Anti-Calceurine (Tacrolimus , ou Cyclosporine )
5. Anti-TNF alpha ,Anti-CD20 .

**Corresponding Author:- Maryame El Khayari**

Address:- Service d'hépatogastro-entérologie, CHR Moulay Ali Chérif Er-Rachidia.

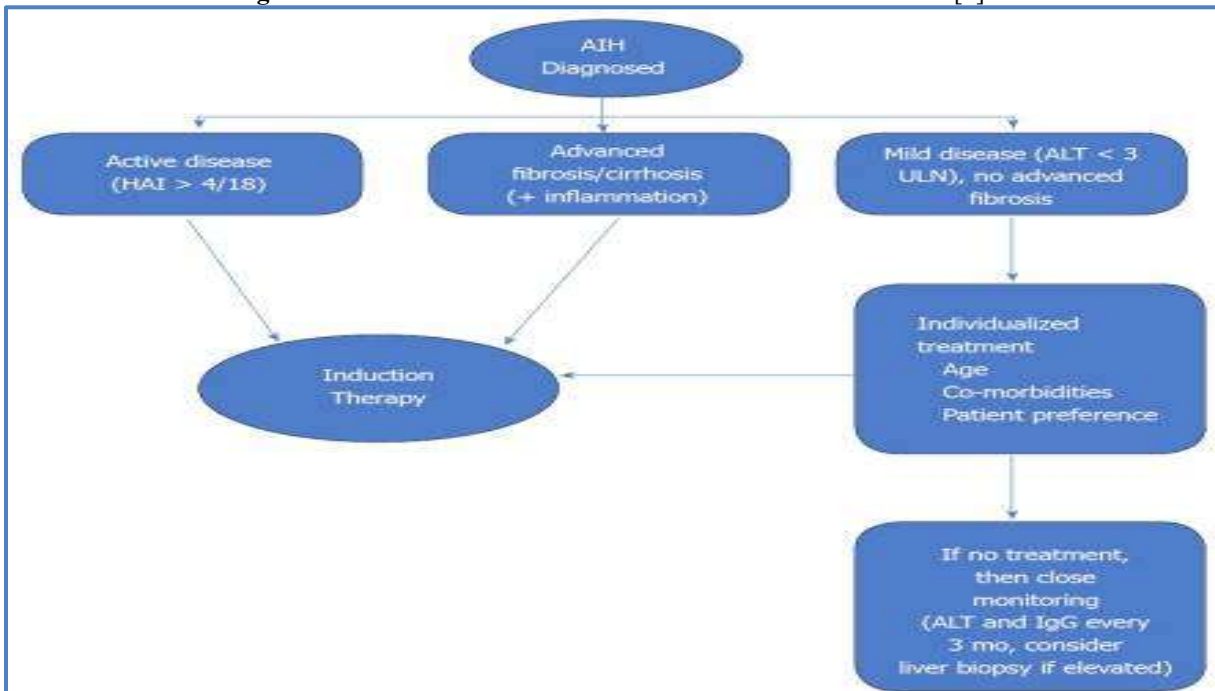
## 6. Transplantation hépatique

**Quels sont les indications du traitement ?**

1. Tous les patients atteints d'HAI doivent être considérés comme des candidats au traitement, et la variable la plus importante à prendre en compte est le moment du traitement plutôt que la nécessité du traitement .[4]
2. Si on compare les indications du traitement en 2023 avec EASL 2015 on peut conclure que ces indications actuelles sont élargies voir (Figure 1 et 2) .

**Figure 1:-** Illustrant les indications du traitement selon Update of AIH: 2023[2]

Taux d'aminotransférases sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale
Taux d'aminotransférases sériques supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptômes</li> <li>▪ Un niveau élevé d'IgG, même s'il est inférieur à deux fois la limite supérieure de la normale</li> <li>▪ Un taux élevé de bilirubine conjuguée</li> <li>▪ Hépatite d'interface sur biopsie hépatique</li> </ul>
IgG sérique supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale
Cirrhose avec n'importe quel degré d'inflammation à la biopsie
Âge <18 ans
Caractéristiques histologiques de la nécrose en pont ou de la nécrose multiacineuse*

**Figure 2:-** Illustrant les indications du traitement selon EASL2015 [5].**Qui ne pas traiter ?[2]**

1. Les patients asymptomatiques avec des transaminases et des IgG normales ou subnormales, avec absence d'inflammation ou une inflammation minimale à la biopsie hépatique.
2. les patients atteints de cirrhose et dont la maladie est inactive (c'est-à-dire sans inflammation à l'histologie).

Cependant dans les 2 cas, une surveillance clinique et biologique est justifiée

Quel bilan pré thérapeutique à demander ?[2]

1. **Activité enzymatique de la Thiopurine Méthyl transférase (TPMT)** ;si activité faible ou absente :pas d'Azathioprine .
2. **Sérologie de l'hépatite virale B** :Aghbs,Ac Anti-Hbs,Ac anti-HBc .Si Aghbs ou AcantiHbc positifs il faut de la Chimio prévention en parallèle avec l'immunosuppression .
3. **Ostéodensitométrie** Pour mesurer le risque d'ostéoporose .

Quels sont les Modalités du traitement ?[2]

Figure 3:- Illustrant les Modalités du traitement selon Update of AIH: 2023

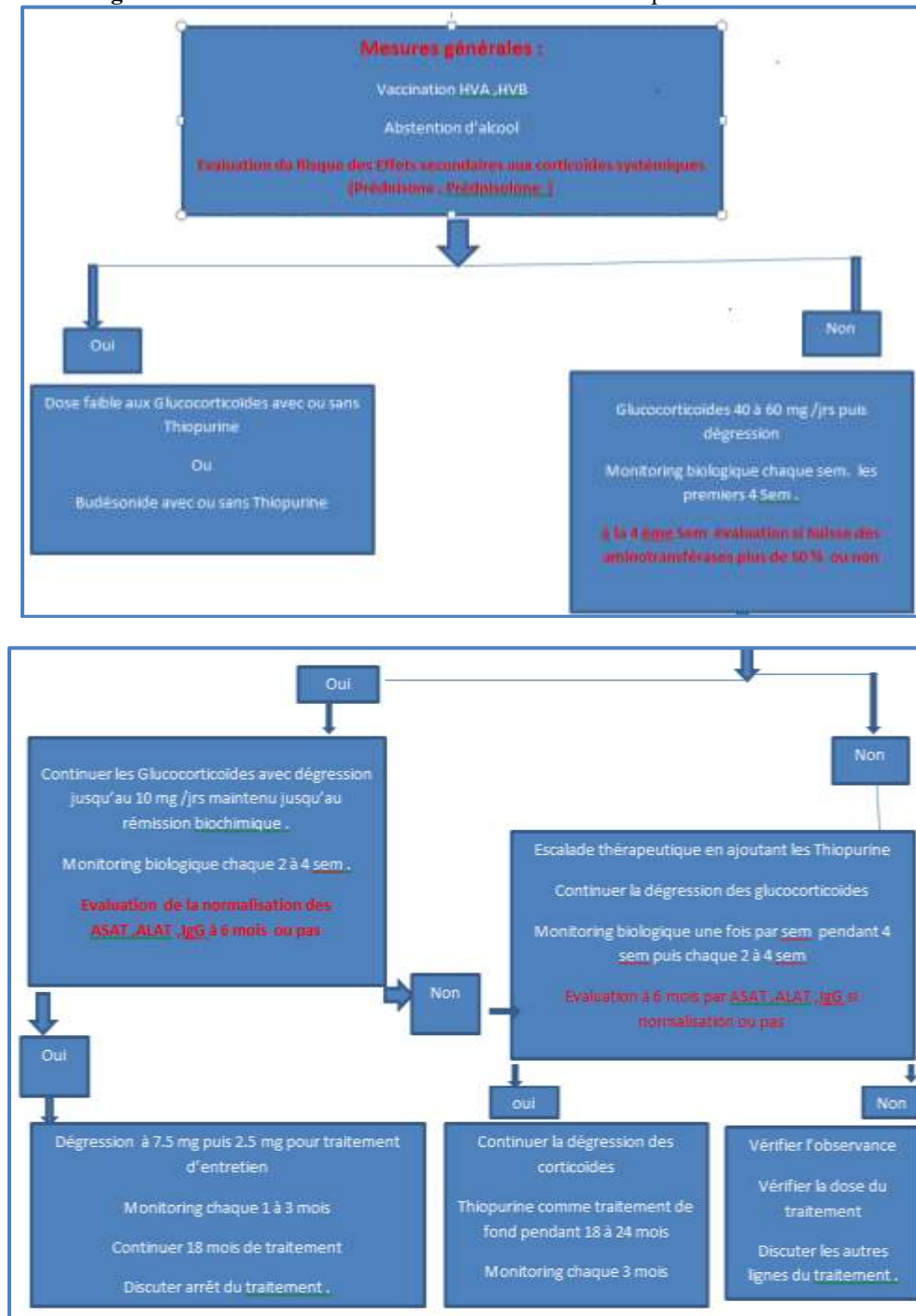
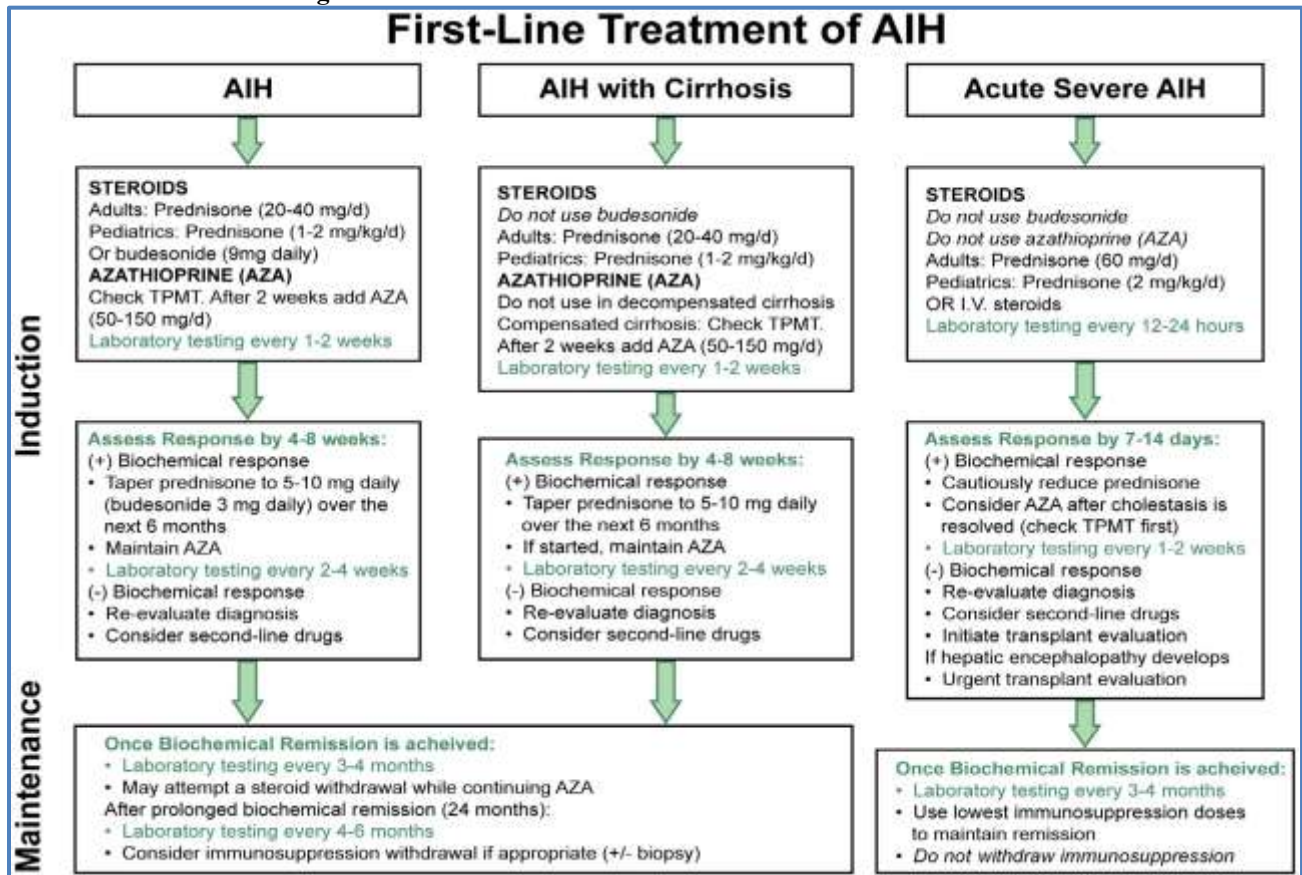


Figure 4:- Illustrant les Modalités du traitement AASLD2019.



### Les Réponses thérapeutiques [2]

#### Selon le groupe international des hépatites auto-immunes :

1. **La Non-réponse** : a été définie comme une diminution < 50 % des transaminases sériques dans **les 4 semaines** suivant l'initiation du traitement .
2. **La Réponse biochimique complète** : a été définie comme la normalisation des transaminases sériques et des IgG en dessous de la limite supérieure de la normale à **6 mois** après le début du traitement .
3. **Une Réponse insuffisante** à 6 mois était un échec à répondre à la définition ci-dessus .
4. **La Rémission Histologique** : est définie par un indice d'activité histologique de l'hépatite **<4/18** .
5. **L'intolérance au traitement** : tout événement indésirable possiblement lié au traitement entraînant l'arrêt potentiel du médicament .
6. **Echec** : Aggravation des paramètres cliniques, biologiques et/ou histologiques malgré un traitement standard dont l'observance est correcte, ou apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie.
7. **Rechute** : Elévation des ALAT à plus de 3 fois la LSN après arrêt du traitement .

#### Quels sont les Facteurs de Non Réponse à la 4<sup>ème</sup> semaine du traitement [2]

**10 à 20 %** des patients ne réponds pas aux traitements initiaux d'hépatite auto-immune, et que les facteurs associés aux non réponses Sont :

1. Cirrhose.
2. Age moins de 20 ans ou plus de 60 ans .
3. HLA B8 et /ou DR 3 qui n'est pas demandé en pratique courante .

#### Quels sont les facteurs de rechute après arrêt du traitement [2]

1. Une activité histologique persistante avant l'arrêt du traitement
2. Des taux élevés des Aminotransférases ainsi que des IgG plus de 2 la limite supérieur normal
3. Sexe masculin

4. La courte durée de traitement
5. HLA (A1 ,B8 ,DR3 ) sont associés à un risque élevé de rechute .

#### Quels sont les facteurs de résistance aux traitements[2]

1. L'âge < 30 ans
2. l'Ethnie (sujets noirs)
3. l'Insuffisance hépatique aigue
4. la Nécrose lobulaire sub-massive sur la biopsie .

#### Les thérapeutiques investigationnels ?[2]

1. **Mycophénolate Mofetil** :L'efficacité du MMF en tant que traitement de deuxième intention a également été étayée par une étude récente indiquant l'induction d'une rémission biochimique chez 60% des cas à la dose de 1g deux fois par jour et qui reste **plus efficaces chez les intolérants que chez les non Répondeurs** .
2. **Budésoude** : a été testé en tant qu'alternative à la prednisolone ou à la prednisone en tant que stéroïde ayant un effet de premier passage élevé dans le foie chez les malades non cirrhotiques . L'essai randomisé initial de grande envergure a montré une efficacité similaire à celle de la prednisolone,**Ne peut pas être utilisé chez les non répondeurs traditionnels** ainsi que ne doit pas être utilisé comme traitement de secours ,la dose à utiliser **3 mg \* 3/jrs** puis comme traitement de fond **3 mg \*2 /jrs** .
3. **Inhibiteurs de calcineurine :Tarolimus ou Cyclosporine** leur utilisation reste limité vu les données des essais randomisés limités ainsi que vu les effets secondaires importantes (HTA ,Insuffisance rénale ,les infections ,hyperlipidémies ) .Mais leur efficacité est supérieur par rapport aux MMF(54% versus 34% ) .
4. **Autres traitement** :ont été étudiés comme le Sirolumis ,le Méthotrexate ,L'infliximab ainsi que le Rituximab ,mais leur utilisation reste limité vu les données limités dans le contexte d'HAI vis-à-vis leur efficacité et leur innocuité .

#### Qu'ils sont les indications de la Transplantation hépatique (TH)?[2]

l'HAI reste une excellente indication à la transplantation avec des taux de survie de 90% à cinq ans et de 75% à dix ans avec comme indications :

1. Cirrhose Décompensé
2. Score Meld-Na plus de 15
3. Carcinome Hépatocellulaire répondant aux critères de transplantation .
4. Insuffisance hépatique Aigue .

#### Qu'ils sont les facteurs de rechute post TH ?[2]

1. Un âge plus jeune au moment de la TH moins de 42 ans .
2. Utilisation du mycophénolatemofétil .
3. Inadéquation du sexe donneur/receveur .
4. Les IgG élevés en pré-TH .

#### Les Cas Particuliers ?[2]

1. **HAI avec insuffisance hépatique aigue** :Reste mal codifié ,mais la plupart des auteurs commence par la corticothérapie systémique à la base de prédnisone ou prédnisolone à 1mg /kg (max 60 mg /jrs ) pendant 1 à 2 semaines vu le risque des complications septiques , et la transplantation hépatique réservé aux cas qui répondent pas à la corticothérapie soit sur des critères cliniques ou biologiques .
2. **HAI et Cirrhose** : doit être traité si inflammation histologique ,dont les schémas thérapeutiques sont les mêmes à l'exception du budésoude qui est contre indiqué ,la surveillance doit inclure aussi la cirrhose avec dépistage du CHC ainsi que dépistage de l'hypertension portale et ses complications et les indications de transplantation hépatique .
3. **HAI et Grossesse** : Hépatite autoimmune chez la femme enceinte est associé à un risque de diabète gestationnel ,à un risque hypertensive ainsi à un risque de Prématurité ,concernant les traitement ;les glucocorticoïdes ainsi que les thiopurines peuvent être utilisés sans risques ,tandis que les MMF sont déconseillées durant la grossesse ainsi que 3 mois de préférence avant la conception vu le risque des anomalies congénitales ,et la perte du grossesse .Il faut noté aussi que la surveillance doit être 1 fois par trimestre durant toute la grossesse ainsi que durant les 12 semaines suivant la grossesse vu le risque accru des poussées post partum .

4. **HAI chez les enfants** : Il faut toujours démarré le traitement de préférence une bithérapie à base de glucocorticoïdes 1 mg/kg avec relai par l'Azathioprine après 2 semaines à la dose 0.5 mg/Kg ,en évitant la monothérapie à base des glucocorticoïdes systémiques vu le risque de retentissement sur la croissance , et la puberté .

#### Les patients avec HAI sans indication aux traitements :

1. Surveillance **biologique**( **Transaminases ,Bilurbiné ,IgG**) chaque **3 à 6 mois**
2. Surveillance de **la fibrose** par les moyens non invasive tous les **2 ans** ou si augmentation des transaminases .
3. Certains études suggère **la biopsie hépatique** à la recherche d'une activité histologique .

#### Peut-on arrêter le traitement ? [7]

1. Les patients chez qui on discute d'arrêter le traitement doivent avoir une Rémission complet ,en l'absence d'hépatite d'interface après au moins 3 ans de traitement et 2 ans de normalisation des transaminases (rémission clinique et biologique) .
2. une PBH reste souhaitable mais non recommandée systématiquement .
3. et ces patients doivent répondre aux critères suivants :
4. Age plus de 16 ans .
5. Ac anti LKM 1 ,AC anti SLA et LP négatifs
6. Absence d'hépatite d'interface à la biopsie .

#### L'implication du malade dans la décision d'arrêt est obligatoire

##### Les Modalités d'arrêt ?[2]

1. Pour les patients **sous corticoïde en monothérapie** on les garde sous dose minimale 2.5 mg à 7.5 mg /jrs pendant 18 à 24 mois puis en arrête si on a les critères d'arrêt .
2. Pour les malades **sous Azathioprine**, après 18 à 24 mois on baisse chaque mois par 50 mg jusqu'au 50 mg puis on arrête .

#### Surveillance Post arrêt du Traitement ?[7]

Une Surveillance clinico-biologique mensuelle les premiers 3 mois, puis chaque 3 mois la première année, puis annuelle a vie .

#### Modalités du traitement après la Rechute ?

L'AASLD a proposé 3 schémas de **traitement des rechutes** : [6]

- 1) **corticoïdes seules.**
- 2) **corticoïdes a faibles doses et azathioprine à 1 mg/kg/j.**
- 3) **azathioprine seule a fortes doses (2 mg/kg/j).**

Aucun essai n'a comparé ces trois schémas thérapeutiques.

L'étude de Johnson et al. a bien montre l'efficacité de **l'azathioprine en prévention des rechutes**

**La plupart des experts proposent de redémarrer le même traitement avec quoi on a pu obtenir la premier Rémission ,et on décide avec le malade un traitement à vie .[2]**

#### Qu'on est il de l'Education thérapeutique ?[8]

**La Haute Autorité de Santé** a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en oeuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte:

- Diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
- Programme personnalisé d'ETP qui définit les niveaux de compréhension de la maladie que le patient peut acquérir
- Mise en oeuvre des séances ETP
- Évaluation des acquis à l'issue de l'ETP

**L'hépatite auto-immune nécessite une attention renforcée lors de l'ETP vis-à-vis de :**

1. la corticothérapie et des immunosuppresseurs, leurs effets indésirables et leurs risques à long terme .
2. Du mode de vie, il convient d'insister notamment sur la lutte contre le surpoids et l'obésité, la consommation excessive d'alcool
3. Le tabac qui est associé à un risque majoré de progression vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire.
4. En cas de prise d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine, l'exposition solaire doit être limitée afin de diminuer le risque de cancers cutanés, notamment de carcinomes.

**Conclusion:-**

Le diagnostic de HAI nécessite une grande vigilance (y penser quasi systématiquement) en raison d'une évolution spontanée souvent sévère mais également une grande rigueur en raison du caractère dangereux d'une immunosuppression prolongée administré à mauvais escient. La grande efficacité habituelle d'un traitement simple (corticoïde et azathioprine) a paradoxalement limité les progrès dans la prise en charge thérapeutique. Ses principes généraux sont bien établis mais les modalités des pratiques sont assez variables et largement empiriques .De nombreuses recherches et avancées dans le domaine de l'hépatologie sont nécessaires dans l'avenir pour une meilleure prise en charge de cette entité d'HAI .

**References:-**

- [1] C. L. Mack et al., « Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases », *Hepatology*, vol. 72, no 2, p. 671-722, août 2020, doi: 10.1002/hep.31065.
- [2] « Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. | Semantic Scholar ». <https://www.semanticscholar.org/paper/Systematic-review-of-response-criteria-and-in-by-Pape-Snijders/328734d07ec896f03a980309a47fee117861d4c2> (consulté le 19 juillet 2023).
- [3] B. Terziroli Beretta-Piccoli, G. Mieli-Vergani, et D. Vergani, « Autoimmune hepatitis », *Cell Mol Immunol*, vol. 19, no 2, p. 158-176, févr. 2022, doi: 10.1038/s41423-021-00768-8.
- [4] L. S. Candels, M. N. Rahim, S. Shah, et M. A. Heneghan, « Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates », *J Hepatol*, vol. 75, no 2, p. 324-332, août 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.023.
- [5] « Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf ». Consulté le: 19 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf>
- [6] C. L. Mack et al., « Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases », *Hepatology*, vol. 72, no 2, p. 671-722, août 2020, doi: 10.1002/hep.31065.
- [7] J. Guirguis, Y. Alonso, R. Lopez, et W. Carey, « Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance », *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 6, no 4, p. 284-290, nov. 2018, doi: 10.1093/gastro/goy020.
- [8] G. N. Dalekos, J. Koskinas, et G. V. Papatheodoridis, « Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis », *Ann Gastroenterol*, vol. 32, no 1, p. 1-23, 2019, doi: 10.20524/aog.2018.0330.